



Empfehlung der DGKH

Prävention von COVID-19 durch viruzides Gurgeln und viruziden Nasenspray – aktualisierte Fassung Februar 2022

Axel Kramer, Maren Eggers, Martin Exner, Nils-Olaf Hübner, Arne Simon, Eike Steinmann, Peter Walger und Paula Zwicker

1. Einleitung

Zur Prävention von COVID-19 müssen alle infrage kommenden hygienischen Maßnahmen ausgeschöpft werden, um die Bevölkerung und insbesondere stark exponierte Personen wie medizinisches Personal zu schützen. Persönliche Verhaltensweisen, u.a. Einhaltung der Abstandsregeln und sozialer Kontaktbeschränkungen, Tragen von Mund-Nasen-Schutz, Inanspruchnahme der Schutzimpfung, viruzide Prävention im Nasen-Rachen-Raum, gesunde Ernährung und körperliche Bewegung, liegen in erster Linie in der Verantwortung des Einzelnen, werden allerdings maßgeblich durch intergenerationelles Zusammenleben, Wohnraum, Bildungsniveau, sozioökonomischen Status und im Fall der Schutzimpfungen zusätzlich durch konspirative irreführende Falschinformationen beeinflusst [1-4]. Besonders in der Generation der über 60-Jährigen wurde deutlich, dass staatliche Empfehlungen zum infektionspräventiven Verhalten signifikant mit deren Umsetzung in den Alltag korrelieren [5]. Deshalb sollte das bisher zu wenig beachtete Präventionspotential der viruziden Antiseptik im Nasen- Rachen-Raum als einfach durchführbare Präventionsmaßnahme den ihm zukommenden Stellenwert in der Öffentlichkeitsarbeit bekommen und empfohlen werden. Hierdurch kann die Infektionsprävention für beruflich exponiertes Personal aber auch bei in der häuslichen Gemeinschaft lebenden Kontaktpersonen mit SARS CoV-2 Infizierten bzw. an COVID-19 Erkrankten ergänzt werden.

Die nachfolgenden Ausführungen geben den aktuellen Kenntnisstand zur Wirksamkeit von Antiseptika bei der Prävention von SARS- CoV-2 Infektionen wieder.

Die Eintrittspforte für SARS-CoV-2 ist der Nasen-Rachen-Raum. Dabei ist die Viruslast im Nasopharyngealabstrich höher als im Speichel [6], so dass beide Bereiche in die viruzide Antiseptik einbezogen werden müssen. Vermutlich kann die Infektion auch über das Auge stattfinden, sofern Tröpfchen direkt auf das Auge gelangen [7, 8]. Da ein großer Teil der Infizierten das Virus bereits vor Auftreten erster Symptome freisetzt, sind Schutzmaßnahmen sinnvoll, die die Viruslast an den Eintrittspforten reduzieren, d.h. im Nasen-Rachen-Raum, da die Wahrscheinlichkeit des Angehens der Infektion mit dem Ausmaß der Exposition zunimmt. Da die anfängliche Viruslast auch Einfluss auf den Schweregrad der Erkrankung nach der Infektion hat, kann durch viruzide Antiseptik an den Eintrittspforten sogar eine sich manifestierende Infektion im Krankheitsverlauf gemildert werden [9-12].

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. Händewaschen mit Wasser und Seife und Gurgeln mit Kochsalzlösung wurden der Bevölkerung in Deutschland schon während der Spanischen Grippe 1918 vom Reichsgesundheitsrat als Präventionsmaßnahme empfohlen [13]. In der ehemaligen DDR wurde Schulkindern beim Eintritt ins Sommerferienlager empfohlen, mit verdünnter Kaliumpermanganatlösung zu gurgeln [14]. Seit Jahrhunderten ist die wohltuende, beruhigende Wirkung salzhaltiger Luft auf die Atemwege bekannt.



Sie regt die natürliche Selbstreinigung der Atemwege an und beugt der Austrocknung der Schleimhäute vor. Zusätzlich wirkt die Befeuchtung der Schleimhäute von Mund und Nase der Anhaftung von Viren entgegen und ist daher selbst ohne Anwendung von Lösungen/Sprays mit antiviraler Eigenwirkung präventiv wirksam [15, 16]. Im Unterschied zu Europa hat das tägliche Gurgeln mit Kochsalzlösung in Japan und in Korea zur Infektionsprävention respiratorischer Infektionen eine lange Tradition. Das Gurgeln wurde während der H1N1-Schweinegrippe-Pandemie 2009 vom japanischen Ministerium für Gesundheit, Arbeit und Wohlfahrt verstärkt propagiert und wird seit der COVID-19 Pandemie ausdrücklich der Bevölkerung zur täglichen Durchführung empfohlen [14].

Um die Antiseptik im Nasen-Rachen-Raum als einfach realisierbaren Baustein zur Prävention und Kontrolle von COVID-19 in Deutschland zu nutzen, werden die Kenntnisse zur viruziden Wirkung und zu den präventiven Einsatzmöglichkeiten von Nasensprays und Gurgellösungen zusammengefasst, um diese Präventionsreserve auszuschöpfen. Ein entscheidender Vorteil antiseptischer Maßnahmen besteht darin, dass sich bei nachgewiesener Wirksamkeit einer Gurgellösung oder eines Nasensprays gegen SARS-CoV-2 die Wirkung gegen alle Varianten des Virus richtet und zugleich auch andere respiratorische behüllte Viren wie Influenzaviren erfasst werden.

2. Wissensstand zur viruziden Wirksamkeit von Mundspül-/Gurgellösungen und Nasensprays

Um das Literaturverzeichnis zu begrenzen, wird auf die Wiedergabe von Quellen, die in der Übersicht von Kramer und Eggers [14] zitiert sind, unter Verweis auf diese Übersicht verzichtet.

2.1 In vitro Wirksamkeit

Für folgende Wirkstoffe bzw. Formulierungen ist die Wirksamkeit gegen SARS-CoV-2 mit einer Effektivität $\geq 3\text{lg}$ nachgewiesen [14, 17-33]:

- PVP-Iod $\geq 0,33\%$ mit einer Einwirkungszeit von 15 – 60 s, anwendbar in der Mundhöhle, in der Nasenhöhle und am Auge
- Mund- bzw. Gurgelwässer auf Basis *etherischer Öle*, *Dequaliniumchlorid*, *Benzalkoniumchlorid* (*Dequonal*), *Phenoxyethanol + Octenidin* (*Octenisept®*), *Ethanol + Ethyllaurylarginat*, *Delmopinolhydrochlorid*, *di-Kaliumoxalat*, *Cetylpyridiniumchlorid* (CPC) sowie *PHTALOX®*, ein Phthalocyaninderivat.

PVP-Iod führt ab 0,5 % innerhalb von 15 Sekunden zur kompletten Virusinaktivierung, was durch 70 % *Ethanol* nach 30 s erreicht wird [34].

Für Mundwässer auf Basis *etherischer Öle* konnte sowohl mit Alkoholgehalt (*Listerine® Cool Mint*) als auch ohne Alkoholgehalt (*Listerine® Cool Mint milder Geschmack*) die komplette Inaktivierung von SARS-CoV-2 nachgewiesen werden [35]. Dagegen waren Mundwässer auf Basis von *Wasserstoffperoxid* (WPO), *Polihexanid*, *Chlorhexidindigluconat* (CHG) oder *Octenidin* (letzteres ohne die Kombination mit *Phenoxyethanol*) nicht ausreichend wirksam [24, 34, 35]. Übereinstimmend war CHG auch in der Mundhöhle unwirksam [36]. Untersuchungen, bei denen CHG als wirksam eingestuft worden war [37], beruhen offensichtlich auf der unvollständigen Neutralisierung von an Virus adsorbiertem CHG und täuschen eine Wirksamkeit vor. Für stabilisiertes *Hypochlorit* differieren die Ergebnisse [33].



Grüner Tee, Granatapfel- und Aroniasaft sind gegen verschiedene Erreger respiratorischer Infektionen wirksam; die Wirksamkeit ist allerdings geringer als bei den o.g. Mundwässern [14]. Für *Aroniasaft* wurde inzwischen auch die Wirksamkeit gegen SARS-CoV-2 nachgewiesen [38]. Durch *grünen Tee* wird der Titer von SARS-CoV-2 nach 1 min um 80% reduziert [38]. Für *Salbeiextrakt* ist die Wirksamkeit gegen Grippe- und humane Coronaviren nachgewiesen, wobei *Salbeiextrakt* therapeutisch bei *Herpes labialis* ebenso wirksam wie das Virostatikum Aciclovir war; damit ist mit hoher Wahrscheinlichkeit auch die Wirksamkeit gegen SARS-CoV-2 gegeben [14].

Nasensprays auf Basis von *Kochsalz* (0,9%), *Xylometazolinhydrochlorid* (0,1%) und den Kombinationen *Hydroxypropylmethylcellulose/ Bernsteinsäure/ Dinatriumsuccinat* bzw. *Galphimia glauca/ Luffa operculata/ Sabadilla* waren unwirksam. Die Kombination von *Natriumhypochlorit* (<0,08%) mit *Lithium-Magnesium-Natrium-Silicat* erreichte einen Reduktionsfaktor von 2,2 [39], der allerdings als nicht ausreichend für eine viruzide Wirkung angesehen wird. Da das Produkt eine Gelmatrix bildet, die möglicherweise mit dem Virus interferiert, kann ggf. in vivo eine Wirkung erreicht werden. Allerdings bedarf die Verträglichkeit von Natriumhypochlorit für den Fall einer Langzeitanwendung der Abklärung.

2.2 Präventive Wirksamkeit in vivo und in Anwendungsstudien

Gurgeln: Durch Gurgeln mit *hypertoner Kochsalzlösung* (2 % - 3 %) 3 mal/d wurde die Erkrankungsdauer bei Virusgrippe signifikant verkürzt, wobei durch die Herabsetzung der Virusausscheidung die Erkrankungshäufigkeit auch bei im Haushalt lebenden Personen um 35 % reduziert wurde. Da *Kochsalzlösung* in vitro nicht viruzid wirksam ist [37], wird auf Grund der erhöhten Verfügbarkeit von Chlorit vermutlich intrazellulär *Hypochlorit* gebildet; möglicherweise wird zusätzlich auch die Anhaftung der Viren reduziert.

Auch durch *grünen Tee* wurde im Vergleich zu Wasser oder kein Gurgeln die Manifestation von Virusgrippeerkrankungen um 30 % herabgesetzt (5 Studien; [14]).

Eine höhere Schutzwirkung wird jedoch durch die Anwendung viruzid wirksamer Antiseptika erreicht. So wurde durch Spülen der Mundhöhle mit 1 %iger *PVP-Iod-Lösung* für 1 min die Menge von SARS-CoV-2 bei hohem Virusgehalt im Speichel für die Dauer von 3 h signifikant reduziert [40]. In einer weiteren Studie wurde sowohl durch *PVP-Iod* als auch durch *CPC* der Wiederanstieg der Viruslast im Vergleich zur Spülung mit Wasser für die Dauer der Untersuchung von 6 h signifikant vermindert [36].

Auch in vivo bestätigten sich die fehlende Wirksamkeit von 1 % WPO [41] und die geringe Wirksamkeit von CHG [42, 43]. In einem RCT wurde nach einmaliger Mundspülung nach 15 min die Virusmenge ohne Unterschied durch 0,12 % CHG, 1 % WPO, *Kochsalzlösung* und 0,5 % *PVP-Iod* nur um 61-89 % gesenkt [44], d.h. eine einmalige Spülung ist nicht ausreichend für einen nachhaltigen Effekt. Analog wurde durch einmalige Spülung mit *Sorbitol* and *Xylitol* (Linolasept® Mundspülung) die Viruslast nur um 90 %, d.h. um 1 lg gesenkt [45].



Nasenspray: Obwohl *Carragelose* SARS-CoV-2 in vitro nicht inaktiviert [39], wird die Virusreplikation in vitro gehemmt [46, 47]. In 3 Studien (n > 600) wurden durch Anwendung als Nasenspray die Dauer der Erkrankung und die Anzahl der Patienten mit Krankheitssymptomen bei respiratorischen Infektionen, verursacht durch humane Rhino-, Corona- bzw. Influenza A-Viren, signifikant reduziert. Die Viruslast war in der Verumgruppe signifikant niedriger als in der Placebogruppe [48]. Als Wirkungsmechanismus wird angenommen, dass das hochmolekulare Polymer des zuckerähnlichen Moleküls Galactose eine mucoadhäsive Schicht auf der Nasenschleimhaut bildet, die mit dem Virus interagiert.

2.3 Therapeutische Wirksamkeit in Anwendungsstudien

Gurgeln: Bei Anwendung der Kombination von *Ethanol mit etherischen Ölen* zur Mundspülung bei *H. simplex* waren HSV-1 und -2 im Unterschied zur Kontrolle (Wasser) nicht mehr nachweisbar [14]. Das bestätigt die Erwartung, dass in vitro gegen behüllte Viren wirksame Antiseptika auch bei Einsatz am Menschen präventiv und ggf. sogar therapeutisch wirksam sind.

Bei Patienten im Stadium 1 (präsymptomatisches Stadium 1-2 d vor Symptombeginn nach der Infektion) von COVID-19 wurde die virale Clearance sowohl durch 1 % *PVP-Iod* als auch durch die Kombination von *Ethanol mit etherischen Ölen* im Vergleich zu Leitungswasser am 4., 6 und 12. Tag signifikant erhöht [10]. Auch in einer kleinen Fallstudie in Spanien wurde durch 1 % *PVP-Iod* die Viruslast bei COVID-19 Patienten gesenkt [40]. In einem RCT (je Gruppe n = 303) mit Einschluss von Patienten, die am ersten Symptomtag von COVID-19 eine positive PCR hatten, wurde unmittelbar nach der Diagnosebestätigung alle 4 h für die Dauer von 4 Wochen 1 %ige *PVP-Iod-Lösung* zum Gurgeln sowie als Nasen- und Augentropfen angewendet (Kontrolle lauwarmem Wasser). In der Behandlungsgruppe waren die Morbidität und Mortalität am 3., 5. und 7. Tag signifikant reduziert [44]. Die Schilddrüsenhormonspiegel wurden nicht beeinflusst.

In einer Interventionsstudie wurde bei über 10-Jährigen (n= 995) bei sonst identischen Schutzmaßnahmen wie in der Kontrollgruppe durch 2monatige Anwendung von *PHTALOX* 3-5 mal/d für 1 min die Inzidenz von COVID-19 um 54 % reduziert (p = 0,076) [49].

In einem RCT (je n = 88) wurde durch 3-mal tägliches Gurgeln für 7 d mit β -*Cyclodextrin-Citrox* SARS-CoV-2 im Speichel bei asymptomatischem und mildem Verlauf von COVID-19 4 h nach der initialen Anwendung signifikant reduziert [50].

Nasenspray: Bei Erkältungskrankheiten wurden durch *Carragelose* (Algovir® Erkältungsspray: 1,2 mg *Carragelose* + 0,5 % *NaCl*) sowohl die Anzahl Erkrankter als auch die Erkrankungsdauer signifikant reduziert (3 Studien [14]).

2.4 Zusammenfassende Bewertung der Studienlage

WPO und CHG sind in vitro unwirksam oder gering wirksam, was sich klinisch bestätigte. CPC (0,04–0,075 %) und *etherische Öle* sind in vitro moderat bis hoch wirksam und auch klinisch wirksam [33]. Unter Berücksichtigung der Gesamtdatenlage sind *PVP-Iod*-basierte Antiseptika (0,5-1 %) den anderen aufgeführten Wirkstoffen überlegen. In der Mundhöhle ist mit Gurgellösungen auf Basis *etherischer Öle* von einer vergleichbaren Wirkung auszugehen.



Aktuell werden weitere randomisierte Studien mit neuen Wirkstoffen durchgeführt, um das vergleichsweise einfach realisierbare Präventionspotential der viruziden Nasen-Rachen-Antiseptik noch gezielter umsetzen zu können.

3. Risikobewertung bei Langzeitanwendung

Die Anwendung von *Carragelose (Rotalgenextrakt)*, *Kochsalzlösung*, *grünem Tee*, *Aroniasaft* und *etherischen Ölen* ist ohne und mit Zusatz von *Ethanol* unbedenklich.

1,25 %ig wird *PVP-Iod* in der Nasenhöhle ohne subjektiv störende Empfindungen toleriert und verursacht keine Hemmung der Zilienaktivität [51]. Während *PVP-IOD* 2,5 %ig starkes Augenbrennen verursacht, wird die Konzentration von 1,25 % *PVP-Iod* reizlos ohne Schädigung toleriert [52], dringt nicht in die Vorderkammer des Auges ein [53] und führt nicht zur Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion [54, 55].

Die Resorption beim Gurgeln ist nicht untersucht. Unter der worst case Annahme von 10 % Resorption würden bei einmaligem Gurgeln mit 1,25 % *PVP-Iod* etwa 1000 µg Iod aufgenommen werden; das ist die 5-fache Menge der von der WHO mit der Nahrung empfohlenen täglichen Iodaufnahme. Iod-induzierte Schilddrüsen-Über- oder -Unterfunktionen sind im Kontext topischer Anwendungen nur bei Exzess-Expositionen beschrieben, die um ein Vielfaches höher lagen als sie beim Gurgeln möglich sind. Einzelkasuistiken liegen bei Harnblasen- oder Peritonealspülungen oder bei Spülung großflächiger Wunden vor [56-59]. Frank et al. [60] leiten im Ergebnis eines Reviews ab, dass die Anwendung von *PVP-Iod* in der Mundhöhle in Konzentrationen von bis zu 2,5 % für bis zu 5 Monate sicher sei.

Seit März 2020 wird die Präexpositionsprophylaxe in der Universitätsmedizin Greifswald mit 1,25 % *PVP-Iod*-Lösung und bei Kontraindikation mit Mundwasser auf Basis von *Ethanol* / *etherischen Ölen* durchgeführt. Bisher gab es keinen Hinweis auf Unverträglichkeiten.

4. Internationale und in Auswertung des Wissenstandes für Deutschland abgeleitete Empfehlungen

4.1 Schutz der Bevölkerung bei Bekanntwerden regionaler Cluster oder hohem Infektionsgeschehen

Gurgeln

Japan: Morgens und abends gurgeln mit 0,23 %iger *PVP-Iod-Lösung*.

Deutschland: Morgens und abends gurgeln mit der Kombination *etherischer Öle* mit Ethanol (z.B. Listerine® Cool mint). Für Personen mit Alkoholunverträglichkeit oder besonderer Schleimhautempfindlichkeit sollte anstelle der Kombination von *etherischen Ölen* mit Alkohol die Formulierung ohne *Alkohol* (Listerine® Cool Mint milder Geschmack) eingesetzt werden.

Grundsätzlich kommt auch 0,5 %ige *PVP-Iod-Lösung* in Betracht; es steht aber noch kein Handelspräparat zu Verfügung.



Ansonsten gesunde Kinder sind durch die akute SARS-CoV-2 Infektion nicht gefährdet (die meisten erkranken milde oder sind asymptomatisch) [61]. Effektives Gurgeln ist mit einiger Übung in der Regel erst ab dem Schulalter möglich. Wegen des besseren Geschmacks sind für Kinder *grüner Tee* oder *Aroniasaft* besser geeignet.

Nasenhöhle

Japan: Morgens und abends sprühen mit 0,23 %iger *PVP-Iod-Lösung* in beide Nasenöffnungen bei gleichzeitigem Einatmen

Deutschland: In Ermangelung eines Nasensprays auf *PVP-Iod* Basis morgens und abends Einsatz eines Nasensprays auf Basis von *Carragelose*[®] (z.B. *Algovir*[®] Erkältungsspray).

4.2 Schutz der Bevölkerung bei geringem Infektionsrisiko

Neben der Anwendung zu Hause ist die Anwendung z.B. vor gemeinsamer Esseneinnahme oder vor gemeinschaftlichen Aktivitäten in Einrichtungen der Altenpflege oder in Rehabilitationseinrichtungen, bei Familientreffen (in der jeweils aktuell erlaubten Größenordnung), bei beruflichen Gruppentreffen, in Schulen und Kindergärten, Gottesdiensten und sonstigen religiösen Anlässen sinnvoll.

Gurgeln

Deutschland: Kochsalzlösung morgens und abends, falls möglich, 3 mal/d; hierzu einen gestrichenen Teelöffel *Kochsalz* in 100 ml lauwarmem Wasser lösen, etwa Menge eines Schnapsglases in den Mund nehmen, jeweils vor dem Einatmen Gurgeln unterbrechen und Vorgang etwa 3 min lang wiederholen, abschließend Gurgellösung ausspeien. Alternativ gurgeln mit grünem Tee oder mit Mundwasser auf Basis von etherischen Ölen.

Nasenhöhle

Deutschland: Morgens und abends Einsatz eines Nasensprays auf Basis von *Carragelose*[®] (z.B. *Algovir*[®] Erkältungsspray) oder von *Kochsalzlösung* als unkonserviertes Produkt und ohne Zusatz abschwellender Mittel (z.B. *Hysan*[®] Salinspray[®] oder *Rinupret*[®]). Alternativ Lösung wie zum Gurgeln ansetzen (s.o.) und diese durch Einatmen in die Nase einziehen.

4.3 Präexpositionsprophylaxe zum Schutz des Personals im Gesundheitswesen

Belgien: Gurgeln mit 1 % *PVP-Iod* [14].

Portugal, Malta: Gurgeln mit 0,2 % *PVP-Iod* [14].

World Health Organization [62]: Gurgeln mit 0,2 % *PVP-Iod*.

Deutschland:

Für Beschäftigte in Gesundheitseinrichtungen mit Patientenkontakt ist es sinnvoll, entweder noch zu Hause oder in der Einrichtung zu gurgeln. Sofern in Krankenhäusern Hygienefachkräfte vor Ort sind, sollte mit ihnen die praktische Durchführung des Gurgelns beraten und festgelegt werden, damit es beim Ausspeien der Gurgellösung nicht zur Kontamination der Umgebung kommt.

Vor zahnärztlicher Behandlung Spülung der Mundhöhle und Gurgeln mit 1,25 % *PVP-Iod-Lösung*. In der Mundhöhle kann alternativ ein Mundwasser auf Basis etherischer Öle eingesetzt werden. Das gleiche



Vorgehen wird vor *Intubation*, *Rhinoskopie* und *Bronchoskopie* empfohlen [63, 64]. Der Patient wird aufgefordert, die Mundhöhle gründlich auszuspülen, die Lösung auszuspülen und anschließend zu gurgeln. Bei nasalem Zugang empfiehlt sich zusätzlich die Anwendung von 1,25 %iger *PVP-Iod-Lösung* als Spray.

Solange kein Handelsprodukt verfügbar ist, kann 1,25 %ige *PVP-Iod* Lösung nur durch eine Apotheke gemäß Neuem Rezeptur-Formularium (NRF 15.13, [65]) hergestellt und in Sprayflaschen abgefüllt werden.

Bei Kontraindikationen gegen Iod (Hyperthyreose, autonomes Adenom der Schilddrüse, Iod-Allergie) kommen Formulierungen auf der Basis etherische Öle in Betracht. In der Nasenhöhle bleiben bis zur Einführung viruzid wirksamer Sprühpräparate in Deutschland derzeit als einzige Option Sprühpräparate auf Basis von *Carragelose* oder von *Hypochlorit* (z.B. Plasma Liquid Nasensprüh-Gel).

4.4 Postexpositionsprophylaxe

Nach ungeschützt bekannt gewordenem Kontakt mit SARS-CoV-2-positivem/r Träger/Trägerin Gurgeln und Nasenspray für 7 (bis 14) d mit 1,25 %iger *PVP-Iod-Lösung*; bei Kontraindikation für Iod Gurgeln mit Mundwasser auf Basis von *etherischen Ölen* mit *Ethanol* und Nasenspray auf Basis von *Hypochlorit*.

Quellen

1. Abrams EM, Szefer SJ. COVID-19 and the impact of social determinants of health. *Lancet Respir Med* 2020;8(7): P659–61.
2. Deopa N, Fortunato P. Coronagraben. Culture and Social Distancing in Times of COVID-19. UNCTAD Research Paper No. 49. UNCTAD/SER.RP/2020/8. June 2020. unctad.org/system/files/official-document/ser-rp-2020d8_en.pdf (letzter Zugriff: 22.2.2022).
3. Firouzbakht M, Omidvar S, Firouzbakht S, et al. COVID-19 preventive behaviors and influencing factors in the Iranian population; a web-based survey. *BMC Public Health* 2021; 21, 143.
4. Akther T, Nur T. A model of factors influencing COVID-19 vaccine acceptance: A synthesis of the theory of reasoned action, conspiracy theory belief, awareness, perceived usefulness, and perceived ease of use. *PLoS ONE* 2022; 17(1):e0261869.
5. Sun Z, Yang B, Zhang R, Cheng X. Influencing factors of understanding COVID-19 Risks and coping behaviors among the elderly population. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(16):5889.
6. Justo AFO, Bueno MS, Barbosa GR, et al. Comparison of viral load between saliva and nasopharyngeal swabs for SARS-CoV2: the role of days of symptoms onset on diagnosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2021;116:e210018.
7. Carro B. SARS-CoV-2 mechanisms of action and impact on human organism, risk factors and potential treatments. An exhaustive survey. *All Life* 2021; 14:1, 894-947.
8. Huang N, Pérez P, Kato T et al.; and Craniofacial Biological Network. SARS-CoV-2 infection of the oral cavity and saliva. *Nat Med* 2021; 05;27(5):892-903.
9. 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: 472–6.



10. Mohamed NA, Baharom N, Shahida W, et al. Early viral clearance among covid-19 patients when gargling with povidone-iodine and essential oils: a pilot clinical trial. medRxiv 2020.09.07.20180448.
11. Raoult D, Zumla A, Locatelli F, et al. Coronavirus infections: Epidemiological, clinical and immunological features and hypotheses. *Cell Stress* 2020; 4: 66-75.
12. Choudhury IM, Shabnam N, Ahsan T, et al. Effect of 1 % povidone iodine mouthwash/gargle, nasal and eye drop in COVID -19 patient. *Biores Comm* 2021;7(1): 919–23.
13. Fangerau H, Labisch A. *Pest und Corona. Pandemie in Geschichte, Gegenwart und Zukunft.* Freiburg: Herder, 2020.
14. Kramer A, Eggers M. Prevention of respiratory viral infections by virucidal mucosal antiseptics among medical staff and in the community. *Hyg Med* 2020; 45(9): 1–9.
15. Klimpel GR. Immune Defenses. In: Baron S (ed) *Medical Microbiology*; 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996.
16. Kudo E, Song E, Yockey LJ, et al. Low ambient humidity impairs barrier function and innate resistance against influenza infection. *Proc Nat Acad Sci* 2019; 116(22):201902840.
17. 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;9:669–75.
18. Hassandarvish P, Tiong V, Mohamed NA, et al. In vitro virucidal activity of povidone iodine gargle and mouthwash against SARS-CoV-2: implications for dental practice. *Br Dent J* 2020;13–6.
19. Santos C, da Fonseca Orcina B, Reia VCB, et al. Virucidal activity of the antiseptic mouthwash and dental gel containing anionic phthalocyanine derivative: in vitro study. *Clin Cosmet Investig Dent* 2021 28;13:269-74.
20. da Fonseca Orcina B, Reia VCB, Simão ANC, et al. A recommendation of PHTALOX® for preventing infection and progression of COVID-19: a 1-year summarized update of scientific approaches. *GMS Hyg Infect Control* 2022;17:Doc03.
21. Meister TL, Todt D, Brüggemann Y, et al. Virucidal activity of nasal sprays against severe acute respiratory syndrome coronavirus-2. *J Hosp Infect* 2022;120:9-13.
22. Pelletier JS, Tessema B, Frank S, et al. Efficacy of povidone-iodine nasal and oral antiseptic preparations against severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Ear Nose Throat J* 2020:145561320957237.
23. Statkute E, Rubina A, O'Donnell VB, Thomas DW, Stanton RJ. 2020. The virucidal efficacy of oral rinse components against SARS-CoV-2 in vitro. *bioRxiv* 2020; 21: 1–9.
24. Ather A, Parolia A, Ruparel NB. Efficacy of mouth rinses against SARS-CoV-2: a scoping review. *Front Dent Med* 2021;2: 648547.
25. Chopra A, Sivaraman K, Radhakrishnan R, Balakrishnan D, Narayana A. Can povidone iodine gargle/mouthrinse inactivate SARS-CoV-2 and decrease the risk of nosocomial and community transmission during the COVID-19 pandemic? An evidence-based update. *Jpn Dent Sci Rev* 2021;57:39-45.
26. Davies K, Buczkowski H, Welch SR, et al. Effective in vitro inactivation of SARS-CoV-2 by commercially available mouthwashes. *J Gen Virol* 2021;102.
27. Koch-Heier J, Hoffmann H, Schindler M, Lussi A, Planz O. Inactivation of SARS-CoV-2 through treatment with the mouth rinsing solutions ViruProx® and BacterX®. *Pro. Microorganisms* 2021;9(3):521.



28. Komine A, Yamaguchi E, Okamoto N, Yamamoto K. Virucidal activity of oral care products against SARS-CoV-2 in vitro. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol* 2021;33(4):475-7.
29. Muñoz-Basagoiti J, Perez-Zsolt D, León R, et al. Mouthwashes with CPC reduce the infectivity of SARS-CoV-2 variants in vitro. *J Dent Res* 2021;100(11):1265-72.
30. Steinhauer K, Meister TL, Todt D, et al. Comparison of the in-vitro efficacy of different mouthwash solutions targeting SARS-CoV-2 based on the European Standard EN 14476. *J Hosp Infect* 2021;111:180-3.
31. Tadakamadla J, Boccalari E, Rathore V, et al. In vitro studies evaluating the efficacy of mouth rinses on Sars-Cov-2: A systematic review. *J Infect Public Health* 2021;14(9):1179-85.
32. Xu C, Wang A, Hoskin ER, et al. Differential effects of antiseptic mouth rinses on SARS-CoV-2 infectivity in vitro. *Pathogens* 2021;10(3):272.
33. Mendoza JPIM, Ubillús BPT, Bolívar GTS, et al. Antiviral effect of mouthwashes against SARS-COV-2: A systematic review. *Saudi Dent J* 2022;10.1016/j.sdentj.2022.01.006.
34. Bidra AS, Pelletier JS, Westover JB, et al. Rapid in-vitro inactivation of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (sars-cov-2) using povidone-iodine oral antiseptic rinse. *J Prosthodont* 2020;29(6):529-33.
35. Meister TL, Brüggemann Y, Todt D, et al. Virucidal efficacy of different oral rinses against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *J Infect Dis* 2020;222(8):1289-92.
36. Seneviratne CJ, Balan P, Ko KKK, et al. Efficacy of commercial mouth-rinses on SARS-CoV-2 viral load in saliva: randomized control trial in Singapore. *Infection* 2021;49(2):305-11.
37. Tiong V, Hassandarvish P, Bakar SA, et al. The effectiveness of various gargle formulations and salt water against SARS-CoV-2. *Sci Rep* 2021; 11: 20502.
38. Frank B, Conzelmann C, Weil T, et al. Antiviral activity of plant juices and green tea against SARS-CoV-2 and influenza virus in vitro. *bioRxiv* 2020. ID: ppbiorxiv-360545
39. Meister TL, Todt D, Brüggemann Y, et al. Virucidal activity of nasal sprays against severe acute respiratory syndrome coronavirus-2. *J Hosp Infect* 2022;120:9-13.
40. Martínez Lamas LM, Diz Dios P, Pérez Rodríguez MT, et al. Is povidone iodine mouthwash effective against SARS-CoV-2? First in vivo tests. *Oral Dis* 2020;10.1111/odi.13526.
41. Gottsauner MJ, Michaelides I, Schmidt B, et al. A prospective clinical pilot study on the effects of a hydrogen peroxide mouthrinse on the intraoral viral load of SARS-CoV-2. *Clin Oral Investig* 2020;24:3707–13.
42. Avhad SK, Bhanushali M, Sachdev SS, et al. Comparison of effectiveness of chlorine dioxide mouthwash and chlorhexidine gluconate mouthwash in reduction of oral viral load in patients with covid-19. *Indian J Publ Health Res Dev* 2020; 11(11):27-32.
43. Eduardo FP, Corrêa L, Heller D, et al. Salivary SARS-CoV-2 load reduction with mouthwash use: A randomized pilot clinical trial. *Heliyon* 2021;7(6):e07346.
44. Chaudhary P, Melkonyan A, Meethil A, et al. Estimating salivary carriage of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in nonsymptomatic people and efficacy of mouthrinse in reducing viral load: A randomized controlled trial. *J Am Dent Assoc* 2021;152:903-8.
45. Schürmann M, Aljubeih M, Tiemann C, Sudhoff H. Mouthrinses against SARS-CoV-2: anti-inflammatory effectivity and a clinical pilot study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2021;278(12):5059-67.
46. Bansal S, Jonsson CB, Taylor SL, et al. Iota-carrageenan and xylitol inhibit SARS-CoV-2 in Vero cell culture. *PLoS One* 2021;16(11):e0259943.



47. Morokutti-Kurz M, Fröba M, Graf P, et al. Iota-carrageenan neutralizes SARS-CoV-2 and inhibits viral replication in vitro. *PLoS One* 2021;16(2):e0237480.
48. Koenighofer M, Lion T, Bodenteich A, et al. Carrageenan nasal spray in virus confirmed common cold: individual patient data analysis of two randomized controlled trials. *Multidiscip Respir Med* 2014;9(1):57.
49. Reia VCB, Bastos RS, Vilhena FV, et al. Population-based virucidal phthalocyanine gargle/rinse protocol to reduce the risk of coronavirus disease- 2019: a community trial. *Res Sq.* 2021.
50. Carrouel F, Valette M, Gadea E, et al. Use of an antiviral mouthwash as a barrier measure in the SARS-CoV-2 transmission in adults with asymptomatic to mild COVID-19: a multicentre, randomized, double-blind controlled trial. *Clin Microbiol Infect* 2021;27(10):1494-501.
51. Rudolph P, Reimer K, Mlynski G, Reese M, Kramer A. Nose compatibility of local antiinfectives - an in-vitro model using ciliated epithelium. *Hyg Med* 2000;25: 500-3.
52. Kramer A, Below H, Behrens-Baumann W, et al. New aspects of the tolerance of the antiseptic povidone-Iodine in different ex vivo models. *Dermatol* 2002;204(suppl 1):86-91.
53. Hansmann F, Below H, Kramer A, Müller G, Geerling G. 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: 789-93.
54. Richter R, Below H, Kadow I, Kramer A, Müller C, Fusch C. Effect of topical 1.25% povidone-iodine eyedrops used for prophylaxis of ophthalmia neonatorum on renal iodine excretion and thyroid-stimulating hormone level. *J Pediatr* 2006; 148: 401-3.
55. 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: 279-82.
56. Smerdely P, Lim A, Boyages SC, et al. Topical iodine-containing antiseptics and neonatal hypothyroidism in very-low-birthweight infants. *Lancet* 1989;2(8664):661-4.
57. Selvaggi G, Monstrey S, Van Landuyt K, et al. The role of iodine in antisepsis and wound management: a reappraisal. *Acta Chir Belg* 2003;103(3):241-7.
58. Leung AM, Braverman LE. Iodine-induced thyroid dysfunction. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012;19(5):414-9.
59. Burchés-Feliciano MJ, Argente-Pla M, García-Malpartida K, et al. Hyperthyroidism induced by topical iodine. *Endocrinol Nutr* 2015;62(9):465-71.
60. Frank S, Capriotti J, Brown SM, et al. Povidone-iodine use in sinonasal and oral cavities: a review of safety in the COVID-19 Era. *Ear Nose Throat J* 2020; 99(9): 586-93.
61. Jackson WM, C Price JC, Eisler L, Sun LS 2, Lee JJ. COVID-19 in pediatric patients: a systematic review. *J Neurosurg Anesthesiol* 2022;34(1):141-7.
62. World Health Organization. Considerations for the provision of essential oral health services in the context of COVID-19: interim guidance, 3 August 2020. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/333625>.
63. Umgang mit zahnmedizinischen Patienten bei Belastung mit Aerosol-übertragbaren Erregern. AWMF S1-Leitlinie Registernummer 083 – 046, 2020.
64. SARS-CoV-2, COVID-19 und (Früh-) Rehabilitation. AWMF S2k-Leitlinie Registernummer 080 – 008, 2020.
65. Kommission Deutscher Arzneimittel-Codex Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA) Deutscher Arzneimittel-Codex. Neues Rezeptur-Formularium. Ergänzungsbuch zum Arzneibuch. Eschborn; Govi; 2021.