



tersucht sind. Bei aerosol erzeugenden Maßnahmen, z.B. vor Bronchoskopie, Intubation und zahnärztlicher Behandlung, empfiehlt sich als Präexposition prophylaxe die Spülung der Mundhöhle des Patienten mit 1%iger oder 1,25%iger wässriger PVP-Iod-Lösung möglichst in Verbindung mit Gurgeln, vor HNO-Diagnostik/Eingriffen die Applikation als Spray in das V. nasi. Bei Exposition von Augen und Nasenhöhle kann zur Postexposition prophylaxe 1,25%ige wässrige PVP-Iod-Lösung eingesetzt werden. Es ist zu berücksichtigen, dass Ophthalmika steril sein müssen.

Solange regional/lokal gehäuft Infektionen mit SARS-CoV-2 auftreten, ist durch morgendliches und abendliches Gurgeln mit 0,23%iger wässriger PVP-Iod als Gurgellösung und Nasenspray ein zusätzlicher Schutz für Mitarbeiter in Gesundheitseinrichtungen zu erwarten. In Japan wird das Gurgeln mit 0,23%iger wässriger PVP-Iod-Lösung der gesamten Bevölkerung empfohlen. Im April 2020 hat die WHO PVP-Iod-Gurgellösungen in die Liste der experimentellen Behandlungen für COVID-19 aufgenommen.

Analog kann mit Beginn der epidemischen Ausbreitung der Influenza der Bevölkerung tägliches Gurgeln z.B. mit 0,23%iger wässriger PVP-Iod-Lösung, mit der Kombination Ethanol/etherische Öle oder mit hypertonischer Kochsalzlösung empfohlen werden. So wie durch die COVID-19 Pandemie das Tragen von Mund-Nasen-Bedeckung weltweit einen neuen Stellenwert in der Bevölkerung bekommen hat, erfährt vielleicht auch die japanische Tradition des antiseptischen Gurgelns eine Renaissance in Europa.

**Schlussfolgerung:** Zur Absicherung der aus *in-vitro*-Ergebnissen und Studien abgeleiteten Empfehlungen sind weitere klinische und epidemiologische Studien unerlässlich.

## ■ Summary

### **Prevention of respiratory viral infections by virucidal mucosal antiseptics among medical staff and in the community**

**Aim:** To prevent COVID-19 all preventive hygiene measures possible must be taken for the protection of, in particular, medical personnel but also the general population, because even if a vaccine is available its protective effect will not be known.

A literature search was conducted to analyse whether virucidal mucosal antiseptics is an adequate measure for the prevention of COVID-19. In addition, the role of mouthwash/gargling was analysed as an unspecific measure for the prevention of respiratory infections. The methodology was designed to present *in vitro* results and study findings as a synopsis.

**Results:** As from a concentration of 0.45%, povidone (PVP) iodine inactivates *in vitro* enveloped viruses, including SARS-CoV-2. One Japanese PVP iodine gargle/mouthwash formulation was effective even in a concentration of 0.23% against SARS-CoV-1, MERS-CoV and influenza virus H1N1.

Above 42.6%, ethanol is effective against SARS-CoV-1, MERS-CoV, influenza A and B viruses. In combination with etheric oils, 21.6% ethanol sufficed to inactivate influenza virus and SARS-CoV-2.

0.2% sodium hypochlorite is effective against coronaviruses.

Chlorhexidine digluconate (0.12%) is *in vitro* > 2lg less effective against SARS-CoV-2 as 1% PVP iodine.

0.1% octenidine dihydrochloride is *in vitro* as effective against SARS-CoV-2 as chlorhexidine. Replication of coronaviruses is completely suppressed through the induction of interferons when the active substance is brought into contact with cell cultures before infection.

1.5% hydrogen peroxide does not reach the effectiveness of chlorhexidine.

Hypertonic saline solution (3%, 2.5% and 2%) inhibits virus replication in rhino- as well as coronaviruses.

Sage extract is effective against vesicular stomatitis virus, avian infectious bronchitis and herpes simplex virus. Combined rhubarb and sage cream was as effective against labial herpes (cold sores) as acyclovir. Hence, efficacy against coronaviruses is assumed.

PVP iodine is considered to be the active ingredient of choice when used for pre- and post-exposure prophylaxis based on the state of knowledge on virucidal efficacy and mucosal tolerance based on the scientific insights gained over decades. If contraindicated by the patient's history, (hyperthyroidism, autonomic adenoma, allergy), alternative, albeit less-well studied, substances should be considered. In aerosol-generating medical procedures, e.g. before bronchoscopy, intubation and dental treatment, irrigation of the pa-

tient's oral cavity with 1% or 1.25% aqueous PVP iodine solution, if possible in combination with gargling, is recommended as pre-exposure prophylaxis, while prior to ear, nose and throat (ENT) diagnostic interventions/procedures its application as a spray into the nasal vestibule is recommended. After accidental exposure of the eyes and nasal cavity, 1.25 aqueous PVP iodine solution can be used as postexposure prophylaxis. It must be ensured that ophthalmic agents are sterile.

So long as there are regional/local clusters of SARS-CoV-2 infections, gargling in the morning and evening with 0.23% aqueous PVP iodine solution and its application as a nasal spray are likely to provide additional protection to health-care workers. In Japan gargling with 0.23% aqueous PVP iodine solution is recommended for the entire population. In April 2020, the WHO has included a PVP-I gargle solution in its list of experimental treatments for COVID-19.

As seen at the beginning of the epidemic spread of influenza in the population, daily gargling with e.g. 0.23% aqueous PVP iodine solution, in combination with ethanol/etheric oils or hypertonic saline solution, is recommended. Just as with the advent of the COVID-19 pandemic the wearing of face masks/face coverings has assumed a new role in the general population, so too will the Japanese tradition of antiseptic gargling perhaps experience a resurgence in Europe.

**Conclusion:** Clinical and epidemiological studies are indispensable to corroborate the *in vitro* findings and inferred recommendations.

**Keywords:** virucidal gargling · virucidal nasal spray · virucidal eye antiseptics · virucidal antiseptics · COVID-19

## ■ Einleitung

Bis zum 03.07.2020 waren weltweit 11.084.490 Menschen mit SARS-CoV-2 infiziert; 526.397 Infizierte waren gestorben, 6.208.643 genesen [1]. Bei der Anzahl der Todesfälle ist zu berücksichtigen, dass z.T. nur eine schwache Assoziation zwischen Komorbiditäten und COVID-19 besteht. So waren in einer Kohortenstudie im Ergebnis der Autopsie nur 95% der Todesfälle mit COVID-19 assoziiert [2]. Auch wenn gegenwärtig durch das weltweite Bemühen um Containment durch sozi-

ale Distanzierung mit Mindestabstand von 1,50 m, Tragen von Mund-Nasen-Schutz und intensivierete Händehygiene in den meisten Ländern die Zahl der Neuerkrankungen zurückgegangen ist [3, 4], ist mit einer zweiten Welle mit dem Beginn der saisonalen Zunahme respiratorischer Infektionen im Herbst 2020 zu rechnen, weil bis dahin noch keine ausreichende Herdimmunität erreicht ist.

Zur Prävention von COVID-19 müssen alle infrage kommenden hygienischen Präventionsmaßnahmen ausgeschöpft werden, um insbesondere das medizinische Personal, aber auch die übrige Bevölkerung zu schützen, weil selbst dann, wenn eine Schutzimpfung zur Verfügung steht, deren Schutzwirkung unbekannt ist. So wird z.B. durch die Gripeschutzimpfung nur bei etwa 60% der Geimpften im Alter von 18–65 Jahren eine Schutzwirkung erreicht [5]. Bei Kindern wurde abhängig vom Alter und saisonalen Impfstämmen eine Schutzwirkung zwischen 18 und 85% festgestellt [6].

Die aktuelle Entwicklung zeigt, dass es für medizinisches Personal wegen des erhöhten Expositionsrisikos besonders wichtig ist, über einfach durchführbare und zugleich wirksame Präventionsmaßnahmen zu verfügen. Im täglichen COVID-19-Lagebericht des RKI wurde am 03.07.2020 für Deutschland berichtet, dass bisher 13.897 COVID-19-Infektionen in einer medizinischen Einrichtung gemäß § 23 Abs. 3 IfSG Tätige betrafen [7]. Zu den Einrichtungen zählen z.B. Krankenhäuser, ärztliche Praxen, Dialyseeinrichtungen und Rettungsdienste. Davon waren 73% weiblich und 27% männlich. Der Altersmedian lag bei 41 Jahren. 20 Personen sind verstorben. Zusätzlich sind von 9.944 in unter § 36 IfSG fallenden Einrichtungen Tätigen 43 verstorben. Die hohen Fallzahlen bei dem Personal stehen im Einklang mit der Anzahl der berichteten Ausbrüche in Alters- und Pflegeheimen der letzten Wochen [7].

SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus) wird in erster Linie aus dem Respirations-trakt freigesetzt und über Tröpfchen bzw. als Aerosol, aber auch aerogen und durch Kontakt übertragen [8, 9]. Beim Einführen des Tubus zur Intubationsnarkose, vor diagnostischen und therapeutischen Eingriffen im oberen

Respirationstrakt (z.B. Rhinoskopie, Bronchoskopie, Bronchiallavage) sowie vor zahnärztlicher Behandlung kommt es zu verstärkter aerogener Virusfreisetzung [10] mit der Konsequenz höherer Infektionsgefährdung [11, 12]. Da ein großer Teil der Infizierten das Virus bereits vor Auftreten erster Symptome freisetzt [8], müssen bei der medizinischen Behandlung alle Schutzmaßnahmen eingehalten werden. Im Fall erhöhter Aerosolfreisetzung ist bei unklarer Risikoabschätzung zusätzlich zur Schutzkleidung eine FFP2-Maske zu tragen. Ergänzend erscheint viruzides Gurgeln seitens des Patienten als Präexpositionsprophylaxe sinnvoll. Der Raum muss adäquat belüftet sein. Im OP ist Unterdruck anzustreben [11, 13]. Während der Zusammenhang zwischen Expositionsdosis und Schweregrad der Infektion noch unklar ist, gibt es direkte Hinweise, dass die Wahrscheinlichkeit einer Infektion mit der Exposition zunimmt, und indirekte Hinweise, dass die anfängliche Viruslast Einfluss auf den Schweregrad der Infektion hat [14, 15].

SARS-CoV-2 können in der Raumluft 16 h im Aerosol überleben [94]. Auf Kupferoberflächen war nach 4 h, auf Pappe nach 24 h kein lebensfähiges Virus mehr nachweisbar [16]. Von Edelstahl- und Kunststoffkeimträgern konnte nach 2 bzw. 3 d vermehrungsfähiges Virus nachgewiesen werden [16]. In ähnlichen Untersuchungen mit höheren Virustitern von SARS-CoV-1 blieben die Viren bis zu 6 d vermehrungsfähig, wenn auch mit starkem Titerabfall [17]. HCoV (endemic human coronaviruses) verhält sich wie SARS-CoV-2 auf unbelebten Oberflächen (Kunststoff, Stahl), während MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome) nur bis 48 h infektiös bleibt [18].

Haupteintrittspforte für das Virus sind die Schleimhäute in der Nase [19] und im Mund-Rachen-Raum [12]. Die Rolle des Auges als Eintrittspforte ist nicht abschließend beurteilbar. Grundsätzlich kommen das Auge und der Tränen-gang als Eintrittspforte in Betracht, da die Schlüsselproteine für die Bindung des SARS-CoV-s, das spike (S) Protein und das ACE2 Protein, sowie die Protease TMPRSS2, die den Virus-eintritt begünstigt, in der Kornea nachgewiesen wurden [19]. Allerdings zeigen einige Studien, dass bei COVID-19-

Patienten praktisch nie SARS-CoV-2-RNA auf der Konjunktiva nachgewiesen wurde, lediglich bei einer Konjunktivitis [20]. SARS-CoV-2 können durch Husten und Niesen direkt auf das Auge gelangen oder von Oberflächen durch Handkontakt akquiriert und z.B. durch Berühren der Augen oder durch Kontakt mit der Mund- und Nasenhöhle an Zellrezeptoren binden. Solange die Rolle des Auges als Eintrittspforte nicht ausgeschlossen worden ist, empfiehlt sich bei massiver Kontamination eine viruzide Augenspülung. Es ist zu berücksichtigen, dass Ophthalmika steril sein müssen.

Mittels Literaturrecherche sollte evaluiert werden, ob in Ergänzung zu persönlichen Schutzmaßnahmen durch viruzide Schleimhautantiseptik eine Prävention bzw. Sofortmaßnahmen nach akzidenteller Kontamination möglich sind.

#### ■ Methodik der Studie

In den Monaten März bis Juni 2020 wurde eine Literaturrecherche in PubMed, Medline und Google ohne zeitliche Einengung durchgeführt. Folgende Suchwörter wurden in Kombination mit virucidal oder Coronavirus gewählt: antiseptic pre exposure prophylaxis, mucous membranes, eyes, mouth cavity, nares, antiseptic post exposure prophylaxis mucous membranes, eyes, mouth cavity, nares, respiratory infections/antiseptic prophylaxis, antiseptic gargle, virucidal gargle, virucidal mouth antiseptics/rinse, antiseptic efficacy coronavirus. Coronavirus wurde mit folgenden Suchwörtern kombiniert: PVP iodine, alcohols, etheric oils, sodium hypochlorite, hydrogen peroxide, chlorhexidine digluconate, octenidine dihydrochloride, hypertonic saline solution, sage extract, salvia officinalis, green tea and cyclodextrine.

Ergänzend wurden Stellungnahmen von Fachgremien und Standardwerke in die Auswertung einbezogen.

Die Quellen wurden zunächst von beiden Autoren getrennt bewertet und die Bewertung zusammengeführt. Berücksichtigt wurden gleichermaßen Studien mit *in vitro* gewonnenen Ergebnissen zur viruziden Wirksamkeit von Schleimhautantiseptika und klinische bzw. epidemiologische Studien zur präventiven Wirksamkeit einer viruziden Schleimhautantiseptik.

## ■ Wirksamkeit von Schleimhautantiseptika gegen Coronaviren

### PVP-I

**Viruzide Wirkung *in vitro*:** PVP-Iod ist hoch wirksam gegen behüllte Viren [21]. SARS-CoV-2 wird durch 1,25%ige bzw. 1%ige wässrige PVP-Iod-Lösung inaktiviert [22]. 1,25%ig ist PVP-Iod-Lösung auch gegen deutlich resistenterer unbehüllte RNA-Viren wie Echo- und Coxsackieviren innerhalb 30 s wirksam [24]. Durch 1%ige wässrige PVP-Iod-Lösung zum Gurgeln/Mundspülung wurden MERS-CoV und MVA (Modified Vaccinia Virus Ankara) innerhalb von 15 s > 4lg, SARS-CoV-2 innerhalb von 30 s > 3lg inaktiviert [23, 95]. Schon durch 0,23%ige wässrige PVP-Iod-Lösung (Mundspül-/Gurgellösung) werden bei Belastung mit 0,3 g Rindersebumalbumin/1 SARS-CoV-1, MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome coronaviruses) und Influenzavirus H1N1 in 15 s inaktiviert [22], wobei die Wirksamkeit gegen SARS-CoV-1 der von 70% Ethanol gleichwertig ist [26]. Daher empfiehlt das Ministerium für Health, Labour and Welfare Japans in Pandemiezeiten das tägliche Gurgeln mit 0,23% PVP-Iod zur Prävention von Infektionen des oberen Respirationstrakts [zit. in 27]. Auch hochpathogene aviäre Influenzaviren werden innerhalb 10 s unter die Nachweisgrenze inaktiviert [25].

**Antiseptische Wirksamkeit:** Im Winter 2002/2003 wurde in Japan in einem RCT der Einfluss dreimal täglichen Gurgelns (~20 ml für 15 s) mit Wasser oder 7%iger PVP-Iod-Lösung bzw. unter Verzicht auf Gurgeln (Kontrolle) während 60 d verglichen. Während durch Gurgeln mit Wasser die Inzidenz um 36% signifikant gesenkt wurde, war dies durch PVP-Iod mit 11% nur tendenziell der Fall [28]. Die Erklärung liegt vermutlich in der zu hohen Konzentration des PVP-Iods, weil dadurch die Standortflora und aufgrund der Zytotoxizität [29] die natürliche Resistenz beeinträchtigt werden. Da Gurgeln mit der PVP-Iod-Lösung der Kontrolle tendenziell überlegen war, ist bei reduzierter Konzentration ein günstigeres Ergebnis zu erwarten. In einer weiteren Studie mit gleich hoher PVP-Iod Konzentration gurgelten Schüler einer Mittelschule von Januar bis März (Kontrolle war Verzicht auf Gurgeln in 7 Mittelschulen der gleichen Stadt). In der Interventionsgruppe fehlten aufgrund

von Erkältung und Virusgrippe signifikant weniger Kinder [30].

Aufgrund der begrenzten Evidenz der „Gurgelstudien“ werden nachfolgend Studien mit aussagekräftigerer Methode dargestellt, die zeigen, dass gegen Bakterien eine antiseptische Wirksamkeit durch Gurgeln und Applikation im V. nasi erreichbar ist. Erwachsene mit chronischen respiratorischen Erkrankungen und wiederholten Infektionsepisoden gurgelten mindestens 4mal/d für mehrere Monate bis zu zwei Jahren mit 1%iger wässriger PVP-Iod Lösung. Im Vorher-Nachher-Vergleich wurde die Inzidenz akuter Exazerbationen signifikant herabgesetzt. Respiratorische Infektionen durch *P. aeruginosa*, *S. aureus* (einschließlich MRSA) und *H. influenzae* wurden um 50% reduziert. Es wurden keine Nebenwirkungen auffällig [31]. Zur Elimination von MRSA und multiresistenten *P. aeruginosa*-Stämmen mittels Gurgeln war PVP-Iod Benzethoniumchlorid (0,02%) und Chlorhexidindigluconat (0,002%) überlegen [32]. Gurgeln mit PVP-Iod (0,25%) vor oraler Intubation reduziert die Ausbreitung von Bakterien in die Trachea [33]. Nach zweimal täglich zwei Sprühstößen mit 1,25%iger wässriger PVP-Iod-Lösung in jedes Nasenloch während 3 d war bei 88 nasengesunden Probanden mit *S. aureus* Kolonisation im Cavum nasi kein *S. aureus* mehr nachweisbar [34]. Bei präoperativer Anwendung 5%iger wässriger PVP-Iod-Lösung 2mal/d für 5 d zur Dekontamination von *S. aureus* im V. nasi wurde die Trägerrate signifikant von 11,7 auf 0,6% reduziert [35]. Bereits durch zwei aufeinanderfolgende intranasale Applikationen von PVP-Iod (5%) wurde die im Abstrich gewinnbare Anzahl KbE von *S. aureus* bis zu 12 h signifikant von 4,8 lg KbE um durchschnittlich 2,2 lg reduziert [36].

### Natriumhypochlorit (NaOCl)

NaOCl ist 0,21%ig gegen Coronaviren wirksam [37] und bzgl. Verträglichkeit unbedenklich [38]. Es wird zur Plaquehemmung und Gingivitisbehandlung (0,25%ig) eingesetzt [39]. Untersuchungen zur präventiven Wirkung als Gurgellösung liegen nicht vor.

### Wasserstoffperoxid (WPO)

WPO hat ein breites viruzides Wirkungsspektrum [40]. HCoV wird durch 0,5% WPO in 1 min inaktiviert [36], SARS-CoV-2 ist gegen 1,5% WPO deut-

lich resistenter (Reduktion nur 0,8lg) [95]. Auch weitere Virusspecies sind weniger empfindlich. So werden für Adenoviren 3%/15 min, Influenzaviren 1%/2 h, 3%/20 min, HSV 3%/13 min, Rhinoviren 0,75%/50-60 min, 1,5%/18-20 min, 3%/6-8 min und Vacciniavirus 10%/1 h zur Inaktivierung benötigt [41].

In einem RCT war 3% WPO physiologischer Kochsalzlösung bezüglich der Reduktion der Beatmungs-assoziierten Pneumonie signifikant überlegen [42].

WPO kommt grundsätzlich für die präexpositionelle Anwendung in Betracht. Da WPO durch Peroxidasen und Katalasen rasch inaktiviert wird, bietet die 3%ige Konzentration eine höhere Sicherheit. Aufgrund der Geno- und Zytotoxizität kommt eine Daueranwendung als Gurgellösung in der Community nicht in Betracht.

### Alkohole

In zur Händedesinfektion eingesetzten Konzentrationen inaktivieren Ethanol- und Propanol basierte Händedesinfektionsmittel SARS-CoV [43, 44]. Ab 42,6% ist Ethanol wirksam gegen SARS-CoV, MERS-CoV, Influenza A und B Viren [37, 44]. Auch die beiden WHO Rezepturen zur Händedesinfektion und weitere Alkohol basierte Händedesinfektionsmittel sind gegen SARS-Cov-2 wirksam [45].

In zum Gurgeln anwendbarer Konzentration (Mundwasser) werden durch Ethanol (26,9%) in Kombination mit etherischen Ölen Influenza A- und Herpesviren *in vitro* innerhalb von 30 s komplett, SARS-CoV-2 um >3 lg inaktiviert [46, 95]. In einer Nachfolgestudie wurde auch Influenza A H1N1 durch die Kombination 21,6% Ethanol/etherische Öle in 30 s >4 lg inaktiviert. Bei Anwendung der Mundspülung bei H. simplex in der Mundhöhle waren HSV-1 und -2 im Unterschied zur Kontrolle (Wasser) nicht mehr nachweisbar [27, 47]. Bezüglich der Verträglichkeit gibt es keine Einschränkung in Hinblick auf die Anwendungsdauer [48]. Allerdings wird die Kombination Ethanol/ etherische Öle als Mundspüllösung bisher nur mit der Indikation Plaquehemmung und Kariesprävention eingesetzt.

### Chlorhexidindigluconat (CHG)

CHG-Mundspülungen zeigen eine gewisse Aktivität gegen behüllte Viren wie Coronaviren [49]. Es gibt aber Hinweise, dass CHG bei kurzer Einwirk-



zeit im Gegensatz zu PVP-Iod weniger wirksam ist [37, 50]. Während 0,02% CHG gegen SARS-CoV-2 unwirksam ist [22], ist es 0,05%ig, d.h. noch unterhalb der Anwendungskonzentration von 0,12% zur Mundspülung, ebenso wirksam wie 7,5% PVP-Iod und 70% Ethanol [51, 52]. In der jüngsten Studie wurden SARS-CoV-2 durch 0,12% CHG ebenso wie durch 0,1 Octenidin nur um 1 lg reduziert [95].

#### Octenidindihydrochlorid (OCT)

0,08%ig inhibiert OCT vollständig die Replikation von Coronaviren, wenn der Wirkstoff vor der Infektion mit Zellkulturen in Kontakt gebracht wird [53]. Die antivirale Wirkung beruht offensichtlich auf der Fähigkeit des Wirkstoffs, in Zellen Interferone zu induzieren. Im Suspensionstest ist OCT 0,1% in 5 min hoch wirksam gegen f2- und MS2-Coliphagen [54]. Durch 0,09%ige Lösung werden Adenoviren ohne und mit Eiweißbelastung in 2 min > 4 lg inaktiviert [53]. Damit kommt OCT grundsätzlich als Wirkstoff zum Gurgeln zur Prophylaxe respiratorischer Infektionen in Betracht. Da sowohl für CHG als auch für OCT eine Toleranzentwicklung nachgewiesen ist [55], sollten beide Wirkstoffe nicht breit in der Bevölkerung angewendet werden, um ihre medizinischen Indikationen nicht zu gefährden.

#### Cetylpyridiniumchlorid (CPC)

CPC ist *in vitro* gegen Influenzaviren wirksam [56]. Die  $EC_{50}$  liegt mit 5–20  $\mu\text{g/ml}$  weit unter der in Mundspüllösungen eingesetzten Konzentration von 250–750  $\mu\text{g/ml}$ . Für Coronaviren liegen keine Befunde vor.

#### Hypertone Kochsalzlösung

**Antivirale Wirkung *in vitro*:** Die Virusreplikation wird durch hypertone Kochsalzlösung gehemmt [57, 58]. Als Mechanismus für die Wirksamkeit hypertoner Kochsalzlösung gegen verschiedene respiratorische Virusspecies wird postuliert, dass die erhöhte Verfügbarkeit von lokalen Chloridionen die Produktion hypochloriger Säure durch Epithelzellen unterstützt [58].

**Präventive Wirkung:** Aufgrund der begrenzten Evidenz der Nasenspülung mit Kochsalzlösung zur Verhinderung respiratorischer Infektionen wurde die Kombination von Gurgeln und Nasenspülung in einer kleinen randomi-

siert-kontrollierten Studie in Großbritannien untersucht [59]. Verglichen wurde die Wirkung hypertoner Kochsalzlösung (3%, 2,5% bzw. 2%) mittels Gurgeln und Nasenspülung mit Standardpflege. Im Mittel wurde die Lösung 5 d lang dreimal/d angewendet. Bei 56% der Teilnehmer wurden Rhino-, bei 31% Coronaviren nachgewiesen; bei den verbleibenden Teilnehmern handelte es sich um Entero-, Influenza A-, Parainfluenza Typ 3, Respiratory Syncytial und humane Metapneumoviren. Im Interventionsarm wurde die Erkrankungsdauer signifikant um 2 d verkürzt und der Gebrauch von rezeptfreien Medikamenten um 36% reduziert. Durch die Herabsetzung der Virusausscheidung wurde die Erkrankungshäufigkeit bei im Haushalt lebenden Personen signifikant um 35% reduziert [59].

Auch bei einer iranischen Gruppe von Hadsch-Pilgern wurde das Gurgeln mit Salzwasser mit der Prävention von Atemwegsinfektionen korreliert [60].

#### Grüner Tee

Bei Kindern (n = 19.595, 2–6 Jahre alt) wurde durch mindestens tägliches Gurgeln mit Leitungswasser bzw. grünem Tee für das Symptom Fieber bei Zusammenfassung aller Altersgruppen eine signifikante Herabsetzung (OR 0,68) beobachtet. Die Erkrankungshäufigkeit wurde nur in den Altersgruppen 4, 5 und 6 signifikant herabgesetzt (OR 0,68, 0,59 bzw. 0,63). Grüner Tee war tendentiell wirksamer als Leitungswasser [61]. Die Wirkung von Leitungswasser wird auf den hohen Chlorgehalt in Japan zurückgeführt.

In Übereinstimmung dazu ergab sich im Ergebnis einer Metaanalyse (5 Studien) eine präventive Wirkung von Gurgeln mit grünem Tee bei Virusinfluenza im Vergleich zu Gurgeln mit Wasser oder Verzicht auf Gurgeln (Reduktion um 30%, KI 0,56–0,91) [62]. Die bessere Wirkung von grünem Tee dürfte auf der antiviralen Wirkung der im Tee enthaltenen Catechine (polyphenolische Flavonoide) beruhen, die gegen Influenzaviren nachgewiesen worden ist [62, 63]. Für Catechin ist die Bindung an das S-Protein des SARS-CoV-2 und den Wirtszell-Rezeptor ACE2 nachgewiesen [64].

#### Salbeixtrakt (*Salvia officinalis*)

Auch wenn die Wirkung von Salbeixtrakt gegen Coronaviren bisher nicht untersucht worden ist, ist Salbei wegen

des breiten Wirkungsspektrums von Interesse. Alkoholische oder ölige Salbeixtrakte sind *in vitro* sowohl bakterio- statisch als auch bakterizid wirksam [65]. In einem doppelblinden RCT wurde die Mikroflora in dentalen Plaques signifikant reduziert [66]. Die antivirale Wirkung wird auf die in Salbei enthaltenen Diterpenoide Safficinolid und Sageon zurückgeführt [67, 68]. In einer randomisierten, Verum-kontrollierten Studie bei Patienten mit Lippenherpes war kombinierte Rhabarber-Salbei-Creme ebenso wirksam wie Aciclovir-Creme, während Rhabarber-Extrakt allein keine befriedigende Wirkung zeigte [69]. Untersuchungen mit fraktionierten ethanolischen Salbeixtrakten am vesikulären Stomatitisvirus und an Herpesviren sprechen dafür, dass die Virusabsorption ohne direkte viruzide Wirksamkeit gehemmt wird [70, 71]. Gegen das Virus der aviären infektiösen Bronchitis war Salbeixtrakt vor und nach der Infektion in der Zellkultur wirksam [72]. Die dreitägige Anwendung eines Sprays, der einen Salbeixtrakt enthielt, reduzierte in einer randomisierten, doppelblinden Placebo kontrollierten Studie den Schmerz bei akuter Pharyngitis signifikant (sicherbar für 140  $\mu\text{l}$  Sageextrakt, nicht für 47  $\mu\text{l}$  und 280  $\mu\text{l}$ ) [73]. Da die Ätiologie bakteriell oder viral sein kann, bleibt der Angriffspunkt unklar.

#### Cyclodextrin

Durch amphiphiles  $\beta$ -Cyclodextrin werden Viren zunächst gebunden, bevor die Viren durch die Zerstörung der Virus-hülle inaktiviert werden [74]. Carrouel et al. [75] leiten die Hypothese ab, dass die Kombination mit CitroX, einem antiseptisch wirksamen Oxidans aus der Bitterorange, geeignet sein könnte, die Viruslast im Speichel und Nasopharynx zu reduzieren.

#### ■ Prä- und Postexpositionsprophylaxe bei SARS-CoV-2 und Gurgeln bei medizinischem Personal

**Präexpositionsprophylaxe:** Sie ist als sinnvoll anzusehen, solange regional/ lokal gehäuft Infektionen mit SARS-CoV-2 auftreten, sodass von einer Gefährdung auszugehen ist. Bei bestätigten Fällen ist sie in jedem Fall als erforderlich anzusehen.

Die Präexpositionsprophylaxe beinhaltet die Applikation am Patienten z.B. vor Bronchoskopie, Intubation und zahnärztlicher Behandlung, um

die Freisetzung der Viren zu reduzieren und damit die Exposition des Behandelnden zu reduzieren. Die CDC haben unabhängig von der jetzigen Pandemie schon 2003 vor der zahnärztlichen Behandlung die antiseptische Mundhöhlenspülung zur Reduzierung der aerogenen Freisetzung der Mundhöhlenflora empfohlen [76]. Die Effektivität der antiseptischen Mundspülung ist allerdings bisher nur für die Herabsetzung der bakteriellen Kontamination untersucht und nachgewiesen [77, 78]. Daraus abgeleitet empfahlen Meng et al. [79] in Wuhan eine viruzide Mundspülung zu Behandlungsbeginn. Empfohlen wird 0,2% PVP-Iod [80, 81]. Sicherer bzgl. der Wirksamkeit sind höhere Konzentrationen (1,25% oder 1%) sowohl zur Mundspülung als auch in Verbindung mit Gurgeln anzusehen. Der Patient wird aufgefordert, die Mundhöhle gründlich auszuspülen, die Lösung auszuspeien und anschließend zu gurgeln. Als Kontraindikationen sind Hyperthyreose, autonomes Adenom und die sehr selten vorkommende Iodallergie zu beachten. In diesem Fall kommt in erster Linie die handelsübliche Kombination von Ethanol mit etherischen Ölen in Betracht. Die Vereinigung der Kantonszahnärztinnen und Kantonszahnärzte der Schweiz [82] empfiehlt, dass COVID-19-asymptomatische Patienten dazu angehalten werden können, zu Behandlungsbeginn viruzid zu gurgeln, z.B. mit 1,5% WPO oder PVP-Iod gemäß Herstellerempfehlung (1,25%). Vergleichbare Empfehlungen gibt es in Portugal (1% WPO, 0,2% PVP-Iod), Belgien (1% WPO, 1% PVP-Iod) und Malta (1% WPO, 0,2% PVP-Iod) [83].

Vor HNO-Diagnostik/Eingriffen kann mit gleicher Zielsetzung 1,25% bzw. 1%ige wässrige PVP-Iod-Lösung als Spray appliziert werden, da das Nasoziliarepithel diese Konzentration ohne Beeinträchtigung der Flimmeraktivität toleriert [84].

**Postexpositionsprophylaxe:** Wurden z.B. ungeschützte Augen durch Husten oder Niesen von Patienten mit Verdacht oder gesicherter COVID-19-Infektion exponiert oder Aerosol eingeatmet, kann PVP-Iod 1,25% bzw. 1%ig zur Postexpositionsprophylaxe analog wie nach akzidenteller Kontamination mit HIV eingesetzt werden (alternativ kommen am Auge wegen der Verträglichkeit nur Hypochlorit, aber nicht WPO und CHG in Betracht). Die Effektivität der antiseptischen Augenspülung ist durch die Credésche Prophylaxe und die präoperative Augenantiseptik mit PVP-Iod als gesichert anzusehen. Bei Applikation 1,25%iger steriler wässriger PVP-Iod-Lösung kommt es weder zur Irritation von Konjunktiva und Kornea [85], noch geht PVP-Iod in die Vorderkammer über [86]. Während es nach präoperativer Augenantiseptik mit 10% PVP-Iod zur Iodurie kommt, ist nach Anwendung von 1,25% PVP-Iod keine Iodurie nachweisbar [87]. In Übereinstimmung dazu blieben bei Anwendung zur Prophylaxe der Ophthalmia neonatorum sowohl die renale Iodausscheidung als auch der TSH-Spiegel im physiologischen Bereich [85], d.h. bei Anwendung am Auge ist eine Hyperthyreose keine Kontraindikation.

Falls ungeschützt Aerosol eingeatmet wurde, empfiehlt sich die Anwendung von PVP-Iod als Nasenspray.

**Gurgeln zum Mitarbeiterschutz:** Kirk-Bayley et al. [88] kommen aufgrund der Datenlage zu der Einschätzung, dass bei regional/lokal wiederholtem Auftreten von COVID-19 die regelmäßige Anwendung von PVP-Iod als Mundspülung und Nasenspray das Risiko der Kreuzinfektion herabsetzt und einen zusätzlichen Schutz für die Mitarbeiter darstellt. Hier würde man die Konzentration von 0,23% PVP-Iod empfehlen.

#### ■ Prävention respiratorischer Infektionen in der Bevölkerung durch Gurgeln

Antiseptisches Gurgeln ist eine zu Unrecht in Vergessenheit geratene simple Präventionsmaßnahme. Gurgeln wurde lange Zeit zur Verringerung von Infektionen der oberen Atemwege und zur Behandlung bakterieller/viraler Infektionen (z.B. Halsentzündung, Erkältung) eingesetzt, ist aber aus der Mode gekommen. Historisch wurde in Deutschland verdünnte Kaliumpermanganatlösung (schwach rosa) zum Gurgeln bei Halsschmerzen verwendet. Heute wird sie kaum noch eingesetzt, obwohl Kaliumpermanganat als 1%ige Mundspüllösung noch erhältlich ist.

Der National Health Service (UK) empfiehlt Gurgeln mit warmem Salzwasser zur Behandlung von Erkältung, Laryngitis, Nasenpolypen, Infek-

tionen der Atemwege, Halsschmerzen und Tonsillitis [89].

Im Unterschied zu Europa hat das tägliche Gurgeln in Japan zur Infektionsprävention respiratorischer Infektionen eine lange Tradition und wird bis heute ausdrücklich empfohlen. Während der H1N1-Schweinegrippe-Pandemie 2009 hat das japanische Ministerium für Gesundheit, Arbeit und Wohlfahrt das Gurgeln propagiert [90]. Während der aktuellen COVID-19-Pandemie gehört Gurgeln zur Standardempfehlung, die von Nachrichtenagenturen, Unternehmen und Universitäten in Japan erteilt wird. So lautete beispielsweise die Empfehlung für Studenten der Medizinischen und Zahnärztlichen Universität Tokio: „Bitte waschen Sie sich häufig die Hände, gurgeln Sie und tragen Sie eine Maske, wenn Sie husten oder niesen“ [90].

Zum Gurgeln können im einfachsten Fall Salzwasser, Salbeete oder Grüner Tee verwendet werden.

Aufgrund der Datenlage ist derzeit keine Aussage möglich, welche antiseptische Gurgellösung zur Mundspülung bzw. zum Gurgeln zu präferieren ist. Gegenwärtig sind Ethanol (21–27%) in Kombination mit etherischen Ölen und PVP-Iod (0,23%) als Mittel der Wahl anzusehen. Möglicherweise kommen auch CPC, WPO, CHG, Natriumhypochlorit und Cyclodextrin/Citrox in Betracht. Entscheidend für die Auswahl ist neben der viruziden Wirkung die Langzeitverträglichkeit.

PVP-Iod ist aufgrund des in Jahrzehnten generierten Wissensstandes als Wirkstoff der ersten Wahl anzusehen. Gurgellösungen auf Basis von PVP-Iod haben im Vergleich zu Lösungen auf der Basis von CHG und quaternären Ammoniumverbindungen nicht nur eine höhere viruzide Wirksamkeit, sondern zugleich den Vorteil fehlender Toleranzentwicklung. Damit ist auch bei breiter Anwendung keine Toleranz zu befürchten. Basierend auf der Wirksamkeit und Verträglichkeit 1,25%iger bzw. 1%iger wässriger PVP-Iod Lösung und der *in vitro* nachgewiesenen Wirksamkeit einer Gurgellösung bereits in der Konzentration von 0,23% PVP-Iod ist davon auszugehen, dass durch Gurgeln die Viruslast im Mund-Rachen-Raum reduziert und dadurch respiratorischen Infektionen nicht nur durch SARS-CoV-2 vorgebeugt werden kann. Die Sinnhaftigkeit von Gurgeln mit wässriger PVP-

Iod-Lösung zur Prävention viraler respiratorischer Infektionen wird durch theoretische Begründung sowie durch experimentelle, klinische und epidemiologische Studien mit Coronaviren und anderen Erregern gestützt, auch wenn es noch keine Studien gibt, in denen die Wirksamkeit gegen SARS-CoV-2 epidemiologisch evaluiert wurde.

### ■ Schlussfolgerung

Wir plädieren zum einen für die Durchführung klinischer und epidemiologischer Studien zu diesem Thema und zum anderen dafür, jede potenzielle Möglichkeit zur Verhinderung der Infektion und Verbreitung von SARS-CoV-2 zu nutzen. Anfangs wurde der Bevölkerung das Tragen von Mund-Nasen-Bedeckung aus theoretischer Überlegung empfohlen. Erst durch die COVID-19-Pandemie wurde der Nachweis erbracht, dass das Tragen von Mund-Nasen-Bedeckung das Ansteckungsrisiko tatsächlich minimiert [91, 92]. Aktuell hat die Mund-Nasen-Bedeckung in der Bevölkerung weltweit einen neuen Stellenwert bekommen. Viruzides Gurgeln kann eine wirksame Ergänzung darstellen.

Durch die Aufnahme von PVP-Iod-Gurgellösungen in die Liste der experimentellen Behandlungen für COVID-19 durch die WHO sind weiterführende Untersuchungen mit neuen Erkenntnissen zu erwarten [93].

### ■ Literatur

- <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (Abruf: 03.07.2020)
- Edler C, Schröder AS, Aepfelbacher M, et al. Dying with SARS-CoV-2 infection-an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *Int J Legal Med* 2020;1-10.
- Flaxman S, Mishra S, Gandy A, et al. Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. *Nature* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2405-7>.
- Alfano V, Ercolano S. Shut it down: A cross country panel analysis on the efficacy of lockdown measures. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.12.20062695>.
- Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012;12(1):36-44.
- Mameli C, Cocchi I, Fumagalli M, et al. Influenza vaccination: Effectiveness, indications, and limits in the pediatric population. *Front Pediatr* 2019;7:317.
- [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Situationsberichte/2020-06-12-de.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/2020-06-12-de.pdf?__blob=publicationFile)
- He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* 2020; 26:672-675.
- Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med* 2020;382:1177-9.
- Judson SD, Munster VJ. Nosocomial transmission of emerging viruses via aerosol-generating medical procedures. *Viruses* 2019;11(10): 940.
- Peng PWH, Ho PL, Hota SS. Outbreak of a new coronavirus: What anaesthetists should know. *Br J Anaesth* 2020; 124: 497-501.
- Peng X, Xu X, Li Y, et al. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *Int J Oral Sci* 2020; 12: 9.
- Kramer A, Külpmann R, Brunner A, et al. Risk assessment of mixed and displacement ventilation (LAF) during orthopedic and trauma surgery on COVID-19 patients with increased release of infectious aerosols. *GMS Hyg Infect Control* 2020;15: Doc07.
- Heinzerling A, Stuckey MJ, Scheuer T, et al. Transmission of COVID-19 to health care personnel during exposures to a hospitalized patient – Solano County, California, February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 472-476.
- Raoult D, Zumla A, Locatelli F, et al. Coronavirus infections: Epidemiological, clinical and immunological features and hypotheses. *Cell Stress* 2020; 4: 66-75.
- Doremalen van N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020; 382(16):1564-7.
- Rabenau HF, Cinatl J, Morgenstern B, et al. Stability and inactivation of SARS coronavirus. *Med Microbiol Immunol* 2005;194(1-2):1-6.
- Kampf G, Todt D, Pfaender S, et al. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect* 2020;104(3):246-251.
- Sungnak W, Huang N, Bécavin C, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med* 2020;26(5):681-687.
- Guo D, Xia J, Shen Y, et al. SARS-CoV-2 may be related to conjunctivitis but not necessarily spread through the conjunctiva SARS-CoV-2 and conjunctiva. *J Med Virol* 2020;10.1002/jmv.25856.
- Kramer A, Reichwagen S, Heldt P, et al. Povidon-Iod. Kramer A, Assadian O. *Wallhäubers Praxis der Sterilisation, Desinfektion, Antiseptik und Konservierung*. Stuttgart: Thieme; 2008, 739-743.
- Eggers M, Koburger-Janssen T, Eickmann M, et al. In vitro bactericidal and virucidal efficacy of povidone-iodine gargle/mouthwash against respiratory and oral tract pathogens. *Infect Dis Ther* 2018;7(2):249-259.
- Anderson DE, Sivalingam V, Kang AEZ, et al. Povidone-iodine demonstrates rapid *in-vitro* virucidal activity against SARS-CoV-2, the virus causing COVID-19 disease. *Infect Dis Ther* (2020). Preprint. <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00316-3>.
- Wutzler, Sauerbrei, Klöcking R, et al. Virucidal and chlamydicidal activities of eye drops with povidone-iodine liposome complex. *Ophthalmic Res* 2000, 32(2-3) 118-125.
- Eggers M, Eickmann M, Zorn J. Rapid and effective virucidal activity of povidone-iodine products against Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) and Modified Vaccinia Virus Ankara (MVA). *Infect Dis Ther* 2015;4(4):491-501.
- Kariwa H, Fujii N, Takashima I. Inactivation of SARS coronavirus by means of povidone-iodine, physical conditions and chemical reagents. *Dermatol* 2006;212(Suppl 1):119-123.
- O'Donnell VB, Thomas D, Stanton R, et al. Potential Role of oral rinses targeting the viral lipid envelope in SARS-CoV-2 infection. *Function* 2020; 1 (1): zqaa002.
- Satomura K, Kitamura T, Kawamura T, et al. Prevention of upper respiratory tract infections by gargling: A randomized trial. *Am J Prev Med* 2005;29(4):302-307.
- Balin AK, Pratt L. Dilute povidone-iodine solutions inhibit human skin fibroblast growth. *Dermatol Surg* 2002; 28: 210-214.
- Shiraishi T, Nakagawa Y. Evaluation of the bactericidal activity of povidone-



- iodine and commercially available gargle preparations. *Dermatol* 2002;204 (Suppl 1):37–41.
31. Nagatake T, Ahmed K, Oishi K. Prevention of respiratory infections by povidone-iodine gargle. *Dermatol* 2002;204 (Suppl 1):32–36.
  32. Yoneyama A, Shimizu M, Tabata M, et al. In vitro short-time killing activity of povidone-iodine (Isodine Gargle) in the presence of oral organic matter. *Dermatol* 2006; 212 (Suppl 1): 103–108.
  33. Ogata J, Minami K, Miyamoto H, et al. Gargling with povidone-iodine reduces the transport of bacteria during oral intubation. *Can J Anaesth* 2004; 51(9):932–936.
  34. Kramer A, Rudolph P, Pitten FA, et al. Antiseptika im Kampf mit den Keimen. *Pharmaz Z* 2000; 145(2): 87–94.
  35. Peng HM, Wang LC, Zhai JL, et al. Effectiveness of preoperative decolonization with nasal povidone iodine in Chinese patients undergoing elective orthopedic surgery: A prospective cross-sectional study. *Braz J Med Biol Res* 2017;51(2):e6736.
  36. Anderson MJ, David ML, Scholz M, et al. Efficacy of skin and nasal povidone-iodine preparation against mupirocin-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *S. aureus* within the anterior nares. *Antimicrob Agents Chemother* 2015 ;59(5):2765–73.
  37. Kampf G, Todt D, Pfaender S, et al. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect* 2020; 104(3):246–251.
  38. Bruch MK. Toxicity and safety of topical sodium hypochlorite. *Contrib Nephrol* 2007;154:24–38.
  39. Galván M, Gonzalez S, Cohen CL, et al. Periodontal effects of 0.25% sodium hypochlorite twice-weekly oral rinse. A pilot study. *J Periodontal Res* 2014; 49(6):696–702.
  40. Mentel R, Shirrmakher R, Kevich A, et al. Virus inactivation by hydrogen peroxide. *Vopr Virusol* 1977; (6):731–733.
  41. Kramer A, Hetmanek R, Weuffen W, et al. Wasserstoffperoxid. In: Kramer A, Weuffen W, Krasilnikow AP, et al. (Hrsg) Antibakterielle, antifungielle und antivirale Antiseptik – ausgewählte Wirkstoffe. *Handbuch der Antiseptik*. Bd. II/3. Stuttgart: Fischer; 1987:447–491.
  42. Nobahar M, Razavi MR, Malek F, et al. Effects of hydrogen peroxide mouthwash on preventing ventilator-associated pneumonia in patients admitted to the intensive care unit. *Braz J Infect Dis* 2016;20(5):444–450.
  43. Rabenau HF, Kampf G, Cinatl J, et al. Efficacy of various disinfectants against SARS coronavirus. *J Hosp Infect* 2005; 61 (2):107–111.
  44. Kampf G. Efficacy of ethanol against viruses in hand disinfection. *J Hosp Infect* 2018; 98(4):331–338.
  45. Kratzel A, Todt D, V`kovski P, et al. Efficient inactivation of SARS-CoV-2 by WHO-recommended hand rub formulations and alcohols. Preprint DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.10.986711>
  46. Dennison DK, Meredith GM, Shillito EJ, et al. The antiviral spectrum of Listerine antiseptic. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995;79(4):442–448.
  47. Meiller TF, Silva A, Ferreira SM, et al. Efficacy of Listerine antiseptic in reducing viral contamination of saliva. *J Clin Periodontol* 2005; 32(4):341–346.
  48. Werner C, Seymour R. Are alcohol containing mouthwashes safe? *Br Dent J* 2009; 207(10):E19.
  49. Bernstein D, Schiff G, Echler G, et al. In vitro virucidal effectiveness of a 0.12%-chlorhexidine gluconate mouthrinse. *J Dent Res* 1990; 69: 874–876.
  50. Shiraiishi T, Nakagawa Y. Evaluation of the bactericidal activity of povidone-iodine and commercially available gargle preparations. *Dermatol* 2002; 204 (suppl 1):37–41.
  51. Chitguppi R. Chlorhexidine gluconate is effective against the novel coronavirus & other viruses. Preprint. DOI: 10.13140/RG.2.2.18594.99524.
  52. Chin AWH, Chu JTS, Perera MRA, et al. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *Lancet Microbe* 2020. DOI: 10.1016/S2666-5247(20)30003-3.
  53. Köhnlein J, Rheinbaben von F, Werner S. Zur antimikrobiellen und viruziden Wirksamkeit von Octenidin-Lutschtabletten. *Krankenhaushyg Infektionsverhüt* 2016;38(4):165–173.
  54. Rheinbaben von F, Wolff MH. *Handbuch der viruswirksamen Desinfektion*. Berlin: Springer; 2002.
  55. Kampf G. *Antiseptik Stewardship*. Berlin: Springer Nature, 2018.
  56. Popkin DL, Zilka S, Dimaano M, et al. Cetylpyridinium chloride (CPC) exhibits potent, rapid activity against influenza viruses in vitro and in vivo. *Pathog Immun* 2017;2(2):252–269.
  57. Speir RW. Effect of several inorganic salts on the infectivity of Mengo virus. *Proc Soc Exp Biol Med* 1961; 106: 402–404.
  58. Ramalingam S, Cai B, Wong J, et al. Antiviral innate immune response in non-myeloid cells is augmented by chloride ions via an increase in intracellular hypochlorous acid levels. *Sci Rep* 2018; 8(1):13630.
  59. Ramalingam S, Graham C, Dove J, et al. A pilot, open labelled, randomised controlled trial of hypertonic saline nasal irrigation and gargling for the common cold. *sci rep* 2019; 9: 1015.
  60. Emamian MH, Hassani AM, Fateh M. Respiratory tract infections and its preventive measures among Hajj pilgrims, 2010: A nested case control study. *Int J Prev Med* 2013; 4: 1030–5.
  61. Noda T, Ojima T, Hayasaka S, et al. Gargling for oral hygiene and the development of fever in childhood: A population study in Japan. *J Epidemiol* 2012;22(1):45–49.
  62. Xu J, Xu Z, Zheng W. A review of the antiviral role of green tea catechins. *Molecules* 2017; 22(8):1337.
  63. Ide K, Kawasaki Y, Kawakami K, et al. Anti-influenza virus effects of catechins: A molecular and clinical review. *Curr Med Chem* 2016;23(42):4773–83.
  64. Jena AB, Kanungo N, Nayak V, et al. Catechin and Curcumin interact with corona (2019-nCoV/SARS-CoV2) viral S protein and ACE2 of human cell membrane: insights from computational study and implication for intervention. Preprint. DOI:10.21203/rs.3.rs-22057/v1.
  65. Ghorbani A, Esmaeilzadeh M. Pharmacological properties of *Salvia officinalis* and its components. *J Tradit Complement Med* 2017; 7(4):433–440.
  66. Beheshti-Rouy M, Azarsina M, Rezaie-Soufi L, et al. The antibacterial effect of sage extract (*Salvia officinalis*) mouthwash against *Streptococcus mutans* in dental plaque: A randomized clinical trial. *Iran J Microbiol* 2015;7(3):173–177.
  67. Tada M, Okuno K, Chiba K, et al. Antiviral diterpenes from *Salvia officinalis*. *Phytochem* 1994; 35 (2): 539–541.
  68. Kamal M, Dwivedi RK. Study of morphological nature of coronavirus: Causes and prevention. *J Pure Appl Microbiol* 2020; 14(suppl 1):963–970.
  69. Büechi S. Salbeiblätter und Rhabarberwurzel vs. Aciclovir bei Herpes labialis. *Z Phytother* 2005; 26(6): 275–277.
  70. Smidling D, Mitić-Ćulafić D, Vuković-Gačić B, et al. Evaluation of antiviral activity of fractionated extracts of



- sage *Salvia officinalis* L. (Lamiaceae). *Arch Biol Sci* 2008; 60 (3): 421–429.
71. Nolkemper S, Reichling J, Stintzing F, et al. Antiviral effect of aqueous extracts from species of the lamiaceae family against herpes simplex virus type 1 and type 2 *in vitro*. *Planta Medica* 2007; 72(15):1378–82.
  72. Lelešius R, Karpovaitė A, Mickienė R, et al. *In vitro* antiviral activity of fifteen plant extracts against avian infectious bronchitis virus. *BMC Vet Res* 2019; 15(1):178.
  73. Hubbert M, Sievers H, Lehnfeld R, et al. Efficacy and tolerability of a spray with *Salvia officinalis* in the treatment of acute pharyngitis – a randomised, double-blind, placebo-controlled study with adaptive design and interim analysis. *Eur J Med Res* 2006; 11(1):20–26.
  74. Carrouel F, Viennot S, Ottolenghi L, et al. Nanoparticles as anti-microbial, anti-inflammatory, and remineralizing agents in oral care cosmetics: A review of the current situation. *Nanomater* 2020, 10: 140.
  75. Carrouel F, Conte MP, Fisher J, et al. COVID-19: A recommendation to examine the effect of mouthrinses with  $\beta$ -Cyclodextrin combined with Citrox in preventing infection and progression. *J Clin Med* 2020; 9(4):1126.
  76. Kohn WG, Collins AS, Cleveland JL, et al. Guidelines for infection control in dental health-care settings–2003. *MMWR Recomm Rep* 2003; 52(RR-17):1–61.
  77. Feres M, Figueiredo LC, Faveri M, et al. The effectiveness of a preprocedural mouthrinse containing cetylpyridinium chloride in reducing bacteria in the dental office. *J Am Dent Assoc* 2010;141(4):415–422.
  78. Retamal-Valdes B, Soares GM, Stewart B, et al. Effectiveness of a pre-procedural mouthwash in reducing bacteria in dental aerosols: Randomized clinical trial. *Braz Oral Res* 2017;31:e21.
  79. Meng L, Hua F, Bian Z. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Emerging and future challenges for dental and oral medicine. *J Dent Res* 2020;99(5):481–487.
  80. Ather A, Patel B, Ruparel NB, et al. Coronavirus disease 19 (COVID-19): Implications for clinical dental care. *J Endod* 2020;46(5):584–595.
  81. Peng X, Xu X, Li Y, et al. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *Int J Oral Sci* 2020; 12(1):9.
  82. Vereinigung der Kantonszahnärztinnen und Kantonszahnärzte der Schweiz. Covid-19 Vorgaben zum Betrieb einer Zahnarztpraxis während der Covid-19 Pandemie. Gültig ab 27/4/20. [https://www.sso.ch/fileadmin/upload\\_sso/5\\_Newsletter/2020/Covid-19-Positionspapier\\_VKZS\\_4\\_D.pdf](https://www.sso.ch/fileadmin/upload_sso/5_Newsletter/2020/Covid-19-Positionspapier_VKZS_4_D.pdf)
  83. COVID-19 Dental Services Evidence Review (CoDER) Working Group. Recommendations for the re-opening of dental services: a rapid review of international sources. Version 1.2 – updated 13th May 2020. [https://oralhealth.cochrane.org/sites/oralhealth.cochrane.org/files/public/uploads/covid19\\_dental\\_reopening\\_rapid\\_review\\_13052020.pdf](https://oralhealth.cochrane.org/sites/oralhealth.cochrane.org/files/public/uploads/covid19_dental_reopening_rapid_review_13052020.pdf)
  84. Rudolph P, Reimer K, Mlynski G, et al. Model for determining the nasal tolerance of local anti-infectives using *in vitro* determination of ciliary activity. *Hyg Med* 2000;25: 500–503.
  85. Richter R, Below H, Kadow I, et al. Effect of topical 1.25% PVP-iodine eyedrops used for prophylaxis of ophthalmia neonatorum in healthy term newborns on renal iodine excretion and TSH level. *J Pediatr* 2006, 148(3): 401–403.
  86. Hansmann F, Below H, Kramer A, et al. Prospective study to determine the penetration of iodide into the anterior chamber following preoperative application of topical 1.25% povidone-iodine. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007, 245(6) 789–793.
  87. Razavi B, Zollinger R, Kramer A, et al. Systemic iodine absorption associated with the use of preoperative ophthalmic antiseptics containing iodine. *Cutan Ocul Toxicol* 2013; 32(4):279–282.
  88. Kirk-Bayley J, Sunkaraneni V, Challacombe S. The use of povidone iodine nasal spray and mouthwash during the current COVID-19 pandemic may reduce cross infection and protect health-care workers (2020). <https://ssrn.com/abstract=3563092> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3563092>.
  89. [https://www.evidence.nhs.uk/search?om=\[%7B%22s-rn%22:%22NHS%20web-site%22\]%7D\]&q=salt+water+gar-gle&sp=on](https://www.evidence.nhs.uk/search?om=[%7B%22s-rn%22:%22NHS%20web-site%22]%7D]&q=salt+water+gar-gle&sp=on)
  90. [http://www.tmd.ac.jp/archive-mdu/gakumushien/Coronavirus\\_pneumonia\\_3rdNotification.pdf](http://www.tmd.ac.jp/archive-mdu/gakumushien/Coronavirus_pneumonia_3rdNotification.pdf)
  91. Chu DK, Akl EA, Duda S, et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31142-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31142-9).
  92. Howard J, Huang A, Li z, et al. Face masks against covid-19: an evidence review. Preprint. DOI: 10.20944/preprints202004.0203.v1
  93. World Health Organization. WHO COVID 19. Experimental Treatments. Classification of treatment types. World Health Organization 2020: R&D Blueprint. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/covid-classification-of-treatment-types-rev.pdf>
  94. Fears AC, Klimstra WB, Duprex P, et al. Persistence of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in aerosol suspensions. *Emerg Infect Dis* 2020;26.
  95. Meister TL, Brüggemann Y, Todt D, et al. Virucidal efficacy of different oral rinses against SARS-CoV-2. *J Inf Dis* 2020 Jul. DOI: 10.1093/infdis/jiaa471.