

Frau Abteilungsleiterin
Antje von Broock
Abteilung C | Chemikaliensicherheit,
Immissionsschutz und Verkehr
Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz,
nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz
11055 Berlin

Telefon +49 30 39801-1001
Fax +49 30 39801-3011
E-Mail a.hauser@dkgev.de

Datum 14.11.2024 GB-Z-Recht/Ha/Ku

antje.vonbroock@bmu.bund.de

**Verfahren der Europäischen Chemikalienagentur (ECHA) zur Risikoeinstufung von Ethanol
(kanzerogene, mutagene und reproduktionstoxische Eigenschaften)
– Dringende Bitte um Unterstützung**

Sehr geehrte Frau von Broock,

als Interessenverband der Krankenhausträger auf Bundesebene befassen wir uns satzungsgemäß mit krankenhausrrechtlichen sowie -politischen Grundsatzfragen von bundesweiter Bedeutung. In dieser Funktion beobachten wir seit einigen Jahren mit großer Sorge die durch EU-Vorgaben drohende Verschlechterung der Versorgungssituation in Krankenhäusern in puncto Medizinprodukten bzw. In-vitro-Diagnostika, bedingt durch die europäische Medizinprodukteverordnung und In-vitro-Diagnostika-Verordnung oder die geplante Beschränkung von PFAS für die Medizintechnikproduktion. Auch wenn derartige Verfahren auf EU-Ebene stets mit dem ehrgeizigen Ziel eingeleitet werden, EU-weit die Versorgung zu verbessern bzw. die Patientensicherheit zu erhöhen, weisen sie häufig eine überschießende Tendenz auf, die die erhofften Ziele zum Teil sogar ins Gegenteil verkehrt.

Zurzeit beobachten wir das Verfahren der Europäischen Chemikalienagentur (ECHA) zur Risikoeinstufung von Ethanol mit größter Sorge. Aufgrund seiner überlegenen Wirksamkeit, auch gegenüber Propanol/Isopropanol, ist Ethanol aus unserer Sicht als Desinfektionsmittel im Rahmen der Krankenhaushygiene von essentieller Bedeutung und für den Infektionsschutz unverzichtbar. Um Wiederholungen zu vermeiden, verweisen wir hinsichtlich der Einzelheiten auf die anliegenden Veröffentlichungen des VAH („Ethanol ist als biozider Wirkstoff zur hygienischen Händedesinfektion unverzichtbar“) sowie der Experten in Sachen Hygiene („Medical associations and expert committees urge that ethanol be approved as a virucidal active substance for use in hand antiseptics under the European Biocidal Products Regulation, without a CMR classification“), denen wir uns vollumfänglich anschließen.

Ethanol ist seit nahezu 50 Jahren als „unverzichtbares Arzneimittel“ anerkannt (WHO, Model List of Essential Medicines, 2023). Die aktuell im Rahmen der EU-Biozid-Verordnung und CLP-Verordnung anstehende Einstufung von Ethanol als CMR-Substanz (CMR = kanzerogen, mutagen, reproduktionstoxisch), die auf ein faktisches Verbot oder zumindest auf eine essentielle Einschränkung der Anwendung von Ethanol hinauslaufen wird, steht dieser Einstufung der WHO massiv entgegen. Ethanol hat lediglich bei oraler Aufnahme eine nachgewiesene kanzerogene Wirkung, weshalb der Alkohol in Desinfektionsmitteln auch vergällt wird.

Die derzeit für eine Gefährdungsbeurteilung vorliegenden Daten zu Ethanol stammen hauptsächlich aus Studien, die Ethanol als Alkohol zum Trinken untersucht haben und sind daher NICHT für eine Bewertung von Ethanol als Wirkstoff in Desinfektionsmitteln bzw. Arzneimitteln geeignet. Eine Übertragung von Ergebnissen aus Untersuchungen zur oralen Einnahme auf eine dermale Anwendung verbietet sich bereits aus gesundem Menschenverstand. Besonders absurd ist jedoch, dass Ethanol als Alkohol in Genuss- und Lebensmitteln nicht in den Bereich der Biozid-Verordnung fällt, jedoch in den vorliegenden Studien vor allem Ethanol als Genuss- und Lebensmittel untersucht wurde und auf dieser Datengrundlage nun eine CMR-Kennzeichnung erwirkt werden soll, die nur Auswirkungen auf Produkte haben wird, in denen Ethanol als Wirkstoff, wie Desinfektionsmittel, eingesetzt wird.

Zudem liegen die durch Händedesinfektion aufgenommenen Mengen an Ethanol unterhalb toxikologisch relevanter Konzentrationen. Nicht zuletzt belegt die seit Jahrzehnten tagtäglich mehrfach durchgeführte Anwendung von Hände- und Flächendesinfektionsmitteln in der Medizin, dass eine dermale Anwendung gefahrlos möglich ist. Erhöhte Krebsraten oder fortpflanzungsgefährdende Auswirkungen bei medizinischem und pflegerischem Personal wären in diesem langen Zeitraum längst aufgefallen.

Insofern darf die Aufforderung auch nicht abgelehnt werden, jetzt noch in einem überschaubaren Zeitrahmen umfassende Daten über die dermale Anwendung von Ethanol zu generieren. Hierzu möchten wir explizit auffordern, so dass nachfolgend eine (Nicht-)Einstufung als CMR-Substanz auf einer adäquaten Datenbasis erfolgen kann. Eine solche (kurzfristige) Zeitverzögerung hätte in Anbetracht dessen auch keinerlei Auswirkungen, als es sich hierbei um die Einstufung eines „Altwirkstoffs“ handelt.

Alternativ wäre denkbar, in Gänze auf eine Einstufung dieses „Altwirkstoffs“ zu verzichten. Dies wäre aus unserer Sicht nicht nur die einfachste, sondern auch im Sinne der Patientensicherheit beste Lösung.

Der Vollständigkeit halber sei noch erwähnt, dass adäquate Alternativen fehlen, da Ethanol gegenüber anderen Alkoholen eine überlegene Wirksamkeit gegen ausgewählte klinisch relevante Viren aufweist.

Aus den genannten Gründen wenden wir uns mit der dringenden Bitte an Sie, sich dieser Thematik, sowohl national als auch insbesondere auf europäischer Ebene anzunehmen, um Ethanol als Wirkstoff für Desinfektions- und Arzneimittel zu erhalten. Anderenfalls wird die Behandlung und Versorgung von Patienten durch fehlende Infektionsschutzmaßnahmen massiv gefährdet, wenn nicht sogar unmöglich gemacht.

Unsere Bitte um Unterstützung richten wir parallel auch an das BMAS, die Europäischen Kommission sowie die BAuA, das BfR und das UBA.

Für Rückfragen stehen wir selbstverständlich gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Gerald Gaß

2 Anlagen

Ethanol ist als biozider Wirkstoff zur hygienischen Händedesinfektion unverzichtbar

Diese Stellungnahme wurde mandatiert und koordiniert durch den Verband für Angewandte Hygiene (VAH) und wird unterstützt von

- Bundesverband der Ärztinnen und Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdiensts (BVÖGD)
- Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM)
- Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene e.V. (DGKH)
- Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV)
- Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft (DVG)
- European Committee on Infection Control (EUCIC)
- Gesellschaft für Virologie (GfV)
- Gesellschaft für Hygiene, Umweltmedizin und Präventivmedizin (GHUP)
- Österreichische Gesellschaft für Hygiene, Mikrobiologie und Präventivmedizin (ÖGHMP)
- Robert Koch-Institut (RKI)

■ Zusammenfassung

Ethanol wird 1888 erstmals zur antiseptischen Behandlung der Hände in der Fachliteratur erwähnt. Seitdem wird Ethanol neben 2-Propanol und 1-Propanol als Wirkstoff in Händedesinfektionsmitteln in vielen Ländern der Welt eingesetzt, meist als einziger Wirkstoff in einer Konzentration zwischen 60% und 95%. Seit 1977 wird von der WHO eine Liste unverzichtbarer Arzneimittel geführt (WHO Model List of Essential Medicines), zuletzt aktualisiert in 2019. Hier wird Ethanol (70%, vergällt) unter Antiseptika (15.1. Antiseptics) und unter alkoholischen Händedesinfektionsmitteln aufgeführt (80% v/v; 15.2. Disinfectants). Ethanol wird in der sogenannten Kernliste geführt („core list“), in der Wirkstoffe zur Basisversorgung aufgeführt werden, die mindestens vorhanden sein sollten.

Die Wirksamkeit von Ethanol gegenüber Bakterien, Hefen und behüllten Viren ist vergleichbar mit der von 1-Propanol und 2-Propanol. Eine umfassende Auswertung der Fachliteratur zur Wirksamkeit dieser drei Alkohole gegenüber unbehüllten Viren zeigt jedoch, dass Ethanol gegen verschiedene Adenoviren, den Poliovirus, den humanen Enterovirus, Echoviren und verschiedene Coxsackieviren stärker wirksam ist als die beiden Propanole. Wegen

dieser überlegenen Wirksamkeit gegenüber unbehüllten Viren wurde Ethanol als Referenzwirkstoff (Positivkontrolle) zur Bestimmung der Wirksamkeit von Händedesinfektionsmitteln gegenüber Viren auf künstlich kontaminierten Händen in der prEN 17430 ausgewählt.

Die durch Händedesinfektion aufgenommenen Mengen Ethanol liegen unterhalb toxikologisch relevanter Konzentrationen. Deshalb wird die sachgerechte Anwendung ethanolischer Händedesinfektionsmittel unverändert als sicher erachtet.

Zusammenfassend ist Ethanol wegen seiner überlegenen Wirksamkeit gegenüber ausgewählten klinisch relevanten unbehüllten Viren als biozider Wirkstoff zur hygienischen Händedesinfektion unverzichtbar.

■ Ethanol zur Händedesinfektion

Ethanol wird 1888 zum ersten Mal zur antiseptischen Behandlung der Hände in der Fachliteratur erwähnt [1]. Seitdem wird Ethanol neben 2-Propanol und 1-Propanol als Wirkstoff in Händedesinfektionsmitteln in vielen Ländern der Welt eingesetzt, meist als einziger Wirkstoff in einer Konzentration zwischen 60% und 95%, manchmal unter Zusatz eines nicht-flüchtigen Wirkstoffs wie beispielsweise Chlorhexidindigluconat (CHG) [2].

Verband für Angewandte Hygiene e.V. Desinfektionsmittel-Kommission

Verantwortlich:
Prof. Dr. med. Martin Exner
(Vorsitzender)
Dr. rer. nat. Jürgen Gebel
(Schriftführer)

c/o Institut für Hygiene und
Öffentliche Gesundheit der
Universität Bonn
Venusberg-Campus 1
53127 Bonn
Tel: 0228 287-14022
Fax: 0228 287-19522
E-Mail: info@vah-online.de
Internet: www.vah-online.de

■ Antimikrobielle Wirksamkeit von Ethanol im Vergleich zu 1-Propanol und 2-Propanol

Bakterizide Wirkung

In Suspensionsversuchen wird das Spektrum der Wirksamkeit gegenüber Bakterien untersucht (EN 13727). Alle drei Alkohole weisen in entsprechend hoher Konzentration eine ausreichend gute bakterizide Wirkung (mindestens $5 \log_{10}$ -Reduktion) innerhalb von 30 s auf [2-4].

Eine im Vergleich zum Referenzverfahren ausreichend starke Wirksamkeit unter praxisnahen Bedingungen (EN 1500; hygienische Händedesinfektion) wird ebenfalls von allen drei Alkoholen erzielt, wenn die Wirkstoffkonzentration hoch genug ist. Für Ethanol als einzigem Wirkstoff ist eine Konzentration ab ca. 80% (w/w) geeignet, die Wirksamkeitsanforderungen in 30 s zu erfüllen [2-4].

Levurozide und fungizide Wirkung

Ethanol weist in Konzentrationen zwischen 70% und 83% eine breite Wirksamkeit innerhalb von 30 s gegenüber Hefen und Dermatophyten auf [5-11]. Von 1-Propanol und propanolischen Handelspräparaten ist ebenfalls eine starke Wirksamkeit gegenüber Hefen beschrieben worden [12-14].

Wirkung gegenüber behüllten Viren

Das Spektrum der Wirksamkeit gegenüber behüllten Viren wird in Suspensionsversuchen untersucht (EN 14476), in denen durch die Zugabe der organischen Belastung und der Virensuspension die Wirkstofflösung auf 80% verdünnt wird, so dass eine Lösung von 99,8% Ethanol in der Wirksamkeitsprüfung 80% Ethanol enthält. Alle drei Alkohole weisen in ausreichend hoher Konzentration eine ausreichend starke Wirkung (mindestens $4 \log_{10}$ Reduktion der viralen Infektiosität) gegenüber zahlreichen behüllten Viren auf, zu denen gehören: SARS-CoV-1, SARS-CoV-2, MERS-Coronavirus, Influenza-A-Virus, Influenza-B-Virus, HIV, HBV, HCV, Vacciniavirus, Togavirus, Newcastle-Disease-Virus, Herpes-simplex-Viren Typ 1 und 2, Ebolavirus, Zikavirus und RSV [2-4, 15].

Wirkung gegenüber unbehüllten Viren

Nach der gleichen Methode (EN 14476) wird auch die Wirksamkeit gegenüber

unbehüllten Viren in Suspensionsversuchen geprüft. Hier zeigt sich ein differenziertes Gesamtbild der Wirksamkeit dieser drei Alkohole (Tabelle 1).

Von großer klinischer Bedeutung sind Noroviren. Gegenüber dem murinen Norovirus erweisen sich Ethanol und 1-Propanol als insgesamt stärker wirksam im Vergleich zu 2-Propanol. Die verschiedenen Adenoviren lassen sich mehrheitlich durch Ethanol inaktivieren, die Erkenntnisse zu den Propanolen sind sehr begrenzt. Gegenüber dem Poliovirus, dem humanen Enterovirus und verschiedenen Coxsackieviren ist 2-Propanol unzureichend wirksam, mit Ethanol ist teilweise eine ausreichende Inaktivierung beschrieben worden. Das Echovirus ist durch Ethanol mit einer deutlich geringeren Konzentration zu inaktivieren als durch 2-Propanol. Die Wirksamkeit von Ethanol ist gegenüber einzelnen Viren wie HAV, Rhinovirus und Polyomavirus begrenzt, Gemische aus 1-Propanol und 2-Propanol (40% plus 40% bzw. 10% plus 20%) waren gegenüber dem Polyomavirus SV 40 unwirksam [16], Daten gegenüber HAV und Rhinoviren waren zu 1-Propanol bzw. 2-Propanol nicht zu finden.

Eine Möglichkeit der Wirksamkeitsverbesserung des Ethanols ist der Zusatz von Säuren, so dass Rezepturen auf Basis 45%, 55%, 69,4% und 73,5% Ethanol (w/w) innerhalb von 30 s oder 1 min ausreichend wirksam gegenüber Poliovirus Typ 1 sind [17, 26, 39, 40]. Die Wirksamkeit des Ethanols gegen das Polyomavirus SV 40 kann ebenfalls durch Säuren deutlich verbessert werden [26, 40]. Vergleichbare Erkenntnisse mit 2-Propanol oder 1-Propanol liegen nicht vor.

Präparate auf Basis von Ethanol (72,4%, 86% bzw. 89,5% Wirkstoffgehalt) erweisen sich auch unter praxisnahen Bedingungen nach prEN 17430 innerhalb von 30 s als gut wirksam gegenüber Noroviren [41]. Daten zu den Propanolen liegen bislang nicht vor.

■ Alleinstellungsmerkmal: Wirksamkeit gegenüber einigen unbehüllten Viren

Im Gesamtbild weist Ethanol gegenüber verschiedenen unbehüllten Viren eine im Vergleich zu den Propanolen überlegene inaktivierende Wirkung auf. Deshalb sind bei einer Kontamination der Hände mit ausgewählten unbehüllten

Viren weder 2-Propanol noch 1-Propanol geeignete biozide Wirkstoffe zur hygienischen Händedesinfektion. Wegen dieser überlegenen Wirksamkeit gegenüber unbehüllten Viren wurde Ethanol in einer Konzentration von 70% als Referenzwirkstoff (Positivkontrolle) zur Bestimmung der Wirksamkeit von Händedesinfektionsmitteln gegenüber Viren auf künstlich kontaminierten Händen in der prEN 17430 ausgewählt [42].

■ Ethanol ist für die WHO „unverzichtbares Arzneimittel“ („essential medicine“)

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) betrachtet in ihrer Empfehlung zur Händehygiene im Gesundheitswesen Ethanol neben 2-Propanol als einen Wirkstoff, der grundsätzlich zur Händedesinfektion geeignet ist [43]. Für Länder mit begrenzten finanziellen Ressourcen wurde in 2009 eine einfache Formulierung mit 80% (v/v) Ethanol als preisgünstige Alternative zu handelsüblichen Präparaten empfohlen, da diese vor Ort hergestellt werden kann [43]. Seit 1977 wird von der WHO eine Liste unverzichtbarer Arzneimittel geführt (WHO Model List of Essential Medicines), zuletzt aktualisiert in 2019. Hier wird Ethanol (70%, vergällt) unter Antiseptika (15.1. Antiseptics) und unter alkoholischen Händedesinfektionsmitteln aufgeführt (80% v/v; 15.2. Disinfectants). Ethanol wird in der sogenannten Kernliste geführt („core list“), in der Wirkstoffe zur Basisversorgung aufgeführt werden, die mindestens vorhanden sein sollten [44].

■ Sicherheit der Anwendung ethanoler Händedesinfektionsmittel

Hinsichtlich der Bewertung der Sicherheit ethanoler Händedesinfektionsmittel gilt es, die bestimmungsgemäße Anwendung des Ethanols auf intakter Haut zu bewerten. Ethanol hat nachgewiesenermaßen lediglich bei oraler Aufnahme eine kanzerogene Wirkung (Aufnahme von 90% des aufgenommenen Ethanols) [45]. Nachfolgend wird die transdermale und inhalative Aufnahme des Ethanols bei Applikation auf intakter Haut betrachtet.

Dermale und pulmonale Adsorption bei der Händedesinfektion

Bereits frühe Studien deuten darauf hin, dass Ethanol bei sachgerechter offener Anwendung kaum durch die Haut

Tabelle 1: Übersicht zur Wirksamkeit von Lösungen auf Basis von Ethanol, 2-Propanol und 1-Propanol aus Suspensionsversuchen gegenüber verschiedenen unbehüllten Viren; ausreichende Wirksamkeit ($\geq 4 \log_{10}$ -Reduktion oder bis zur Nachweisgrenze des Tests) mit Angabe der erforderlichen Einwirkzeit; unzureichende Wirksamkeit mit Angabe der Einwirkzeit, kursiv und grau hinterlegt; *w/w; **v/v; *unklar ob w/w oder v/v.**

| Spezies | Virustyp | Ethanol | 2-Propanol | 1-Propanol | Referenzen |
|--------------------------------|----------------|-----------------------|--------------------|---------------------|---------------------|
| Rotavirus | Wa | 85%* / 30 s | | | [5] |
| Murines Norovirus (MNV) | Typ 1 | 70% - 90%** / 30 s | 50%** / 30 s | 50% - 90%*** / 30 s | [17-23] |
| | | 70% - 90%** / 1 min | 60%** / 30 s | | |
| | | | 60%*** / 1 min | | |
| | | | 70%** / 30 s | | |
| | | | 70%** / 5 min | | |
| | | | 80%** / 30 s | | |
| | | | 90%** / 30 s | | |
| | | | 90%** / 1 min | | |
| Adenovirus | Typ 5 | 40% - 95%* / 30 s | | | [17-19, 24] |
| | Typ 2 | 50%*** / 10 min | 50%*** / 10 min | | [5, 25-27] |
| | | 55%* / 2 min | | | |
| | | 70%*** / 30 s | | | |
| | | 85%* / 2 min | | | |
| | Typ 7 | 79% - 83%** / 60 s | | | [28] |
| | Typ 8 | 70%*** / 2 min | 70%*** / 2 min | | [28, 29] |
| 79% - 83%** / 60 s | | | | | |
| Typ 19 | 70%*** / 2 min | 70%*** / 2 min | | [29] | |
| Typ 37 | 70%*** / 2 min | 70%*** / 2 min | | [29] | |
| Poliovirus | Typ 1 | 70%* / 3 min | 70%** / 10 min | | [17-19, 24, 25, 30] |
| | | 73,5%* / 30 s - 5 min | 95%** / 10 min | | |
| | | 73,5%* / 10 min | 100% / 10 min | | |
| | | 80%* / 2 - 5 min | | | |
| | | 85,7%* / 1 - 10 min | | | |
| | | 95%* / 30 s | | | |
| | | 100% / 1 - 10 min | | | |
| Coxsackievirus | B5 | 79% - 95%** / 1 min | | | [28, 31] |
| | B1 | 79% - 95%** / 10 min | 95%*** / 10 min | | [25, 28] |
| | B2 | | 70% - 90%*** / 1 h | | [32] |
| | B3 | | 70% - 90%*** / 1 h | | [32] |
| | A7 | 79% - 95%** / 10 min | | | [28] |
| Echovirus | Typ 11 | 95%** / 20 s - 1 min | | | [33, 34] |
| | Typ 6 | 50%*** / 10 min | 90%*** / 10 min | | [25] |
| Humanes Enterovirus | Typ 71 | 70% - 85%** / 10 min | 70%** / 10 min | | [35] |
| | | 95%** / 10 min | 95%** / 10 min | | |
| | | | 100% / 10 min | | |
| Hepatitis-A-Virus (HAV) | HM175/24a | 80% - 95%* / 2 min | | | [36] |
| Rhinovirus | Typ 2 | 80%*** / 3 - 60 min | | | [37] |
| Polyomavirus | SV 40 | 78,2%* / 10 min | | | [38] |

in den Organismus gelangen kann [46–49]. Neuere Studie stützen diese Erkenntnis [50–52]. Mit empfindlicheren Nachweismethoden wurde ergänzend an jeweils 20 Probanden systematisch untersucht, wie viel Ethanol nach der Anwendung verschiedener Präparate nach hygienischer bzw. chirurgischer Händedesinfektion im Blut nachweisbar ist [53]. Dazu wurden drei Handelspräparate geprüft: eine Lösung mit 95% Ethanol, ein Gel mit 85% Ethanol sowie eine Lösung mit 55% Ethanol und 10% 1-Propanol (alle als w/w).

Anwendungsbedingungen der hygienischen Händedesinfektion

Insgesamt erfolgten 20 Anwendungen mit jeweils 4 ml innerhalb von 30 min. Die Anwendung des Präparats mit 95% Ethanol führte erwartungsgemäß zu den höchsten Ethanolkonzentrationen im Blut (Median von 20,95 mg/l nach 30 min), gefolgt von dem Präparat mit 85% Ethanol (Median von 11,45 mg/l nach 30 min) und dem mit 55% Ethanol (Median von 6,9 mg/l nach 30 min).

Anwendungsbedingungen der chirurgischen Händedesinfektion

In diesem Studienteil wurden 10 Anwendungen innerhalb von 80 min durchgeführt. Pro Anwendung wurden 5 × 4 ml auf Händen und Unterarmen

über jeweils 3 min verrieben. Hier zeigte sich für das Gel auf Basis von 85% Ethanol die höchste Ethanolkonzentration im Blut (Median von 30,1 mg/l nach 30 min), gefolgt von dem Präparat mit 95% Ethanol (Median von 17,5 mg/l nach 30 min) und dem mit 55% Ethanol (Median von 8,15 mg/l nach 20 min).

Bewertung der Sicherheit anhand der tatsächlichen Anwendung

Die Durchführung von 20 hygienischen Händedesinfektionen innerhalb von 30 min ist ein Anwendungszyklus, der in der klinischen Praxis so kaum vorkommen wird. Darüber hinaus wurden in der Studie jeweils 4 ml verwendet, in der klinischen Praxis ist das angewendete Volumen häufig 3 ml oder weniger [54]. Auch die Durchführung von 10 chirurgischen Händedesinfektionen mit jeweils 20 ml über jeweils 3 min innerhalb von 80 min wird es so in der klinischen Praxis kaum geben. Wenn der Anwendungszyklus aus der Studie in die Praxis übertragen würde, müsste in den 5 min zwischen 2 chirurgischen Händedesinfektionen das Anlegen steriler Kleidung erfolgen, die OP durchgeführt und die OP-Kleidung abgelegt werden. Auch ein Anwendungsvolumen von 20 ml ist eher zu hoch angesetzt, da viele Händedesinfektionsmittel heute mit einer Anwendungsdauer von

1,5 min empfohlen werden und nicht mehr mit den bis 2005 üblichen 3 min. Insgesamt ist also in der klinischen Praxis damit zu rechnen, dass die Blutethanolkonzentrationen nach Anwendung ethanolischer Händedesinfektionsmittel niedriger als in der Studie ausfallen. Deshalb ist es wichtig, diese Daten im Hinblick auf die tatsächliche Exposition zu bewerten [55]. Eine Studie an 34 Mitarbeitern unter Alkoholabstinenz zeigte, dass bei durchschnittlich 32 Händedesinfektionen mit einem Präparat auf Basis von 80% Ethanol der Ethanol-Wert (Urin) im Mittel bei 1,7 mg/l lag; ohne Alkoholabstinenz fand sich im Urin im Durchschnitt 110,4 mg/l [56]. Eine Übersicht zu nachgewiesenen Ethanolkonzentrationen im Blut in Abhängigkeit von der Exposition findet sich in Tabelle 2.

Die Europäische Chemikalienagentur (ECHA) kommt zusammenfassend zu folgender Bewertung von Ethanol: Unter tatsächlichen Anwendungsbedingungen werden zwischen 1% und 2% des Ethanols über die Haut aufgenommen [45]. Über Schweinehaut wurde vom aufgetragenen Ethanol unter Okklusion 21% aufgenommen (Maximalwert), ohne Okklusion waren es hingegen 1% [48]. Von der Haut verdunstet die Hälfte des Ethanols in circa 12 s [45].

Tabelle 2: Ethanolkonzentrationen im Blut in Abhängigkeit von der Exposition.

| Exposition | Personen | Ethanolkonzentration im Blut | Referenz |
|---|-----------|--|----------|
| Natürliche Ethanolbildung der Darmbakterien | 1557 | Mittelwert: 1,1 mg/l Median: 0,4 mg/l Maximalwert: 35 mg/l | [57] |
| Keine Exposition mit Ethanol | 26 Kinder | Mittelwert: 0,32 mg/l | [58] |
| 50 Anwendungen à 5 ml eines Händedesinfektionsmittels (62% Ethanol) in 4 h | 5 | < 0,5 mg/l | [59] |
| 50 Anwendungen à 4 ml eines Händedesinfektionsmittels (95% Ethanol, w/w) in 30 min | 20 | Median: 20,95 mg/l Oberes 95% CI: 21,34 mg/l | [53] |
| 25 Anwendungen à 5 ml eines Händedesinfektionsmittels (62% Ethanol) in 2 h | 1 | < 5 mg/l | [60] |
| 10 Anwendungen à 20 ml eines Händedesinfektionsmittels (85% Ethanol, w/w) in 30 min | 20 | Median: 30,1 mg/l Oberes 95% CI: 32,11 mg/l | [53] |
| Ein Glas Bier mit ca. 12 g Ethanol | Unbekannt | 150 - 250 mg/l | [61] |

Bedeutung der Atemwege für die Aufnahme und Abgabe des Ethanol

Bei der Händedesinfektion wird der größere Ethanolanteil über die Atemwege aufgenommen [62], die transdermale Aufnahme ist eher gering [48, 51]. Vom inhalierten Ethanol werden zwischen 55% und 60% aufgenommen und sind somit im Blut nachweisbar [63]. Die höchste Ethanolkonzentration in der Luft hat man bei der hygienischen Händedesinfektion nach ca. 20–30 s (13–14 mg/l) [64]. 20 s nach Beendigung der Händedesinfektion ist der Wert wieder bei 0 [64]. Bei der chirurgischen Händedesinfektion findet sich der höchste Ethanolgehalt der Luft nach ca. 80 s (18–20 mg/l) [64]. Die mittlere Metabolisierungsrate von Ethanol beträgt 150 mg/l innerhalb von einer Stunde, entsprechend 0,15‰/h [65]. Sie kann aber auch bei 230 mg/l pro Stunde liegen [66]. Innerhalb von 5 min werden also durchschnittlich 12,5 mg Ethanol pro l metabolisiert.

Ein Teil des aufgenommenen Ethanol wird auch wieder über die Atemwege abgegeben. Nachdem 20 Personen insgesamt 30 Händedesinfektionen (70% Ethanol) mit jeweils 1,2–1,5 ml innerhalb von 1 Stunde durchgeführt hatten, war bei 6 dieser Personen Ethanol in der Atemluft in Konzentrationen zwischen 0,001% und 0,0025% nachweisbar. Die Nachweismethode in dieser australischen Studie war sehr empfindlich, so hätte z.B. die örtliche Polizei in Melbourne Ethanol in dieser Konzentration nicht in der Atemluft nachweisen können. Nach spätestens 13 min waren die Werte wieder bei 0 [67]. Ähnliche Ergebnisse werden aus Neuseeland berichtet. Hier wurden bei 10 Anästhesisten, die über 4 h ein Gel auf Basis von 70% Ethanol nach den 5 Momenten der Händehygiene anwendeten, der Ethanolgehalt der Atemluft zu Dienstbeginn und anschließend alle 15 min gemessen. Bei 6 der 10 Anästhesisten wurde Ethanol in der Atemluft nachgewiesen, wenn die Händedesinfektion maximal 2 min zurücklag. Der höchste gemessene Wert lag bei 0,64% [68].

Ethanol kann auch oral versteckt über Lebensmittel aufgenommen werden. So können Fruchtsäfte bis zu 3 g Ethanol pro l enthalten [69], und ein Apfelsaft kann durchaus 1 g Ethanol pro 500 ml enthalten. Unter der Annahme einer Resorptionsrate von 90% kann

das Trinken von einem halben Liter Apfelsaft eine Konzentration von 0,17 ‰ Ethanol im Blut bei einem 75 kg schweren Mann bzw. 0,25 ‰ Ethanol bei einer 60 kg schweren Frau ergeben [70].

Zusammenfassende Bewertung

Zusammenfassend kann auf Basis aller vorliegenden Daten festgestellt werden, dass Ethanol im Vergleich zu 1-Propanol und 2-Propanol eine überlegene Wirksamkeit gegenüber ausgewählten klinisch relevanten Viren aufweist und dass die durch Händedesinfektion aufgenommenen Mengen Ethanol unterhalb toxikologisch relevanter Konzentrationen liegt und in der Folge die sachgerechte Anwendung ethanolischer Händedesinfektionsmittel als sicher erachtet werden kann [71–73].

Danksagung

Wir danken Herrn Prof. Dr. med. Günter Kampf (Hamburg) für seine aktive Mitarbeit.

Literatur

1. Fürbringer P. Zur Desinfektion der Hände des Arztes. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946) 1888; 48: 985–987.
2. Kampf G. Ethanol. In: Kampf G, Ed. *Kompendium Händehygiene* Wiesbaden: mhp Verlag 2017; 325–351.
3. Kampf G. n-Propanol. In: Kampf G, Ed. *Kompendium Händehygiene* Wiesbaden: mhp Verlag 2017; 352–61.
4. Kampf G. iso-Propanol. In: Kampf G, Ed. *Kompendium Händehygiene* Wiesbaden: mhp Verlag 2017; 362–375.
5. Kampf G, Rudolf M, Labadie J-C, Barrett SP. Spectrum of antimicrobial activity and user acceptability of the hand disinfectant agent Sterillium Gel. *J Hosp Infect* 2002; 52: 141–147.
6. Best M, Springthorpe VS, Sattar SA. Feasibility of a combined carrier test for disinfectants: studies with a mixture of five types of microorganisms. *Am J Infect Control* 1994; 22: 152–162.
7. Okunishi J, Okamoto K, Nishihara Y, Tsujitani K, Miura T, Matsue H et al. [Investigation of in vitro and in vivo efficacy of a novel alcohol based hand rub, MR06B7]. *Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan* 2010; 130: 747–754.
8. Emmons CXV. Fungicidal action of some common disinfectants on two dermatophytes. *Archives of dermatology* 1933; 28: 15–21.
9. Kruse RH, Green TD, Chambers BC. Disinfection of aerosolized pathogenic fungi

on laboratory surfaces. I. Tissue phase. *Appl Microbiol* 1963; 11: 436–445.

10. Kruse RH, Green TD, Chambers BC. Disinfection of aerosolized pathogenic fungi on laboratory surfaces. II. Culture phase. *Appl Microbiol* 1964; 12: 155–160.
11. Lowenthal K. The antifungal effect of 70% ethyl alcohol. *Archives of dermatology* 1961; 83: 803–805.
12. Lacroix J, Lacroix R, Reynouard F, Combescot C. [In vitro anti-yeast activity of 1- and 2-propanols. Effect of the addition of polyethylene glycol 400]. *Comptes rendus des seances de la Societe de biologie et de ses filiales* 1979; 173: 547–552.
13. Reichel M, Heisig P, Kampf G. Pitfalls in efficacy testing - how important is the validation of neutralization of chlorhexidine digluconate? *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2008; 7: 20.
14. Kampf G, Meyer B, Goroncy-Bermes P. Comparison of two test methods for the determination of sufficient antimicrobial efficacy of three different alcohol-based hand rubs for hygienic hand disinfection. *J Hosp Infect* 2003; 55: 220–225.
15. Kratzel A, Todt D, V’Kovski P, Steiner S, Gultom M, Thao TTN et al. Inactivation of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 by WHO-Recommended Hand Rub Formulations and Alcohols. *Emerg Infect Dis* 2020; 26: 1592–5.
16. von Rheinbaben F, Wolff MH. *Handbuch der viruswirksamen Desinfektion*, Berlin: Springer 2002.
17. Steinmann J, Paulmann D, Becker B, Bischoff B, Steinmann E, Steinmann J. Comparison of virucidal activity of alcohol-based hand sanitizers versus antimicrobial hand soaps in vitro and in vivo. *J Hosp Infect* 2012; 82: 277–280.
18. Steinmann J, Becker B, Bischoff B, Magulski T, Steinmann J, Steinmann E. Virucidal activity of Formulation I of the World Health Organization’s alcohol-based handrubs: impact of changes in key ingredient levels and test parameters. *Antimicrob Resist Infect Control* 2013; 2: 34.
19. Steinmann J, Becker B, Bischoff B, Paulmann D, Friesland M, Pietschmann T et al. Virucidal activity of 2 alcohol-based formulations proposed as hand rubs by the World Health Organization. *Am J Infect Control* 2010; 38: 66–68.
20. Park GW, Barclay L, Macinga D, Charbonneau D, Pettigrew CA, Vinje J. Comparative efficacy of seven hand sanitizers against murine norovirus, feline calicivirus, and GI.4 norovirus. *J Food Prot* 2010; 73: 2232–8.
21. Tung G, Macinga D, Arbogast J, Jaykus LA. Efficacy of commonly used disin-

- fectants for inactivation of human noroviruses and their surrogates. *J Food Prot* 2013; 76: 1210-7.
22. Paulmann D, Steinmann J, Becker B, Bischoff B, Steinmann E, Steinmann J. Virucidal activity of different alcohols against murine norovirus - a surrogate of human norovirus. *J Hosp Infect* 2011; 79: 378-379.
 23. Belliot G, Lavaux A, Souihel D, Agnelo D, Pothier P. Use of murine norovirus as a surrogate to evaluate resistance of human norovirus to disinfectants. *Appl Environ Microbiol* 2008; 74: 3315-8.
 24. Kampf G, Ostermeyer C, Werner H-P, Suchomel M. Efficacy of hand rubs with a low alcohol concentration listed as effective by a national hospital hygiene society in Europe. *Antimicrob Resist Infect Control* 2013; 2: 19.
 25. Klein M, Deforest A. Antiviral action of germicides. *Soap Chem Spec* 1963; 39: 70-72.
 26. Kramer A, Galabov AS, Sattar SA, Dohner L, Pivert A, Payan C et al. Virucidal activity of a new hand disinfectant with reduced ethanol content: comparison with other alcohol-based formulations. *J Hosp Infect* 2006; 62: 98-106.
 27. Macinga DR, Sattar SA, Jaykus LA, Arbogast JW. Improved inactivation of nonenveloped enteric viruses and their surrogates by a novel alcohol-based hand sanitizer. *Appl Environ Microbiol* 2008; 74: 5047-52.
 28. Iwasawa A, Niwano Y, Kohno M, Ayaki M. Virucidal activity of alcohol-based hand rub disinfectants. *Biocontrol science* 2012; 17: 45-49.
 29. Uzuner H, Karadenizli A, Er DK, Osmani A. Investigation of the efficacy of alcohol-based solutions on adenovirus serotypes 8, 19 and 37, common causes of epidemic keratoconjunctivitis, after an adenovirus outbreak in hospital. *J Hosp Infect* 2018; 100: e30-e6.
 30. Tyler R, Ayliffe GAJ, Bradley C. Virucidal activity of disinfectants: studies with the poliovirus. *J Hosp Infect* 1990; 15: 339-345.
 31. Drulak M, Wallbank AM, Lebtog I, Werboski L, Poffenroth L. The relative effectiveness of commonly used disinfectants in inactivation of coxsackievirus B5. *The Journal of hygiene* 1978; 81: 389-397.
 32. Moldenhauer D. Quantitative evaluation of the effects of disinfectants against viruses in suspension experiments. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg B* 1984; 179: 544-554.
 33. Drulak M, Wallbank AM, Lebtog I. The relative effectiveness of commonly used disinfectants in inactivation of echovirus 11. *The Journal of hygiene* 1978; 81: 77-87.
 34. Kurtz JB. Virucidal effect of alcohols against echovirus 11. *Lancet* 1979; 1: 496-497.
 35. Chang SC, Li WC, Huang KY, Huang YC, Chiu CH, Chen CJ et al. Efficacy of alcohols and alcohol-based hand disinfectants against human enterovirus 71. *J Hosp Infect* 2013; 83: 288-293.
 36. Wolff MH, Schmitt J, Rahaus M, König A. Hepatitis A virus: a test method for virucidal activity. *J Hosp Infect* 2001; 48: S18-S22.
 37. Savolainen-Kopra C, Korpela T, Simonen-Tikka ML, Amirousofi A, Ziegler T, Roivainen M et al. Single treatment with ethanol hand rub is ineffective against human rhinovirus--hand washing with soap and water removes the virus efficiently. *Journal of medical virology* 2012; 84: 543-547.
 38. Schürmann W, Eggers HJ. Antiviral activity of an alcoholic hand disinfectant: comparison of the in vitro suspension test with the in vivo experiments on hands, and on individual fingertips. *Antiviral research* 1983; 3: 25-41.
 39. Ionidis G, Hubscher J, Jack T, Becker B, Bischoff B, Todt D et al. Development and virucidal activity of a novel alcohol-based hand disinfectant supplemented with urea and citric acid. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 77.
 40. Wutzler P, Sauerbrei A. Virucidal efficacy of a combination of 0.2% peracetic acid and 80% (v/v) ethanol (PAA-ethanol) as a potential hand disinfectant. *J Hosp Infect* 2000; 46: 304-308.
 41. Eggers M, Benzinger C, Suchomel M, Hjorth E. Virucidal activity of three ethanol-based handrubs against murine norovirus in a hand hygiene clinical simulation study. *Future microbiology* 2020; 15.
 42. prEN 17430. Chemical disinfectants and antiseptics - Hygienic handrub virucidal - Test method and requirements (phase 2/step 2). Brussels: CEN - Comité Européen de Normalisation 2019.
 43. WHO. WHO guidelines on hand hygiene in health care. First Global Patient Safety Challenge Clean Care is Safer Care, Geneva: WHO 2009.
 44. WHO. World Health Organization. Model list of essential medicines. 21st List 2019. Geneva: WHO 2019.
 45. European Chemicals Agency (ECHA). Ethanol - Endpoint summary. accessed September 29, 2020.
 46. Bowers RV, Burleson WD, Blades JF. Alcohol absorption from skin in man. *Quart J Stud Alc* 1942; 3: 31.
 47. Meyer F, Ziegenmeyer J. Resorptionsmöglichkeiten der Haut. *J Soc Cosmet Chem* 1975; 26: 93-104.
 48. Pendlington RU, Whittle E, Robinson JA, Howes D. Fate of ethanol topically applied to skin. *Food Chem Toxicol* 2001; 39: 169-174.
 49. Gummer CL, Maibach HI. The penetration of [14C]ethanol and [14C]methanol through excised guinea-pig skin in vitro. *Food Chem Toxicol* 1986; 24: 305-309.
 50. Miller MA, Rosin A, Levisky ME, Patel MM, Gregory TJ, Crystal CS. Does the clinical use of ethanol-based hand sanitizer elevate blood alcohol levels? A prospective study. *The American journal of emergency medicine* 2006; 24: 815-817.
 51. Lang RA, Egli-Gany D, Brill FH, Bottrich JG, Breuer M, Breuer B et al. Transdermal absorption of ethanol- and 1-propanol-containing hand disinfectants. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie* 2011; 396: 1055-60.
 52. Kirschner MH, Lang RA, Breuer B, Breuer M, Gronover CS, Zwingers T et al. Transdermal resorption of an ethanol- and 2-propanol-containing skin disinfectant. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie* 2009; 394: 151-157.
 53. Kramer A, Below H, Bieber N, Kampf G, Toma CD, Hübner N-O et al. Quantity of ethanol absorption after excessive hand disinfection using three commercially available hand rubs is minimal and below toxic levels for humans. *BMC Infect Dis* 2007; 7: 117.
 54. Girard R, Aupeé M, Erb M, Bettinger A, Jouve A. Hand rub dose needed for a single disinfection varies according to product: a bias in benchmarking using indirect hand hygiene indicator. *Journal of epidemiology and global health* 2012; 2: 193-198.
 55. Bessonneau V, Clement M, Thomas O. Can intensive use of alcohol-based hand rubs lead to passive alcoholization? *International journal of environmental research and public health* 2010; 7: 3038-50.
 56. Gessner S, Below E, Diedrich S, Wegner C, Gessner W, Kohlmann T et al. Ethanol and ethyl glucuronide urine concentrations after ethanol-based hand antiseptics with and without permitted alcohol consumption. *Am J Infect Control* 2016; 44: 999-1003.
 57. Al-Awadhi A, Wasfi IA, Al Reyami F, Al-Hatali Z. Autobrewing revisited: endogenous concentrations of blood ethanol in residents of the United Arab Emirates. *Science & justice : journal of the Forensic Science Society* 2004; 44: 149-152.
 58. Wittmann S, Gilg T, Dietz HG, Grantzow R, Peschel O, Meyer L. Isopropanol- und Acetonspiegel im Serum nach präoperativer Flächendesinfektion mit isopropanolhaltigen Antiseptika. *Blutalkohol* 1992; 29: 326-335.
 59. Miller MA, Rosin A, Levisky ME, Patel MM, Gregory TJ, Crystal CS. Does the

- clinical use of ethanol-based hand sanitizer elevate blood alcohol levels? A prospective study. *American Journal of Emergency Medicine* 2006; 24: 815–817.
60. Miller MA, Rosin A, Crystal CS. Alcohol-based hand sanitizer: can frequent use cause an elevated blood alcohol level? *Am J Infect Control* 2006; 34: 150–151.
 61. Huynh-Delerme C, Artigou C, Bodin L, Tardif R, Charest-Tardif G, Verdier C et al. Short Communication: Is Ethanol-Based Hand Sanitizer Involved in Acute Pancreatitis after Excessive Disinfection?-An Evaluation with the Use of PBPK Model. *Journal of toxicology* 2012; 2012: 959070.
 62. Ahmed-Lecheheb D, Cunat L, Hartemann P, Hautemaniere A. Dermal and pulmonary absorption of ethanol from alcohol-based hand rub. *J Hosp Infect* 2012; 81: 31–35.
 63. Lester D, Greenberg LA. The inhalation of ethyl alcohol by man. *Quart J Stud Alc* 1951; 12: 167–178.
 64. Bessonneau V, Thomas O. Assessment of exposure to alcohol vapor from alcohol-based hand rubs. *International journal of environmental research and public health* 2012; 9: 868–179.
 65. Pohorecky LA, Brick J. Pharmacology of ethanol. *Pharmacology & therapeutics* 1988; 36: 335–427.
 66. Holford NH. Clinical pharmacology of ethanol. *Clin Pharmacokinet* 1987; 13: 273–292.
 67. Brown TL, Gamon S, Tester P, Martin R, Hosking K, Bowkett GC et al. Can alcohol-based hand-rub solutions cause you to lose your driver's license? Comparative cutaneous absorption of various alcohols. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 1107–8.
 68. Lindsay HA, Hannam JA, Bradfield CN, Mitchell SJ. Breath alcohol of anesthesiologists using alcohol hand gel and the „five moments for hand hygiene“ in routine practice. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie* 2016; 63: 938–944.
 69. Windirsch B, Brinkmann B, Taschan H. Alkoholgehalte ausgewählter Lebensmittel. *Lebensmittelchemie* 2005; 59: 149–150.
 70. Bonte W. Begleitstoffe alkoholischer Getränke: Biogenese, Vorkommen, Pharmakologie, Physiologie und Begutachtung, Lübeck: Schmidt-Römhild 1987.
 71. Maier A, Ovesen JL, Allen CL, York RG, Gadagbui BK, Kirman CR et al. Safety assessment for ethanol-based topical antiseptic use by health care workers: Evaluation of developmental toxicity potential. *Regulatory toxicology and pharmacology* : RTP 2015; 73: 248–264.
 72. Pires D, Bellissimo-Rodrigues F, Pittet D. Ethanol-based handrubs: Safe for patients and health care workers. *Am J Infect Control* 2016; 44: 858–859.
 73. Lachenmeier DW. Safety evaluation of topical applications of ethanol on the skin and inside the oral cavity. *J Occup Med Toxicol* 2008; 3: 26.

Medical associations and expert committees urge that ethanol be approved as a virucidal active substance for use in hand antiseptics under the European Biocidal Products Regulation, without a CMR classification

Medizinische Fachgesellschaften und Expertengremien drängen darauf, dass Ethanol als viruzider Wirkstoff zur Verwendung in Händedesinfektionsmitteln im Rahmen der europäischen Biozid-Verordnung ohne CMR-Einstufung zugelassen wird

Abstract

Introduction: Since 2007, the classification of ethanol under the Biocidal Products Regulation has paradoxically remained unresolved due to conflicting views among experts and authorities. Initially, there was a discussion about classifying ethanol as carcinogenic. The current proposal to extend its harmonized classification includes, among other things, categorizing it as reproductive toxicity category 2 ("suspected to have CMR potential for humans"; carcinogenic, mutagenic, reprotoxic). If ethanol were classified under reproductive toxicity category 2, it would mean that the only active ingredient in hand antiseptics effective against non-enveloped viruses would no longer be available.

Scientific assessment of the safety of ethanol-based hand rubs (EBHR): Available epidemiological studies do not confirm an increased risk for cancer from EBHR in exposed individuals, except under uncommon or unlikely routes or levels of exposure.

The evidence for ethanol's reprotoxic effect originates from the consumption of alcoholic beverages by pregnant women, where ethanol uptake is incomparably higher. The amount of transdermal ethanol absorption during hand antisepsis is up to ten times lower than the oral intake of beverages containing hidden ethanol, such as apple juice, kefir, or non-alcoholic beer. Blood alcohol levels after using EBHR remain within the physiological range associated with food intake.

Conclusion: There is no epidemiological evidence of toxicity for workers handling ethanol-containing products in industry or using EBHR in healthcare settings. Given that the classification of EBHR as reproductive toxicity category 2 is not supported by current scientific research and that no alternative biocidal active substance in hand rubs is effective against non-enveloped viruses, medical associations and expert committees from Europe, the USA, Canada, the Asia-Pacific region, and the World Society for Virology unequivocally recommend, with the highest priority, that EBHR be approved as an active substance for PT1 biocides and not be classified as a reproductive toxicant in category 2.

Keywords: ethanol-based handrubs, transdermal absorption, toxicological harmlessness, biocid classifying, no carcinogenic, no mutagenic, no fetotoxic, virucidal efficacy

Zusammenfassung

Einleitung: Seit 2007 ist die Einstufung von Ethanol im Rahmen der Biozid-Verordnung paradoxerweise aufgrund widersprüchlicher Ansichten von Experten und Behörden ungelöst geblieben. Ursprünglich war dis-

Axel Kramer¹
Didier Pittet²
Martin Exner³
Constanze Wendt⁴

1 Institute of Hygiene and Environmental Medicine, University Medicine Greifswald, Germany

2 Infection Control Programme, Faculty of Medicine, University of Geneva, Geneva, Switzerland

3 Institute for Hygiene and Public Health, University Clinics Bonn, Bonn, Germany; VAH – Association for Applied Hygiene c/o Institute for Hygiene and Public Health, Bonn, Germany

4 MVZ Labor Dr. Limbach, Department of Hygiene, Heidelberg, Germany

kutiert worden, Ethanol als krebserregend einzustufen. Die derzeitige Absicht, die harmonisierte Einstufung zu erweitern, sieht u.a. eine Einstufung als Reproduktionstoxizität der Kategorie 2 („Verdacht auf CMR-Potenzial für den Menschen“; carcinogen, mutagen, reproduktionstoxisch) vor. Die Einstufung von Ethanol in die Reproduktionstoxizitätskategorie 2 hätte zur Folge, dass der einzige Wirkstoff in Händedesinfektionsmitteln mit Wirksamkeit gegen unbehüllte Viren nicht mehr verfügbar wäre.

Wissenschaftliche Bewertung der Unbedenklichkeit von Ethanol-basierten Händedesinfektionsmitteln (EBHD): Die verfügbaren epidemiologischen Studien bestätigen kein erhöhtes Krebsrisiko bei mit EBHD exponierten Menschen. Die vorliegenden Erkenntnisse deuten nicht darauf hin, dass der Wirkstoff beim Menschen wahrscheinlich Krebs verursacht, außer bei ungewöhnlichen oder unwahrscheinlichen Expositionswegen oder -höhen.

Die Evidenz für eine reproduktionstoxische Wirkung von Ethanol beruht auf dem Konsum von alkoholischen Getränken durch schwangere Frauen mit einer unvergleichlich höheren Ethanol-Aufnahme als durch Einsatz von EBHD. Die transdermale Ethanolaufnahme bei der Händedesinfektion ist bis zu zehnmal geringer als die orale Aufnahme von Getränken mit verstecktem Ethanolgehalt wie Apfelsaft, Kefir oder alkoholfreiem Bier. Der Blutspiegel liegt nach Händedesinfektion mit EBHD im physiologischen Bereich der Nahrungsaufnahme.

Schlussfolgerung: Es gibt keine epidemiologischen Hinweise auf eine Toxizität für Arbeitnehmer beim Umgang mit ethanolhaltigen Produkten in der Industrie oder bei der Verwendung von EBHD in Gesundheitseinrichtungen. In Anbetracht der Tatsache, dass die Einstufung von EBHD in die Reproduktionstoxizitätskategorie 2 durch die aktuelle wissenschaftliche Forschung nicht bestätigt wird, und es keinen bioziden Ersatzwirkstoff zur Händedesinfektion mit Wirksamkeit gegen unbehüllte Viren gibt, empfehlen medizinische Fachverbände und Expertenausschüsse aus Europa, den USA, Kanada, der Asia-Pacific Region und die Weltgesellschaft für Virologie unmissverständlich und mit höchster Priorität, EBHD als Wirkstoff für PT1-Biozide zuzulassen und nicht in die Reproduktionstoxizitätskategorie 2 einzustufen

Schlüsselwörter: Ethanol-basierte Händedesinfektionsmittel, transdermale Resorption, toxikologische Unbedenklichkeit, Biozidklassifizierung, nicht carcinogen, nicht mutagen, nicht reproduktionstoxisch

Introduction

The biocidal products legislation in Europe is designed to reduce the number and quantity of chemicals used. However, ensuring hygiene in healthcare facilities is not a primary objective of this legislation, leading to an inherent conflict between the goal of minimizing chemical use and the necessity of employing disinfectants in sufficient variety and quantity to prevent infections both in healthcare settings and in the community [1]. Additionally, if an active agent – such as ethanol in hand rubs – faces a scientifically unjustifiable classification that prohibits its use, especially when no substitutes are available, this issue must be addressed with a sound scientific basis. Due to this critical situation, a comprehensive literature search was conducted to determine whether the use of ethanol for hand antisepsis poses any risk of reproductive toxicity [2]. The resulting memorandum [2] confirmed the

safety of ethanol-based hand rubs (EBHR) for preventing infections in healthcare and community settings. It also stated that, among the active ingredients used in hand antiseptics, only ethanol is effective against non-enveloped viruses, unlike propanol and isopropanol [2].

Legal and regulatory background

Alcohol-based hand rubs (ABHR) are classified as product type (PT) 1 under to Annex V of Regulation (EU) No 528/2012 (Biocidal Products Regulation) within the European Union and the European Economic Area [3]. This classification covers both hygienic hand rub and surgical hand preparation. According to the requirements of the Biocidal Products Regulation, active substances used in biocidal products must receive approval. Following this approval, all biocidal products must obtain authoriza-

tion to be marketed. Unless they are authorized in accordance with Regulation No 528/2012 [2], biocidal products should neither be made available on the market nor used [4]. To assess efficacy during the authorization process, ECHA has issued guidelines that outline both general and specific requirements for individual product types, including those for the efficacy of hand rubs [1].

The current classification of alcohol-based hand rubs (ABHR)

2-Propanol was approved as an active substance for use in biocidal products of PT 1 (human hygiene), PT 2 (disinfectants and algacides not intended for direct application to humans or animals), and PT 4 (food and feed areas) through Implementing Regulation (EU) 2015/407 [5]. Similarly, 1-propanol was approved as an active substance for use in biocidal products of PT 1, 2, and 4 under Implementing Regulation (EU) 2017/2001 [6].

The classification of ethanol has remained unresolved since 2007 due to conflicting opinions among experts and authorities, leading to significant delays in its evaluation. Greece serves as the rapporteur Member State responsible for the evaluation of ethanol. Ethanol is also a candidate for substitution as an active substance under Article 10 of Regulation (EU) No 528/2012 in PT 1, 2, and 4 [4].

If deemed necessary ethanol should be classified as a carcinogen according to Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation). According to ECHA, there is no general consensus among data submitters, although a minority (14.28% of REACH registrations) consider the substance as carcinogenic. Most of this minority suggests that the concern may be related to an impurity or additive rather than ethanol itself [1].

In the “Registry of intention” for classification and labeling, the Greek authority updated the harmonized classification and labeling of ethanol on 27 July 2020 [4]. The current proposal for extending this harmonized classification includes categorizing ethanol as a reproductive toxicity category 2, “suspected to have CMR potential for humans” (carcinogen, mutagen, reprotoxic). This represents a downgrade from the more severe classification of carcinogenic category 1A and reproductive toxicity 1A. However, it is important to note that the Risk Assessment Committee of the ECHA is not bound by the proposed classification. Therefore, the possibility that ECHA may still classify ethanol as carcinogenic and/or reproductive toxicity category 1 cannot be ruled out. Classifying ethanol as a CMR substance would result in the removal of the only active ingredient in hand antiseptics effective against non-enveloped viruses. The additional labelling required for a reprotoxic category 2 classification (e.g., “suspected of damaging the unborn child”, “may cause harm to breastfed children”, “avoid contact during pregnancy/while nursing”) would effectively amount to a de facto ban on ethanol-based hand rubs (EBHR). It is likely that many people would refuse to use

EBHR due to such labelling. For example, the Pregnant Workers Directive could make it impossible to use these agents in healthcare settings.

Given the ongoing assessment of ethanol as a biocide, a memorandum was published in *Antimicrobial Resistance and Infection Control* in July 2022, by the Alcohol-Based Hand Rub Task Force, the WHO Collaborating Centre on Patient Safety, and the Commission for Hospital Hygiene and Infection Prevention at the Robert Koch Institute, Berlin, Germany [2]. This memorandum confirmed the safety of ABHR and their essential role in preventing infections caused by non-enveloped viruses.

Synopsis of the toxicological evaluation of EBHRs

There is no epidemiological evidence of toxicity for workers from handling ethanol-containing products in industry or using EBHR in healthcare facilities [2].

The Poisindex® [7] classifies ethanol as a category A3 carcinogen. This classification means that ethanol is carcinogenic in experimental animals at a relatively high doses, via specific route(s) of administration, at certain site(s), at histologic type(s), or mechanism(s) that may not be relevant to worker exposure. Available epidemiologic studies do not confirm an increased risk of cancer in exposed humans. The evidence does not suggest that ethanol is likely to cause cancer in humans except under uncommon or unlikely routes or levels of exposure [7].

The evidence for ethanol’s reprotoxic effects primarily stems from the consumption of alcoholic beverages by pregnant women, where ethanol uptake is incomparably higher [8]. The amount of transdermal ethanol absorption during hand antisepsis is up to tenfold lower than the oral intake from beverages containing hidden ethanol, such as apple juice, kefir or non-alcoholic beer. Blood level after hand antisepsis with EBHR remains within the physiological range associated with food intake [2]. Furthermore, the concentration of the ethanol metabolite ethyl glucuronide, a marker of ethanol consumption, in urine is below any harmful or toxic levels [2]. Studies show that dermal and inhaled ethanol absorption from using EBHR alone results in mean urinary ethanol concentrations that are, on average, over 60 times lower than those from the permitted use of alcohol-containing drinks, food, or cosmetic products [2].

The approval of propan-1-ol and propan-2-ol as biocides by the ECHA, alongside the continued lack of authorization for ethanol, is perplexing given the distinct differences in the metabolically-mediated physiological blood levels. After using EBHR, the increase in blood alcohol levels above baseline was approximately 157-fold, whereas the increase after using ABHR containing 1-propanol and 2-propanol was more than 1,800-fold and 10,000-fold, respectively [2].

Neither animal studies nor epidemiological analyses, nor the risk assessment of absorbed ethanol from medically indicated hand rubs, indicate any risk of toxicity, carcino-

genicity, mutagenicity, or reprotoxicity from the repeated use of ethanol-based hand rubs as hand antiseptics [2].

Spectrum of activity and indications of EBHR

Alcohol-based hand rubs are effective against a broad spectrum of vegetative bacteria, yeasts, and molds. However, among the three alcohols commonly used in hand rubs (ethanol, 2-propanol, and 1-propanol), only ethanol-based hand rubs (EBHR), either in a concentration of 95% or with reduced ethanol content combined with synergistic additives, are effective within 30–60 seconds against non-enveloped viruses such as adenoviruses, polioviruses, human enteroviruses, human papillomaviruses, polyomaviruses, echoviruses, and coxsackieviruses, as demonstrated in quantitative suspension assays [2].

Virucidal hand antisepsis is essential for preventing cross-infection with non-enveloped hydrophilic viruses, particularly when combined with virucidal surface disinfection [2], [9] in the following situations:

- In hospitals and doctor's practices, to prevent cross-infections between infected and healthy patients via healthcare workers
- In nursing homes and kindergartens to prevent cross-infections between infected and healthy humans via nursing staff
- To contain localized outbreaks, such as those on cruise ships
- To curb outbreaks and pandemics with non-enveloped viruses in the community
- To protect food from contamination during the manufacturing process, with the following ranking of outbreak risk: norovirus, hepatitis A and B virus, enteroviruses, rotavirus, coxsackievirus, echovirus, parvovirus, adenovirus [10]. The FDA Model Food Code [11] recommends the use of ethanol-based hand rubs (EBHR) as an alternative to handwashing when heavy soiling is absent.

For example, norovirus is responsible for approximately 58% of foodborne illness cases of known etiology [12], leading to around 125 million cases annually [13]. Extrapolating published data from 5 to 33 European countries, the estimated burden of disease caused by non-enveloped viruses includes over 300 million cases for rhinoviruses, 73 million for rotaviruses, over 20 million for papillomavirus 6, over 2 million for coxsackieviruses, over 500,000 for enteroviruses, 232,000–452,000 for noroviruses, over 100,000 for echoviruses, 5,000 for adenovirus as the causative agent of keratoconjunctivitis epidemic, 6,000 for hepatitis A virus, and 4,500 for hepatitis B virus [14].

Non-enveloped viruses that are highly transmissible via hands and pose significant outbreak risks, particularly in the absence of vaccines, include norovirus, rotavirus, adenovirus, enterovirus, coxsackievirus, reovirus, hepatitis

A virus, hepatitis E virus, rhinovirus, bocavirus, and aphthovirus. Additionally, vaccine-preventable non-enveloped viruses such as papillomavirus and wild poliovirus type 1 (WPV1) in regions like Afghanistan and Pakistan, are also transmitted via hands.

Conclusions

There is no reason not to use ethanol as a biocidal active ingredient in ethanol-based hand rubs (EBHR) for healthcare settings, the food industry, and public areas to prevent infections caused by non-enveloped viruses. The classification of EBHR as a reprotoxin category 2 is not supported by current scientific research, and no alternative biocidal substance with proven efficacy against non-enveloped viruses exists. Therefore, key organizations such as the WHO Task Force on Alcohol-Based Hand Rubs, the WHO Collaborating Centre on Patient Safety, Infection Prevention & Control, and Antimicrobial Resistance, the Commission for Hospital Hygiene and Infection Prevention, Robert Koch Institute in Berlin, Germany, and the Association for Applied Hygiene in Germany strongly recommend retaining ethanol as a crucial component in hand rubs for healthcare, safe food production, and community use, particularly during outbreak situations. The absence of effective hand rubs against non-enveloped viruses such as norovirus, adenoviruses, and enteroviruses D68 and 71 (which are not vaccine-preventable) poses significant public health risks. Additionally, economic losses will arise not only from increased morbidity but also from the potential need to relocate ethanol production outside Europe for domestic use. Moreover, it is currently unknown whether controlling outbreaks and pandemics caused by new and emerging viruses might depend on ethanol as the only effective virucidal agent available for hand antisepsis.

Medical associations and expert committees with specialized knowledge in infection prevention and clinical virology from Europe, the USA, Canada, the Asia-Pacific region, and globally active societies unequivocally recommend that ethanol-based hand rubs be approved as an active substance for PT1-biocides and not be classified as a reproductive toxicant category 2:

- Asia-Pacific Society for Infection Control
- Australasian College for Infection Prevention and Control
- Austrian Society for Hospital Hygiene
- Austrian Society for Hygiene, Microbiology and Preventive Medicine
- Bulgarian Association for Prevention and Infection Control
- Dutch Society for Infection Control
- European Society for Clinical Virology
- European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
- European Committee on Infection Control
- Infectious Disease Society of Finland
- Finnish Society for the Study of Infectious Diseases

- French Society of Hospital Hygiene
- Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
- German Association for the Control of Virus Diseases
- German Society for Hygiene and Microbiology
- German Society for Infectiology
- German Society of General and Hospital Hygiene
- Paul-Ehrlich-Society for Infection Therapy
- German Society of Virology e.V.
- Central Committee on Biological Safety, Germany
- Healthcare Infection Society
- Hellenic Society for Infection Control
- Norwegian Society of Infectious Diseases
- Society for Healthcare Epidemiology America
- Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
- Spanish Society for Prevention Medicine
- Swiss Society for Microbiology
- Turkish Disinfection, Antisepsis and Sterilization Association
- World Society for Virology

Notes

Representatives

- **Didier Pittet:** Former Director of the Infection Control Program and WHO Collaborating Centre on Patient Safety, Infection Prevention and Control and Antimicrobial Resistance, University of Geneva Hospitals and Faculty of Medicine, Chairman for Clean Hospitals, Geneva, Switzerland¹
- **Axel Kramer:** Past President of the German Society of General and Hospital Hygiene, Berlin, Germany; on behalf of the Board of the Society²
- **Martin Exner:** President of the German Society of the General and Hospital Hygiene, Berlin, Germany; on behalf of the Board of the Society²
- **Constanze Wendt:** Chairwoman of the Commission for Hospital Hygiene and Infection Prevention (KRINKO) at the Robert Koch Institute Berlin, Germany²

¹ Representative of the WHO Collaborating Centre of Patient Safety

² Representatives of the Commission of Hospital Hygiene and Infection Prevention at the Robert Koch Institute Berlin

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' ORCIDs

- Axel Kramer: 0000-0003-4193-2149
- Didier Pittet: 0000-0002-3667-7131

Funding

None.

References

1. Kramer A, Benkhail H, Jäkel C, Zwicker P. Ethanol is indispensable for virucidal hand antisepsis and without toxic risks in daily use. *GMS Hyg Infect Control* 2023;18:Doc02. DOI: 10.3205/dgkh000428
2. Kramer A, Arvand M, Christiansen B, Dancer S, Eggers M, Exner M, Müller D, Mutters NT, Schwebke I, Pittet D. Ethanol is indispensable for virucidal hand antisepsis: memorandum from the alcohol-based hand rub (ABHR) Task Force, WHO Collaborating Centre on Patient Safety, and the Commission for Hospital Hygiene and Infection Prevention (KRINKO), Robert Koch Institute, Berlin, Germany. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2022 Jul;11(1):93. DOI: 10.1186/s13756-022-01134-7
3. European Commission. Commission Implementing Decision (EU) 2016/904 of 8 June 2016 pursuant to Article 3(3) of Regulation (EU) No 528/2012 of the European Parliament and of the Council on propan-2-ol containing products used for hand disinfection. *Off J Eur Union*. 2016 J; 59:L152/45. Available from: http://data.europa.eu/eli/dec_impl/2016/904/oj
4. European Commission. Regulation (EU) No 528/2012 of the European Parliament and of the Council of 22 May 2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products. *Off J Eur Union*. 2012; 55:L167/1. DOI: 10.3000/19770677.L_2012.167.eng
5. European Commission. Commission Implementing Regulation (EU) 2015/407 of 11 March 2015 approving propan-2-ol as an active substance for use in biocidal products for product-types 1, 2 and 4. *Off J Eur Union*. 2015; 58:L67/15. Available from: https://eur-lex.europa.eu/eli/reg_impl/2015/407/oj
6. European Commission. Commission Implementing Regulation (EU) 2017/2001 of 8 November 2017 approving propan-1-ol as an existing active substance for use in biocidal products of product-type 1, 2 and 4. *Off J Eur Union*. 2017; 60:L290/1. Available from: https://eur-lex.europa.eu/eli/reg_impl/2017/2001/oj
7. Ethanol. In: *Poisindex [database on the Internet]*. IBM Watson Health, editor. Greenwood Village, CO: IBM Corporation; 2021. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>
8. Hadi HA, Hill JA, Castillo RA. Alcohol and reproductive function: a review. *Obstet Gynecol Surv*. 1987 Feb;42(2):69-74. DOI: 10.1097/00006254-198742020-00001
9. Commission for Hospital Hygiene and Infection Prevention (KRINKO). Hygiene requirements for cleaning and disinfection of surfaces: recommendation of the Commission for Hospital Hygiene and Infection Prevention (KRINKO) at the Robert Koch Institute. *GMS Hyg Infect Control*. 2024;19:Doc13. DOI: 10.3205/dgkh000468
10. Petrović T, D'Agostino M. Viral contamination of food. *Antimicrobial Food Packaging*. 2016:65-79. DOI: 10.1016/B978-0-12-800723-5.00005-X
11. U.S. Food and Drug Administration. Food Code. 2022 Recommendations of the United States public Health Service Food and Drug Administration. January 18, 2023 Version. Available from: <https://www.fda.gov/media/164194/download?attachment>
12. Scallan E, Hoekstra RM, Angulo FJ, Tauxe RV, Widdowson MA, Roy SL, Jones JL, Griffin PM. Foodborne illness acquired in the United States – major pathogens. *Emerg Infect Dis*. 2011 Jan;17(1):7-15. DOI: 10.3201/eid1701.p11101

13. Kirk MD, Pires SM, Black RE, Caipo M, Crump JA, Devleeschauwer B, Döpfer D, Fazil A, Fischer-Walker CL, Hald T, Hall AJ, Keddy KH, Lake RJ, Lanata CF, Torgerson PR, Havelaar AH, Angulo FJ. Correction: World Health Organization Estimates of the Global and Regional Disease Burden of 22 Foodborne Bacterial, Protozoal, and Viral Diseases, 2010: A Data Synthesis. *PLoS Med.* 2015 Dec;12(12):e1001940. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001940
14. Kramer A. Ethanol is indispensable for virucidal hand antisepsis and harmless – a classification of ethanol based hand rubs (EBHR) as carcinogenic, mutagenic, or reprotoxic by the European Chemicals Agency (ECHA) would be an disaster and lacks any scientific basis. 9th edition of *Innovations in Food Science and Human Nutrition*; 2024 Jun 26-27; Prague, Czech Republic.
15. Tartari E, Bellissimo-Rodrigues F, Pires D, Fankhauser C, Lotfinejad N, Saito H, Suchomel M, Kramer A, Allegranzi B, Boyce J, Sax H, Stewardson AJ, Pittet D; ICPC Alcohol-Based Handrub Task Force. Updates and future directions regarding hand hygiene in the healthcare setting: insights from the 3rd ICPC alcohol-based handrub (ABHR) task force. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2024 Feb;13(1):26. DOI: 10.1186/s13756-024-01374-9
16. Verbund für Angewandte Hygiene (VAH). VAH: Ethanol ist als biozider Wirkstoff zur hygienischen Händedesinfektion unverzichtbar [As a biocidal active substance, ethanol is indispensable for hygienic hand disinfection]. *HygMed.* 2020;45(11):194–200. Available from: https://vah-online.de/files/download/vah-mitteilungen/VAH_Ethanol_ZT_6_20_354_359_en.pdf

Corresponding author:

Prof. em. Dr. med. habil Axel Kramer
 Institute of Hygiene and Environmental Medicine,
 University Medicine Greifswald,
 Ferdinand-Sauerbruch-Str., 17475 Greifswald, Germany;
 Phone: +49 172 177 4763
axel.kramer@med.uni-greifswald.de

Please cite as

Kramer A, Pittet D, Exner M, Wendt C. Medical associations and expert committees urge that ethanol be approved as a virucidal active substance for use in hand antiseptics under the European Biocidal Products Regulation, without a CMR classification. GMS Hyg Infect Control. 2024;19:Doc40.
 DOI: 10.3205/dgkh000495, URN: urn:nbn:de:0183-dgkh0004959

This article is freely available from

<https://doi.org/10.3205/dgkh000495>

Published: 2024-08-21

Copyright

©2024 Kramer et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License. See license information at <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.