



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



# Zur antimikrobiellen und viruziden Wirkung eines Hals- und Rachensprays auf der Basis von Hexamidin

**Zusammenfassung.** Antiseptika zur Anwendung auf den Schleimhäuten des Rachenraums dienen nicht nur der Behandlung akuter Symptome bei mikrobiellen oder viralen Infektionen. Zunehmend ist die Anwendung von Antiseptika die einzige noch verbleibende Alternative, wenn auf die Verwendung von Antibiotika verzichtet werden soll oder muss. Dies gilt insbesondere für die Sanierung von MRSA-Trägern. Die Auswahl an geeigneten Wirkstoffen wie auch an verfügbaren Präparaten zur Anwendung auf Schleimhautoberflächen ist begrenzt, und viele von ihnen weisen nicht die erforderliche antimikrobielle oder viruzide Wirksamkeit auf.

Ziel der vorgestellten Untersuchung war daher die Überprüfung der antibakteriellen und viruziden Wirkung eines kommerziellen Präparats, basierend auf der Substanz Hexamidindiisetionat.

Die Ergebnisse haben gezeigt, dass die Substanz, in einer Dosierung von 1 mg / 1 g Lösung und konfektioniert als Rachenspray, eine gute mikrobiostatische und levurostatische Wirksamkeit aufweist. Eine viruzide oder antivirale Wirkung konnte dagegen bei dieser Dosierung nicht gefunden werden.

## Einleitung

Der Mund- und Rachenraum wird durch eine Vielzahl fakultativ pathogener bakterieller Erreger und einiger Hefen besiedelt. Dagegen treten Viren vorzugsweise in den oberen und tieferen Atemwegen auf, finden jedoch manchmal auch in den Schleimhäuten des Rachengrundes oder den Speicheldrüsen ihre Zielzellen. Typische Krankheitsbilder im Rachenraum, wie das einer Tonsillitis und Pharyngitis oder der Mundschleimhaut (Stomatitis, Parodontitis), der Zunge (Glossitis) oder der Zähne (Karies) gehen auf Viren bzw. auf Bakterien und ggf. sogar auf Hefen zurück. Neben den allseits bekannten Arten wie Streptokokken, Staphylokokken und *Candida albicans* und klassischen Krankheitsbildern wie Diphtherie (*Corynebacterium diphtheriae*), Scharlach (A-Streptokokken), Karies (*Streptococcus mutans*) oder Soor (*Candida albicans*) sind auch eine Vielzahl weniger augenfälliger Erreger zu berücksichtigen. Auch diese können über lange Zeiträume in der Mund- und Rachenflora

vorkommen und hier an entzündlichen Prozessen beteiligt sein. Bei leichten oder beginnenden Beschwerden in Mund- und Rachenraum bietet sich die lokale Anwendung von Mund- und Rachenspüllösungen an. Die Wirkstoffbasis der gängigen Spüllösungen beruht auf Substanzen wie Benzylamin, Chlorhexidin, Amin- bzw. Zinnfluorid, Aluminiumchlorid oder der Wirkstoffkombination aus Amylmetacresol, Dichlorbenzylalkohol und Levomenthol und sogar auf Wirkstoffen wie Cetylpyridiniumchlorid, Aluminiumtrichlorid und anderen mehr. Die genannten Substanzen wirken allerdings in unterschiedlichster Weise, und nicht immer steht eine antimikrobielle Wirksamkeit im Vordergrund. Als besonders geeignet zur Behandlung von Entzündungsprozessen in Mund- und Rachenraum hat sich der Wirkstoff Hexamidin erwiesen. Die Substanz kann als Dihydrochlorid konfektioniert werden; besonders vorteilhaft ist allerdings das Diisetionat von Hexamidin. Es wirkt antimikrobiell gegen grampositive Bakterien sowie fungizid gegen *Candida albicans*. Die Wirkung gegen gramnegative Keime ist eher selektiv. Wie bei allen antiseptischen Wirkstoffen ist eine Resistenzentwicklung (im Sinne

einer Antibiotikaresistenz) nicht zu befürchten. Ebenso wenig konnte bislang das Auftreten von Mikroorganismen beobachtet werden, die gegen die Substanz tolerant geworden wären. Um den Wirkstoff auch in schwer zugängliche Bereiche des Rachenraums zu transportieren, kann er als Sprühlösung konfektioniert werden, die man bei Entzündungen in Hals und Rachen mittels Pumpsprühflasche mit langem Sprühkopf appliziert. Dabei ist eine besonders gute Verträglichkeit wichtig. In der hier durchgeführten Untersuchung ging es um die Messung der antimikrobiellen Wirkung der Substanz Hexamidindiisetionat in einer Konzentration von 1 mg / g, appliziert als Sprühlösung. Dabei fiel die Wahl auf ein Handelspräparat, das aufgrund seiner guten Verträglichkeit bereits für Kinder ab 3 Jahren empfohlen wird und bei Beschwerden mehrmals täglich mit 1 bis 2 Hüben appliziert werden darf. Es sollte geklärt werden, ob Hexamidindiisetionat eine messbare antimikrobielle Wirkung auf bakterielle Erreger einschließlich MRSA (*Methicillinresistenter Staphylococcus aureus*) besitzt. Zusätzlich wurden Referenzpräparate auf der Basis von

<sup>1</sup>HygCen Germany GmbH, Schwerin / Bochum

Benzylamin, Cetylpyridiniumchlorid/Benzocain sowie Tyrothricin/Cetrimoniumbromid/Lidocain vergleichend getestet. Um darüber hinaus abschätzen zu können, ob unter diesen Bedingungen mit einer zusätzlichen antiviralen oder viruziden Wirkung gerechnet werden kann, wurde auch die viruzide sowie die antivirale Wirkung von Hexamidindisetonat geprüft.

## Material und Methoden

### Prüfkeime

- Staphylococcus aureus, ATCC 6538, Zucht und Nachweis auf Casein-Soja-Agar
- Staphylococcus aureus, MRSA, ATCC 33592, Zucht und Nachweis auf Casein-Soja-Agar
- Klebsiella pneumoniae, ATCC 13883, Zucht und Nachweis auf Casein-Soja-Agar
- Streptococcus pyogenes, ATCC 12344, Zucht und Nachweis unter mikroaerophilen Bedingungen auf CSL-Agar / 24 h / 35 °C
- Candida albicans, ATCC 10231, Zucht und Nachweis auf Sabouraud-Dextrose-4%-Agar / 72 h / 25 °C

Die Keime wurden in 10 ml demineralisiertem Wasser vom Agar gespült und in der Zelldichte auf Suspensionen mit  $10^3$  bis  $10^4$  KBE /ml eingestellt.

### Prüfviren

- Vacciniavirus, Stamm Elstree, angezüchtet und titriert auf CCL-81 Zellen
- Bovines Coronavirus (RVB-003), angezüchtet und titriert auf PT-Zellen CCLV-RIE 11

### Testsubstanzen

- Hexamidindisetonat, 1 mg /1 g Lösung, gelöst in Ethanol 96% mit Zusatz von Sucroslösung, Glycerol, Pfefferminzöl Natriumacetat-Trihydrat und Essigsäure (Laryngomedin® N Spray zur Anwendung in der Mundhöhle).
- Benzylaminhydrochlorid, 1,5 mg/ml, gelöst in Ethanol 96% mit Zusatz von Methylhydroxy-4-benzoat, Glycerol, Natriumhydrogencarbonat,

Polysorbat 20, Saccharin, gereinigtem Wasser, Minzaroma (Handelsform, Spray zur Anwendung in der Mundhöhle).

- Cetylpyridiniumchlorid, 1,4 mg x 1H<sub>2</sub>O und 10 g Benzocain (Lutschtabletten, Handelsform, gelöst in jeweils 10 ml Wasser standardisierter Härte)
- Tyrothricin 4 mg, Cetrimoniumbromid 2 mg und Lidocain 1 mg (Lutschtabletten, Handelsform, gelöst in jeweils 10 ml Wasser standardisierter Härte)

### Agardiffusionstest (Hemmhoftest):

Die Untersuchung erfolgte im Stanzlochtest. Dazu wurde 1 ml Prüfkeimsuspension auf die passenden Agarplatten ausbracht (s. o.) und mit flüssigem Casein-Soja Agar übergossen (bei *S. pyogenes* dagegen mit Columbia Agar + 5% Schafblutanteil). Nach Erstarren des Agars wurde die Wirkstofflösung in 1 cm große Stanzlöcher im jeweiligen Agar eingefüllt. Die Untersuchung wurde im Doppelansatz durchgeführt mit einer zusätzlichen Kontrolle (Wasser standardisierter Härte) auf jeweils einer Platte. Die Auswertung erfolgte nach einer Bebrütungszeit von 24 h durch Messung des Durchmessers der Hemmhöfe.

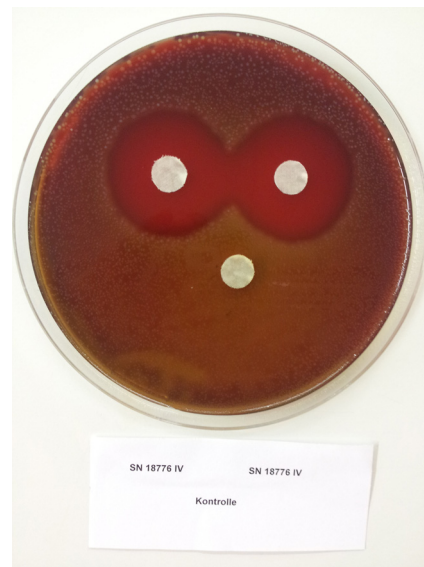
### Prüfung der viruziden und antiviralen Wirksamkeit:

Die Prüfung der viruziden Wirkung von Hexamidin erfolgte entsprechend dem DVV-Virus suspensionstest, Stand 2015 [1].

Die Prüfung der antiviralen Wirkung von Hexamidin erfolgte im Interferenztest mit Bovinem Coronavirus [2].

### Ergebnisse

Mit Ausnahme von *Klebsiella pneumoniae* erwiesen sich alle geprüften Mikroorganismen als sehr sensibel gegenüber einer Dosierung von 1 mg/1 g Hexamidindisetonat-Lösung. Zwar zeigte sich auch bei diesem Prüfkeim noch ein messbarer Hemmhof, er befand sich jedoch mit 0,5 mm Durchmesser an der Nachweisbarkeitsgrenze. Cetylpyridiniumchlorid/Benzocain erwies sich ebenfalls als wirksam, zeigte jedoch eine deutlich schwächere Wirkung gegen das geprüfte Keimspektrum. Bei Benzylamin und Tyrothricin/Cetrimoniumbromid/Lidocain konnte dagegen keine mikrobiostatische Wirkung gemessen werden. **Abb. 1** zeigt das Ergebnis des Hemmhoftests von Hexamidin mit *Streptococcus pyogenes* auf einer Columbia-Agarplatte mit 5% Schafblut



**Abb. 1.** Wirkung eines Hexamidin-basierten Rachensprays im Hemmhofest (Stanzlochtest). Bild einer Agarplatte (Columbia-Agar + 5% Schafblut) zur Ermittlung der bakterio- statischen Wirksamkeit gegenüber *Streptococcus pyogenes*. (oben: Prüfung des Präparates im Doppelansatz mit zwei gut sichtbaren Hemmhöfen; unten; Wasserkontrolle ohne Hemmhof)

**Tabelle 1.** Ergebnisse des Hemmhoftests (Stanzlochtest, Doppelbestimmung). Dargestellt sind die Durchmesser der gemessenen Hemmhöfe in mm einer Wirkstofflösung von Hexamidindiisetionat (1 mg /1 g Lösung) im Vergleich zu weiteren Prüfmustern auf der Basis von Benzzydamin, Cetylpyridiniumchlorid/Benzocain sowie Tyrothricin/Cetrimoniumbromid/Lidocain.

| Prüfkeim                                  | Durchmesser des gemessenen Hemmhofs [Doppelbestimmung in mm] für die jeweiligen Testsubstanzen / Zubereitungen |             |                                    |  |
|---|--|-------------|------------------------------------|--|
|   | Hexamidindiisetionat   | Benzzydamin | Cetylpyridiniumchlorid / Benzocain | Tyrothricin/ Cetrimoniumbromid/ Lidocain |
| Staphylococcus aureus                     | 10/11  | 1/1         | 5/5                                | 0,5/1                                    |
| Staphylococcus aureus, MRSA               | 15/14  | 0,5/0,5     | 4/5                                | 0/0                                      |
| Klebsiella pneumoniae                     | 1/0,5  | 0/0,5       | 2/2                                | 0/0                                      |
| Streptococcus pyogenes                    | 17/16  | 1/1         | 2/2                                | 1/2                                      |
| Candida albicans                          | 7/7  | 3/3         | 5/5                                | 0/0                                      |
| Kontrolle (Wasser standardisierter Härte) | Kein Hemmhof erkennbar   |             |                                    |  |

im Vergleich zu einer Kontrolle (ohne Wirkstoff). Der deutliche Hemmhof ist gut zu erkennen. Die Ergebnisse der übrigen Untersuchungen mit weiteren Prüfkeimen und den Vergleichsubstanzen sind in **Tabelle 1** zusammengefasst. Eine viruzide oder antivirale Wirkung konnte für Hexamidin nicht gefunden werden. Im DVV-Virus suspensionstest [1] zeigte die Substanz gegen die beiden behüllten Viren (Vacciniavirus sowie Bovines Coronavirus) in einer Dosierung von 0,9 mg/g mit und ohne die von der Richtlinie geforderte Serumbelastung keine Virustiterreduktion. Gleiches galt für die antivirale Wirksamkeit im Interferenztest unter Verwendung von Bovinem Coronavirus [2].

## Diskussion

Primäres Ziel der Behandlung von Mund- und Rachenraum mit einem Mundantiseptikum ist die Linderung akuter Infektionsbeschwerden. Mehr und mehr zeigt sich aber auch, dass eine Vielzahl potenziell pathogener Mikroorganismen den Mund- und Rachenraum des Menschen nachhaltig besiedelt und erst bei passender Gelegenheit (Existenz von Grunderkrankungen, z. B. Diabetes, Alter, Immunschwäche, Tragen von Zahnprothesen, akute Virusinfektionen u. a.) akute Beschwerden hervorrufen können. Eine sehr spezielle Problematik ergibt sich darüber hinaus aus dem MRSA-Trägertum bestimmter Personen/ Patienten und der ggf. daraus resultierenden Notwendigkeit einer Sanierung. Hierfür muss in

zunehmendem Maße auf antiseptische Zubereitungen zurückgegriffen werden, um den Gebrauch von Antibiotika bei einer Nasen- und Schleimhautlokalisation zu vermeiden. Schließlich stellen auch bakterielle Superinfektionen beim Vorliegen von akuten, insbesondere viralen Grundinfektionen eine Herausforderung dar.

Aus diesem Grunde ist es nicht nur erforderlich, neue antimikrobielle Wirkstoffe zur Applikation in Mund und Rachen zu finden, sondern auch konventionelle Spüllösungen in Bezug auf deren antimikrobielle Wirkungsbreite und -tiefe neu zu bewerten. Bei vielen zurzeit im Mund- und Rachenraum verwendeten Spüllösungen bzw. Halstabletten steht nämlich nicht deren antimikrobielle Wirkung im Vordergrund. Vielmehr basiert deren Wirksamkeit auf einer entzündungshemmenden und schmerzlindernden (lokalanästhetischen) Wirkungsweise. Manche besitzen sogar eine geringe bis vollständig fehlende mikrobiozide oder mikrobiostatische Wirkung. Dies konnte bei den hier ebenfalls vergleichend im Hemmhoftest geprüften Präparaten belegt werden. Die Wirkung von Hexamidin, vor allem gegen grampositive Keime, ist dagegen gut belegt. Als MHK gelten für *S. aureus* bereits 10 µg/ml. Gegenüber gramnegativen Bakterien, beispielsweise *E. coli* und *Ps. aeruginosa*, wird die Dosierungen mit 250 µg/ml angegeben [4]. Es ist daher bemerkenswert, dass die hier untersuchte Zubereitung erst mit 1 mg/g eine deutliche Inhibition des Bakterienwachstums aufweist. Die Ergebnisse gegen *Candida albicans* bewegen sich dagegen annähernd in der

von Wallhäußer [4] genannten Größenordnung, der sie mit 500 µg/ml gegenüber *C. albicans* und mit 1000 µg/ml gegenüber Schimmelpilzen (*Aspergillus niger*) angibt.

Eine viruzide oder antivirale Wirkung konnte für Hexamidindiisetionat nicht gefunden werden. Gegenüber behüllten Viren, geprüft am Beispiel von Vaccinia- und Bovinem Coronavirus, erwies sich die Substanz im DVV-Virus suspensionstest in einer Konzentration 0,9 mg/g als wirkungslos. Gleiches galt für die antivirale Wirksamkeit im Interferenztest unter Verwendung von Bovinem Coronavirus [2].

Hexamidindiisetionat entstammt der Substanzklasse der Diamine und wird beispielsweise als klassisches Antiseptikum mit Wirkung vor allem gegen grampositive, aber auch gegen einige gramnegative Keime sowie aufgrund seiner antifungalen und entzündungshemmenden Wirkung verwendet. In Kombination mit anderen Wirkstoffen, z. B. mit Antimykotika wie Clotrimazol, wird es auch topisch, beispielsweise als Creme angewendet. Bei Untersuchungen an mit Interleukin-1 beta (IL-1) stimulierten humanen Lungenepithelzellen konnte gezeigt werden, dass die Substanz auch Einfluss auf Entzündungsparameter wie Prostaglandin E2 (PGE2) besitzt und sogar Auswirkungen auf die Interleukin 6 (IL-6) Synthese haben kann [3]. Die Ergebnisse zeigen, dass vor allem erst bei einer exakten Dosierung vor Ort mit einer optimalen Wirkung auf Entzündungsparameter gerechnet werden kann. Umso wichtiger scheinen

klare Dosis-Wirksamkeits-Relationen, wie sie für die antimikrobielle Wirkung von Hexamidindisetonat gezeigt werden können.

## Literatur

- [1] Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV): Leitlinie der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV) e.V. und des Robert Koch-Instituts (RKI) zur Prüfung von chemischen Desinfektionsmitteln auf Wirksamkeit gegen Viren in der Human-

medizin. Fassung vom 1. Dezember 2014. Bundesgesundheitsblatt 58: 491-504 (2015).

- [2] J. Köhnlein, F. von Rheinbaben, S. Werner, Zur antimikrobiellen und viruziden Wirksamkeit von Octenidin-Lutschtabletten, Krankenhaus.-hyg + Infek.-verh. 38 (4) (2016) 165–173.
- [3] F. von Rheinbaben: Synergistic effects of the active agent combination for timely local treatment of an inflammation-related acute sore throat, Thieme Drug Report 10 (1–12) (2016).
- [4] K.-H. Wallhäüßer, Praxis der Sterilisation, Desinfektion, Konservierung. Keimidentifi-

zierung - Betriebshygiene 4, Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1988.

## Korrespondenzautor:

PD Dr. rer. Nat. Dr. med. habil. Friedrich von Rheinbaben, HygCen Germany GmbH, Bornhövedstraße 78, 19055 Schwerin. Tel.: +49 (0) 385 5682 65; Fax: +49 (0) 385 5682 67 E-Mail: [rheinbaben@hygcen.de](mailto:rheinbaben@hygcen.de)

# Aktuelles Hygienewissen



## KRANKENHAUS- UND PRAXISHYGIENE

NEU

Kramer, A. et al. (Hrsg.)  
3. Aufl. 2016. 872 S., 70 farb. Abb., geb.  
ISBN 978-3-437-22312-9 Ca. € [D] 189,99

Informieren Sie sich jetzt über alle Aspekte des Hygienemanagements und der Infektionsprävention in medizinischen und sozialen Einrichtungen. Das Buch geht auf Risikofaktoren ebenso ein wie auf Fragen der Wirtschaftlichkeit und Umsetzbarkeit. Das optimale Werk für alle Hygienebeauftragte sowie Fachärzte in der Zusatzausbildung „Krankenhaushygiene“.

### Neu in der 3. Auflage:

- Kapitel zu Antimicrobial stewardship
- Strategien zum Screening von MRSE
- Hygienemanagement: der Patient und seine Angehörigen
- Neue Aspekte zu baulich-funktionellen Anforderungen

[www.elsevier.de](http://www.elsevier.de)

ELSEVIER

Irrtümer und Preisänderungen vorbehalten. Alle Preise inkl. MwSt., zzgl. Versandkosten. Stand: 02/2016.