

Quo vadis Händedesinfektionsmittel: Arzneimittel oder Biozidprodukt?

Der von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) 2009 initiierte „Internationale Tag der Händehygiene“ soll alljährlich am 5. Mai die Aufmerksamkeit auf die Händehygiene in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen lenken. In der WHO-Kampagne wird besonders die Händedesinfektion mit alkoholischen Einreibeprodukten als die wirksamste Einzelmaßnahme zur Unterbrechung von Infektionsketten hervorgehoben.^{1,2}

Im Unterschied zu allen anderen Desinfektionsmitteln werden Händedesinfektionsmittel (HDM) auf belebten Oberflächen – der Haut der Anwender*innen – eingesetzt. Basis der Anwendung sind die „Fünf Momente der Händehygiene“ in denen die WHO besonders relevante Gelegenheiten für die hygienische Händedesinfektion zusammenfasst. Dieser Richtschnur folgend ist das medizinische und pflegerische Personal aufgefordert, täglich unzählige Händedesinfektionen (bis zu 15 pro Stunde!) durchzuführen.³ Die Compliance des Personals zur Umsetzung dieser Vorgaben ist ein entscheidender Faktor bei der Vermeidung nosokomialer Infektionen und gleichzeitig eine der größten Hürden.⁴ Zudem erfordert die Anwendung am Menschen besonders hohe Standards für die Produkte. Die arbeitgeberseitig geforderte Häufigkeit, Dauer und arbeitslebenslange Anwendung unterstreichen diesen Punkt.

Aus diesen Gründen bedarf die Bewertung und amtliche Überwachung von HDM für die Anwendung im medizinischen Bereich einer besonderen Sorgfalt. In Deutschland wurden HDM für den medizinischen Einsatz daher über Jahrzehnte durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) als Arzneimittel zugelassen. Damit ist Deutschland einen Weg gegangen, der nicht nur einen nationalen Standard begründet hat, sondern auch europäische und internationale Standards als führender Markt wesentlich beeinflusst hat.

Mit dem Inkrafttreten des Biozidrechts und speziell dem Durchführungsbeschluss (EU) 2016/904⁵ vom 8. Juni 2016 wurden HDM in der gesamten Europäischen Union (EU) den Biozidprodukten zugeordnet. Dadurch wechselte auch die Zuständigkeit für HDM in die für Biozidprodukte zuständige Behörde, die Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA). Letzte Unklarheiten hinsichtlich der rechtlichen Einordnung beseitigte das Urteil des Kölner Verwaltungsgerichts⁶ im Juli 2020, das besagt: Auch HDM für die chirurgische Händedesinfektion sind Biozidprodukte.

Dieses Urteil nehmen wir zum Anlass, die Grundlagen der Zulassung für beide Rechtskreise sowie die aktuelle Situation näher zu betrachten.

Neu zugelassene Desinfektionsmittel mit der Zweckbestimmung hygienischer oder chirurgischer Händedesinfektion können seitdem nur noch als Biozide zugelassen werden. Produkte mit einer bestehenden Arzneimittelzulassung bleiben hiervon unberührt, da nach § 2 Nr. 2 der Biozid-Verordnung (EU) Nr. 528/2012⁷ ausgeschlossen ist, dass Arzneimittel von der Verordnung betroffen sind. Damit sind Desinfektionsmittel, die bereits über eine Arzneimittelzulassung verfügen, weiterhin unter dem Arzneimittelrecht verkehrsfähig. Das Gericht bestätigte auch, dass Biozide nicht die Tatbestände eines Präsentationsarzneimittels (z. B. Verhütung von Krankheiten) erfüllen dürfen. Dies bedeutet, dass Desinfektionsmittel, die alleinig oder zusätzlich zur Händedesinfektion Indikationen zur Verhütung von Krankheiten beantragen (z. B. Wundantiseptik), auch weiterhin nach Arzneimittelrecht geprüft und zugelassen werden. Im oben genannten Urteil werden der Arzneimittel- und Biozidzulassung viele Gemeinsamkeiten, allerdings auch Unterschiede bescheinigt.

Definition

HDM werden im medizinischen Bereich zur hygienischen und/oder chirurgischen Händedesinfektion angewendet (s. Tab. 1). Arzneimittel besitzen häufig beide Indikationen. Die **hygienische Händedesinfektion** richtet sich gegen die transiente, d. h. von außen erworbene mikrobiologische Flora („Anflugflora“).

Die **chirurgische Händedesinfektion** richtet sich gegen die residente – körpereigene – Flora. Aus beiden Zwecken resultieren unterschiedliche Anwendungsbedingungen wie z. B. die Einwirkzeiten. Diese beiden Anwendungsbereiche können auch für Biozidprodukte deklariert werden. Bei der Zulassung von Bioziden wird zusätzlich auch der Anwenderkreis festgelegt, so dass neben der professionellen Anwendung im medizinischen Bereich auch private Verbraucher*innen genannt werden können.

Zusammensetzung

HDM enthalten neben den Wirkstoffen und Wasser in der Regel weitere Bestandteile wie „Rückfetter“, Farb- und/oder Duftstoffe und ggf. Verdickungsmittel (Gele). Die wichtigsten Wirkstoffe sind Alkohole – vorrangig Propanol-2, Ethanol und Propanol-1.⁸ Sie haben sich seit Jahrzehnten bewährt und weisen eine gute Verträglichkeit und Wirksamkeit auf.^{9,10} Seltener und nur für besondere Anwendungen werden auch Halogenverbindungen wie PVP-Jod oder Chloramin T in Arzneimitteln mit der Indikation der Händedesinfektion verwendet. In letzter Zeit kom-

men allerdings auch Biozidprodukte auf den Markt, die im Wesentlichen auf anderen Wirkstoffen wie Aktivchlor aus Natriumhypochlorit oder Hypochloriger Säure bzw. quartären Ammoniumverbindungen oder Milchsäure basieren und als alkoholfreie Produkte beworben werden. Vor dem Hintergrund der geringeren Erfahrungen mit diesen Wirkstoffen und der teilweise bekannten schlechteren Hautverträglichkeit, sollte der Einsatz dieser Wirkstoffe in HDM kritisch betrachtet werden. Zu Aktivchlorprodukten verweisen wir auf die Mitteilungen des Verbands für angewandte Hygiene (VAH)^{11,12}

Verkehrsfähigkeit

Nach § 21 Abs. 1 Arzneimittelgesetz (AMG)¹³ dürfen Arzneimittel erst nach Abschluss des Zulassungsverfahrens vermarktet werden. Somit weisen alle verfügbaren HDM, die als Arzneimittel auf dem Markt sind, eine gültige Zulassung auf und sind durch die zuständige Behörde, das BfArM, umfangreich hinsichtlich Wirksamkeit, Qualität und Sicherheit geprüft. Bei Biozidprodukten ist die Lage anders – nur wenige Biozidprodukte verfügen bereits über eine Biozidzulassung und die Mehrzahl der Produkte ist vorläufig ohne eine Bewertung verkehrsfähig. Anders als bei Arzneimitteln werden daher Mittel schon vermarktet, bevor eine Zulassung vorliegt.

Die Ursachen liegen in den Übergangsregelungen für Biozidprodukte mit sogenannten Altwirkstoffen und dem Ablauf des Biozidverfahrens.

	Chirurgische Händedesinfektion (CHD)	Hygienische Händedesinfektion (HHD)
Anwendungsziele	Vermeidung nosokomialer Infektionen/postoperativer Wundinfektionen	Vermeidung nosokomialer Infektionen, Personalschutz
Wirksamkeit gegen	transiente und residente Hautflora	transiente Hautflora
Nachweis der Wirksamkeit		
Phase 2, Stufe 1 (quantitative Suspensionsversuche <i>in vitro</i>)	Bakterizidie: DIN EN 13727 ²⁰ Levurozidie/Fungizidie: DIN EN 13624 ²¹ Viruzidie: DIN EN 14476 ²⁴ + DVV/RKI Leitlinie zur Prüfung von chemischen Desinfektionsmitteln auf Wirksamkeit gegen Viren in der Humanmedizin ²³ Mykobakterizidie: DIN EN 14348 ²⁵	
Phase 2, Stufe 2 (praxisnahe Tests mit Proband*innen)	DIN EN 12791 ²³ (körpereigene Flora)	DIN EN 1500 ²² (Kontamination mit <i>Escherichia coli</i>)
Anwendungshäufigkeit	Ø 3-4-mal/Schicht	Ø 80-mal/Schicht

Tab. 1 | Aufgaben und Arten der Händedesinfektion

Die Zulassung der Biozidprodukte erfolgt in einem zweistufigen Verfahren. In der **ersten Stufe** werden die **Wirkstoffe genehmigt**. Die sogenannten Altwirkstoffe, die am Stichtag 14. Mai 2000 in Produkten verwendet wurden, unterliegen dem Genehmigungsverfahren gemäß Review-Verordnung (Verordnung (EU) Nr. 1062/2014).¹⁴ Die Bewertung soll bis Ende 2024 abgeschlossen werden. Ein Teil der in HDM verwendeten Wirkstoffe ist daher noch nicht abschließend bewertet. Das betrifft z. B. den in HDM häufig verwendeten Wirkstoff Ethanol. In der Zwischenzeit müssen in Deutschland alle Produkte, die diese Altwirkstoffe enthalten, gemäß der Meldeverordnung¹⁵ registriert werden. Die hiervon betroffenen Biozidprodukte erhalten eine sogenannte BAuA-Registrierungsnummer, mit welcher sie ohne eine reguläre Form der Bewertung in Deutschland im Rahmen von Übergangsregelungen bis zum Abschluss des Genehmigungsverfahrens der enthaltenen Wirkstoffe bzw. bis zum Abschluss des anschließenden Zulassungsverfahrens des Biozidproduktes ohne Zulassung in den Verkehr gebracht und verwendet werden dürfen.

Wenn ein Wirkstoff in der ersten Stufe des Verfahrens positiv bewertet wurde, wird er in die „Unionsliste“¹⁶ aufgenommen. Produkte, die genehmigte Wirkstoffe enthalten, müssen in der **zweiten Stufe** des Biozidzulassungsverfahrens bis zu einer in der Unionsliste festgelegten Frist die **Zulassung bei einer europäischen Behörde beantragen**. Propanol-1 und Propanol-2 als häufige Wirkstoffe in HDM wurden bereits 2019 bzw. 2016 genehmigt und fallen in diese Kategorie. Enthält ein Produkt zusätzlich einen noch nicht genehmigten Wirkstoff, wie z. B. Ethanol, ist das Produkt weiterhin ohne Zulassung nach den Übergangsregelungen verkehrsfähig. Eine Übersicht der im Zulassungsverfahren befindliche Produkte veröffentlicht die deutsche Zulassungsbehörde für Biozidprodukte, die BAuA, auf ihrer [Homepage](#).¹⁷ Jeweils aktuelle Übersichten zu den zugelassenen¹⁸ und den nach Meldeverordnung gemäß den Übergangsregelungen verkehrsfähigen Produkten¹⁹ sind ebenfalls dort zu finden.

Kriterien für die Zulassung

Bei der Zulassung von HDM als Arzneimittel werden die Wirksamkeit, die Unbedenklichkeit und die

Qualität der Produkte beurteilt. Hierbei erfolgt die Bewertung grundsätzlich bezogen auf das einzelne Fertigarzneimittel. Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität werden grundsätzlich auch bei Biozidprodukten gemäß Anhang III der Biozid-Verordnung (BPR)⁷ beurteilt. Allerdings erfolgt die Prüfung der Unbedenklichkeit und Qualität von Bioziden hauptsächlich auf Basis der Einzelbestandteile und in geringerem Maße für das fertige Biozidprodukt. Gemeinsamkeiten und Unterschiede der beiden Zulassungsverfahren sind in [Tabelle 2](#) dargestellt.

Wirksamkeit

Zur Bewertung der Wirksamkeit werden sowohl für Arzneimittel als auch für Biozide die europäischen Normen^{20–26} und in Deutschland auch die entsprechenden Methoden des VAH²⁷ sowie die Leitlinie der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV) e. V. und des Robert Koch-Instituts (RKI)²⁸ zugrunde gelegt. Die Wirksamkeit der Produkte muss in *in vitro* Suspensionstests (europäische Normung (EN): Phase 2, Stufe 1) und praxisnahen Prüfungen mit Proband*innen (EN: Phase 2, Stufe 2) belegt werden.¹⁰ Die Mindestanforderungen für HDM beinhalten Suspensionstests mit vorgegebenen Bakterien und Hefen (Wirkbereich: bakterizid und levurozid)^{20,21,27} und je nach Indikation den entsprechenden praxisnahen Test für die hygienische^{22,27} oder die chirurgische Händedesinfektion.^{23,27} Weitere Wirkbereiche wie z. B. begrenzt viruzid, begrenzt viruzid PLUS, viruzid²⁹ oder tuberkulozid²⁵ können zusätzlich deklariert werden; die Wirksamkeit gegen behüllte Viren wird gegenwärtig als weitere Mindestanforderung diskutiert. Die Anforderungen an *in vitro* und *in vivo* Tests für den Beleg des Wirkspektrums für Arzneimittel und Biozide stimmen weitestgehend überein.

Der wesentlichste Unterschied im Bereich Wirksamkeit zwischen dem Arzneimittelzulassungsverfahren und Biozidverfahren besteht in der Anzahl der vorzulegenden Gutachten für den jeweiligen Wirkbereich. Für Arzneimittel sind mindestens zwei unabhängige Gutachten von unterschiedlichen akkreditierten Labors gefordert und die Gutachten müssen jeweils in Doppeltestung durchgeführt worden sein (das heißt zwei unabhängige Gutachten mit je zwei Testdurchläufen, entsprechend insge-

	Arzneimittel	Biozidprodukt
Gesetzliche Grundlage	▶ Arzneimittelgesetz ¹³	▶ Biozid-Verordnung ⁷
Wirkstoffbasis	▶ Alkohole (Chloramin T, PVP-Jod)	▶ Alkohole, Milchsäure, Aktivchlor aus Natriumhypochlorit, QAV
Prüfung der Wirksamkeit	▶ Individuelle Produktprüfung ▶ Europäische Normen/VAH-Methoden – Suspensionstest und praxisnaher Test	▶ Gruppenprüfung möglich ▶ Europäische Normen – Suspensionstest und praxisnaher Test
Replikationen bei der Prüfung	▶ 2 Gutachten mit jeweils einer Wiederholung (insgesamt 4 Testreihen)	▶ Keine Vorgaben ▶ Einzelgutachten bzw. einzelner Test genügt
Anforderungen an Prüflabore	▶ Akkreditierung gemäß ISO/IEC 17025	▶ Akkreditierung nicht vorgeschrieben
Unbedenklichkeit	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Bewertung der Toxizität des Produkts als Ganzes ▶ Prüfkonzept abhängig von klinischer Anwendung ▶ akute Toxizität ▶ chronische Toxizität ▶ Reizung, Sensibilisierung ▶ Mutagenität, Kanzerogenität, ▶ Reproduktionstoxikologie ▶ Pharmakokinetik/Metabolismus für Wirkstoffe und Produkt ▶ <i>in-vitro/ex-vivo</i> Modelle ▶ tierexperimentelle Studien und/oder klinische Untersuchungen am Menschen möglich 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Bewertung der Toxizität des Wirkstoffs bzw. risikorelevanter Stoffe einzeln ▶ Hierarchisches, weitgehend festes Prüfkonzept ▶ akute Toxizität (auch Biozidprodukt) ▶ Toxizität nach wiederholter Gabe ▶ Reizung, Sensibilisierung (auch Biozidprodukt) ▶ Mutagenität, Kanzerogenität, ▶ Reproduktionstoxikologie ▶ Pharmakokinetik/Metabolismus ausschließlich für Wirkstoffe bzw. risikorelevanter Stoffe ▶ <i>in-vitro/ex-vivo</i> Modelle ▶ tierexperimentelle Studien in Ausnahmefällen, keine klinischen Untersuchungen am Menschen
Überwachung nach Zulassung	▶ Pharmakovigilanz	▶ Kein vergleichbares System
Qualität der Herstellung	▶ GMP-konforme Herstellung	▶ Keine Vorgaben
Kontrolle des Fertigproduktes	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Beschreibung und Zusammensetzung des Fertigarzneimittels (inkl. Hilfsstoffe) ▶ begründete Spezifikation, Prüfverfahren, Chargenergebnisse ▶ Stabilität ▶ Packmittel ▶ mikrobiologische Reinheit ▶ Sporenfreiheit (chirurgische HDM) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Angabe aller Wirkstoffe und nicht wirksamen Stoffe, die dem Biozidprodukt absichtlich hinzugefügt werden ▶ Wirkstoffspezifikation (Beistoffe gemäß CLP VO²⁴) ▶ physikalische, chemische und technische Eigenschaften ▶ Stabilität (Haltbarkeit) ▶ Packmittel (Kompatibilität)

Tab. 2 | Zulassungsverfahren für Händedesinfektionsmittel Bewertung der Wirksamkeit, Qualität und Sicherheit von Händedesinfektionsmitteln

samt vier Testreihen). **Für Biozide genügt ein einzelner Test.** Die deutsche Forderung nach Replikaten für den Wirksamkeitsnachweis im medizinischen Bereich auch für Biozidprodukte hat zuletzt keine Unterstützung auf europäischer Ebene gefunden. Ein weiterer Unterschied besteht darin, dass die Produktprüfung im Arzneimittelzulassungsverfahren produktspezifisch durchgeführt wird, wohingegen bei den Bioziden Gruppenprüfungen (für Produktfamilien) möglich sind. Darüber hinaus bestehen Unterschiede bei den Anforderungen an Prüflabore für die Wirksamkeitsnachweise. Im Gegensatz zum Biozidverfahren, in dem kein Qualitätsnachweis der Prüflabore vorgeschrieben ist, müssen Prüflabore im Arzneimittelverfahren eine Akkreditierung gemäß ISO/IEC 17025³⁰ vorweisen.

Unbedenklichkeit

Vergleicht man die Anforderungen an die Unbedenklichkeitsprüfungen bei Arzneimittel- und Biozidzulassungsverfahren findet man viele Übereinstimmungen. Daten zur akuten und chronischen Toxizität, Reizung, Sensibilisierung, Mutagenität, Kanzerogenität, Reproduktionstoxikologie, Pharmakokinetik/Metabolismus sowie spezielle Daten zu weiteren Bereichen der Toxizität, sofern benötigt (z. B. Neurotoxizität, Phototoxizität, Immunotoxizität) müssen in beiden Fällen mit entsprechenden Studien belegt werden. Die im Biozidverfahren verwendeten OECD Richtlinien (OECD: Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung) werden grundsätzlich auch bei der Arzneimittelzulassung akzeptiert und sind maßgeblicher

Bestandteil der für die Arzneimittelzulassung relevanten EMA/ICH Richtlinien (EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use).³¹

Der größte Unterschied zwischen den beiden Zulassungsverfahren im Bereich Unbedenklichkeit ist, dass bei Arzneimitteln die Toxizität des Produkts als Ganzes und bei Bioziden hingegen hauptsächlich die Toxizität des Wirkstoffs bzw. risikorelevanter Stoffe einzeln bewertet werden. Für Biozide gelten für die Durchführung von toxikologischen Tests klare Vorgaben. Ein hierarchisches Prüfkonzept auf der Basis physikochemischer Parameter (z. B. Dampfdruck des Wirkstoffs) und der möglichen Exposition legt fest, welche Verabreichungsform in den Studien auszuwählen ist (z. B. Toxizität bei wiederholter Applikation, i. d. R. oral). Hingegen gilt bei Toxizitätsstudien für Arzneimittel, dass Dosierungsschema, Verabreichungsform und Applikationsweg basierend auf der beabsichtigten klinischen Anwendung zu wählen sind. Während die Unbedenklichkeitsprüfungen für Biozidprodukte vor allem mittels etablierter *in vitro/ex vivo* Tests, und nur in Ausnahmefällen *in vivo* Tests, erfolgt, schließen die Prüfungen im Rahmen der Arzneimittelzulassung tierexperimentelle Studien und/oder klinische Untersuchungen am Menschen ein. Die Prüfung auf Hautsensibilisierung erfolgt jedoch auch bei der Biozidzulassung von HDM durch *in vivo* Tests (Tierstudien). Weiterhin dürfen für Biozide keine Studien an Menschen durchgeführt werden, so dass hierfür nur auf Studien aus der Arzneimittelzulassung für ähnlich formulierte Produkte zurückgegriffen werden kann. Für Wirkstoffe wie z. B. Aktivchlor aus Natriumhypochlorit können solche Daten aber nicht herangezogen werden, da keine Arzneimittel auf dieser Wirkstoffbasis zugelassen sind (s. Tab. 2). Damit ist auch offenkundig, dass toxikologische Untersuchungen auf Basis von Einzelanwendungen (z. B. Dermatest), welche von einigen Firmen den Anwendern zum Nachweis der Verträglichkeit vorgelegt werden, eine solche Bewertung nicht ersetzen können. **Ein wesentlicher Aspekt ist weiterhin, dass durch die im Arzneimittelbereich etablierte Pharmakovigilanz, eingehende Meldungen zu Nebenwirkungen dokumentiert und periodisch ausgewertet werden, wodurch auch nach Zulassung**

sicherheitsrelevante Schritte in Form von Warnungen und/oder anderen Maßnahmen zeitnah eingeleitet werden können. Ein ähnliches System besteht im Biozidsektor nicht.

Qualität

Die Qualität der Produkte wird maßgeblich durch die Ausgangsstoffe (chemische Zusammensetzung, mikrobiologische Reinheit), die Packmittel und den Herstellungsprozess bestimmt.

Im Bereich der Arzneimittel werden Wirkstoff und Fertigarzneimittel, d. h. auch das fertige Produkt inklusive aller Hilfsstoffe, hinsichtlich Ihrer pharmazeutischen Qualität bewertet. Alle Wirkstoffe und das Fertigarzneimittel müssen gemäß der guten Herstellungspraxis (GMP) hergestellt, charakterisiert, hinsichtlich Identität, Reinheit, physikochemischen Eigenschaften und Gehalt mit validen Prüfverfahren und begründeten Akzeptanzkriterien geprüft werden. Die mikrobiologischen Eigenschaften des Fertigarzneimittels und erforderlichenfalls der Wirkstoffe werden geprüft. Die Ergebnisse der Chargenprüfung der Wirkstoffe und des Fertigarzneimittels sind vorzulegen. Das Herstellungsverfahren der Wirkstoffe und des Fertigarzneimittels ist zu beschreiben, und deren Eignung darzulegen. Weiterhin ist die Stabilität der Wirkstoffe und des Fertigarzneimittels zu belegen. Hilfsstoffe und Primärpackmittel werden mit begründeten Spezifikationen kontrolliert, und geeignete Prüfverfahren sind zu beschreiben. Weiterhin muss die pharmazeutische Entwicklung des Fertigarzneimittels dargelegt werden (Wirk- und Hilfsstoffauswahl, auch im Hinblick auf indizierte Patient*innengruppen, Formulierungsentwicklung, die Überprüfung der Vergleichbarkeit der Zusammensetzung und Applikation der Chargen aus der klinischen Entwicklung und den Chargen für die Vermarktung, Herstellungsentwicklung, sowie Auswahl, Kompatibilität und Unbedenklichkeit der Primärpackmittel). Bei Arzneimitteln für die chirurgische Händedesinfektion wird die Abwesenheit von Sporen vorausgesetzt. Als Mindeststandard gilt hier weniger als eine Spore in 10 ml eines Arzneimittels. Auch für Produkte zur hygienischen Händedesinfektion muss durch den Herstellungsprozess gewährleistet werden, dass die mikrobiologischen Anforderungen an

das Fertigarzneimittel eingehalten werden. Ebenso muss die mikrobielle Reinheit der Primärpackmittel nachgewiesen werden. Die Bewertung richtet sich nach den relevanten EMA/ICH Qualität-Richtlinien.^{32,33}

Bei Biozidprodukten erfolgt die Prüfung maßgeblich auf Basis der vom Antragsteller eingereichten Spezifikation. Hierbei muss der Wirkstoff den Anforderungen der Spezifikation aus der Wirkstoffgenehmigung genügen; für alle Beistoffe werden alle Bestandteile gemäß der Verordnung über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen (Verordnung (EG) Nr. 1272/2008)³⁴ ab Einstufungsgrenze sowie die quantitative Zusammensetzung, die physikalischen, chemischen und technischen Eigenschaften des Biozidprodukts, einschließlich der Lagerstabilität und des Einflusses des Behältermaterials auf das Biozidprodukt überprüft. Erfreulicherweise konnte die BAuA, bei der Genehmigung von Propanol-1 und Propanol-2 die erhöhten Anforderungen der pharmazeutischen Qualität für die Produktart 1 (PT 1, Produkte für die menschliche Hygiene) verankern. In weiten Bereichen gelten daher für die Prüfung der Qualität von HDM-Biozidprodukten ähnliche Anforderungen wie im Arzneimittelbereich. **Allerdings erfolgt bei der Biozidzulassung keine Überprüfung des Herstellungsprozesses. Ebenso bestehen mikrobiologische Anforderungen an HDM nur für Arzneimittel, da das Biozidrecht keine solchen Vorgaben enthält.** Gesonderte Begründungen für die Wirk- und Hilfsstoffauswahl müssen darüber hinaus für Arzneimittel vorgelegt werden. Für Wirkstoffe, die noch nicht in der ersten Stufe des Biozidzulassungsverfahrens genehmigt wurden, steht eine Entscheidung zu den Zulassungsanforderungen an die Qualität auf Basis der Produktarten noch aus.

Aus Gründen der mikrobiologischen Qualität sollen HDM möglichst nicht aus größeren Gebinden umgefüllt werden. Die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beschreibt deshalb in ihrer Empfehlung zur Händehygiene detailliert die Anforderungen und Probleme für die mikrobiologische Qualität.³⁵ Für Arzneimittel gilt das Umfüllen als Herstellungsprozess und wird durch § 4 Absatz 14 des AMG geregelt. Ein Umfüllen wird schon wegen des hohen Aufwandes zur

Gewährleistung der mikrobiologischen Reinheit nicht empfohlen und Zuwiderhandeln hat in der Vergangenheit bereits zu juristischen Konsequenzen geführt.³⁵ Für Biozidprodukte gibt es vorerst keine derartigen Vorgaben. Somit enthalten die Bescheide (SPC = summary of product characteristics) der wenigen zugelassenen HDM nur Arbeitsschutzhinweise zum Umfüllen. Solche Biozidprodukte können laut SPC aber in sehr großen Gebinden – bis 1.000 l – in den Verkehr gebracht werden. Es ist ratsam für das Umfüllen von Biozidprodukten konkrete Anforderungen zu formulieren, um die Gefahr zu minimieren, verunreinigte Produkte durch das Abfüllen aus großen Gebinden zu erhalten.

Besonderheiten des Biozidzulassungsverfahrens

Anders als in den bisher in Deutschland üblichen Wirksamkeitsbewertungen kann für Biozidprodukte auch die Zulassung einer Produktfamilie beantragt werden. Das bedeutet, dass eine Reihe von Produkten, die denselben Wirkstoff enthalten, in einer Familie zusammengefasst werden dürfen und nicht einzeln, sondern als Gruppe zugelassen werden. Im Gegensatz zur Arzneimittelzulassung muss daher nicht für jedes einzelne Produkt der Familie die Wirksamkeit, Qualität und Sicherheit nachgewiesen werden. Mögliche Auswirkungen der individuell unterschiedlichen Formulierung oder der Zusammensetzung auf die Wirksamkeit werden somit nicht gesondert untersucht. Bei Desinfektionsmitteln können jedoch schon geringfügige Änderungen der Formulierung die Wirksamkeit stark beeinflussen, so dass mit diesem Ansatz die Wirksamkeit nicht in jedem Fall gesichert ist.

Fazit

Die Änderung der Rechtsgrundlage hin zum Biozidrecht markiert eine erhebliche Veränderung der Zulassung von HDM. Anwender*innen und Patient*innen in Deutschland konnten sich bisher auf die hohen, durch das AMG gesicherten Standards für die Wirksamkeit, Qualität und Unbedenklichkeit von HDM verlassen. Nach dem Urteil des Kölner Verwaltungsgerichts sind auch chirurgische HDM auf Basis eines EU-Durchführungsbeschlusses Biozidprodukte. Mit dieser Entscheidung geht die Sorge

einher, dass die sinnvolle und begrüßenswerte europäische Harmonisierung zu einer Absenkung der bekannten und erwarteten Standards in Deutschland und dem Europäischen Binnenmarkt insgesamt führen oder zu Lasten der Patient*innen und Anwender*innen gehen könnte. Die erwarteten hohen Standards spielen für die Compliance der Anwender*innen eine große Rolle. Nur Produkte, die die Haut nicht beeinträchtigen, werden mit der erforderlichen Häufigkeit entsprechend der „Fünf Momente der Händehygiene“ angewendet und erfüllen damit den Zweck ihres Einsatzes – nosokomiale Infektionen zu vermeiden. Aus diesem Grund werden in beiden Zulassungsverfahren hohe Anforderungen gestellt. In beiden Zulassungsverfahren werden die Wirksamkeit, die Unbedenklichkeit und die Qualität der Produkte auf der Basis umfangreicher Unterlagen bewertet. Allerdings ergeben sich in einigen Bereichen Unterschiede, die sich aus der unterschiedlichen Rechtsgrundlage – Biozid-Verordnung gegenüber AMG – ergeben. Die Biozidzulassung beruht auf dem Chemikalienrecht

und fokussiert deshalb vorrangig auf die Anwendung von Chemikalien. Die Zulassung von HDM als Arzneimittel berücksichtigt dagegen überwiegend den Zweck der Anwendung als wesentliche Maßnahme der Hygiene und bezieht deshalb auch die mikrobiologische Qualität mit ein. Den Bedenken, dass das Biozidzulassungsverfahren den hohen Qualitätsansprüchen an HDM nicht gerecht werden könnte, begegnet das Gericht in seiner Urteilsbegründung mit dem Hinweis, dass über Artikel 17 der Biozid-Verordnung⁷ oder eine zu erstellende Rechtsverordnung gemäß Chemikaliengesetz § 12h,³⁶ weitere Maßnahmen ergriffen werden können, um die hohen Anforderungen für HDM aus der Arzneimittelzulassung ebenfalls für Biozidprodukte zu garantieren.

Daher bietet das Biozidrecht die Basis auf welcher bei Bedarf weitergehende Maßnahmen aufgesetzt werden können, um die bekannten hohen Standards für HDM weiter zu garantieren.

Literatur

- 1 WHO: WHO guidelines on hand hygiene in health care. First Global Patient Safety Challenge Clean Care is Safer Care. 2009
- 2 Perlitz C, Hübner N-O: Die hygienische Händedesinfektion – ein Beitrag zum Internationalen Tag der Händehygiene am 5.5. Epidemiologisches Bulletin, 2013: p. 139-143
- 3 Boyce JM, Polgreen PM, Monsalve M, Macinga DR, Arbogast JW: Frequency of Use of Alcohol-Based Hand Rubs by Nurses: A Systematic Review. Infect Control Hosp Epidemiol. 2017 Feb;38(2):189-195. DOI: 10.1017/ice.2016.247
- 4 https://www.who.int/gpsc/5may/tools/who_guidelines-handhygiene_summary.pdf
- 5 Durchführungsbeschluss (EU) 2016/904 der Kommission vom 8. Juni 2016 gemäß Artikel 3 Absatz 3 der Verordnung (EU) Nr. 528/2012 des Europäischen Parlaments und des Rates über 2-Propanol-haltige Produkte für die Händedesinfektion
- 6 OLG Urteil Köln: http://www.justiz.nrw.de/nrwe/ovgs/vg_koeln/j2011/7_K_5708_08urteil20111206.html
- 7 Verordnung (EU) Nr. 528/2012 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. Mai 2012 über die Bereitstellung auf dem Markt und die Verwendung von Biozidprodukten. 2012

- 8 Hübner N-O, Schwebke I, Kramer A: Wirkstoffe der alkoholischen Händedesinfektionsmittel – ein Beitrag zum Internationalen Tag der Händehygiene. Epidemiologisches Bulletin, 2016. 17: p. 143-146
- 9 Hübner N-O et al.: Aspekte der Hautverträglichkeit, des Hautschutzes und der Hautpflege. Epidemiologisches Bulletin, 2015. 18: p. 149-152
- 10 Hübner N-O, Eggert M, Schwebke I, Suchomel M: Händedesinfektion unter den Bedingungen der SARS-CoV-2-Pandemie. Epidemiologisches Bulletin 2020;19:13-20. DOI: 10.25646/686
- 11 Mitteilung der Desinfektionsmittel-Kommission im VAH Voraussetzungen zur VAH-Zertifizierung chlorbasierter Händedesinfektionsmittel. Hygiene & Medizin 45: 6/2020 107-108
- 12 Mitteilung der Desinfektionsmittel-Kommission im VAH Voraussetzungen zur VAH-Zertifizierung chlorbasierter Händedesinfektionsmittel, Ergänzende Anforderungen zur Zertifizierung chlorbasierter Händedesinfektionsmittel. Hygiene & Medizin 45:10/2020 170
- 13 Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln: http://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/index.html
- 14 Delegierte Verordnung (EU) Nr. 1062/2014 der Kommission vom 4. August 2014: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/de/TXT/?uri=CELEX%3A32014R1062>
- 15 Verordnung über die Meldung von Biozid-Produkten nach dem Chemikaliengesetz (Biozid-Meldeverordnung – ChemBiozidMeldeV): https://www.gesetze-im-internet.de/chembiozidmeldev_2011/BjNR108500011.html
- 16 Unionsliste der genehmigten Wirkstoffe: www.reach-clp-biozid-helpdesk.de/DE/Biozide/Wirkstoffe/Genehmigte-Wirkstoffe/Genehmigte-Wirkstoffe_node.htm
- 17 Biozidprodukte im Entscheidungsverfahren: <https://www.baua.de/DE/Themen/Anwendungssichere-Chemikalien-und-Produkte/Chemikalienrecht/Biozide/pdf/Biozidprodukte-im-Entscheidungsverfahren.pdf>
- 18 Datenbank der zugelassenen Biozidprodukte: https://www.baua.de/DE/Themen/Anwendungssichere-Chemikalien-und-Produkte/Chemikalienrecht/Biozide/Datenbank-Biozide/Biozide_form.html?nn=8684642&wirkstoff.GROUP=1&prodart.GROUP=1&awkat.GROUP=1
- 19 Datenbank der gemeldeten Biozidprodukte: <https://www.baua.de/DE/Biozid-Meldeverordnung/Offen/offen.html>
- 20 DIN EN 13727 Chemische Desinfektionsmittel und Antiseptika – Quantitativer Suspensionsversuch zur Bestimmung der bakteriziden Wirkung im humanmedizinischen Bereich – Prüfverfahren und Anforderungen (Phase 2, Stufe 1); Deutsche Fassung EN 13727:2012+A2:2015 Ausgabe 2015-12. Beuth Verlag
- 21 DIN EN 13624 Chemische Desinfektionsmittel und Antiseptika – Quantitativer Suspensionsversuch zur Prüfung der fungiziden oder levuroziden Wirkung im humanmedizinischen Bereich – Prüfverfahren und Anforderungen (Phase 2, Stufe 1); Deutsche Fassung EN 13624:2013 Ausgabe 2013-12. Beuth Verlag.
- 22 DIN EN 1500 Chemische Desinfektionsmittel und Antiseptika – Hygienische Händedesinfektion – Prüfverfahren und Anforderungen (Phase 2/ Stufe 2); Deutsche Fassung EN 1500:2013 Ausgabe 2017-10. Beuth Verlag.
- 23 DIN EN 12791 Chemische Desinfektionsmittel und Antiseptika – Chirurgische Händedesinfektionsmittel – Prüfverfahren und Anforderungen (Phase 2, Stufe 2); Deutsche Fassung EN 12791:2016+A1:2017 Ausgabe 2018-01. Beuth Verlag.
- 24 DIN EN 14476 Chemische Desinfektionsmittel und Antiseptika – Quantitativer Suspensionsversuch zur Bestimmung der viruziden Wirkung im humanmedizinischen Bereich – Prüfverfahren und Anforderungen (Phase 2, Stufe 1); Deutsche Fassung EN 14476:2013+A2:2019 Ausgabe 2019-10. Beuth Verlag.
- 25 DIN EN 14348 Chemische Desinfektionsmittel und Antiseptika – Quantitativer Suspensionsversuch zur Bestimmung der mykobakteriziden Wirkung chemischer Desinfektionsmittel im humanmedizinischen Bereich einschließlich der Instrumentendesinfektionsmittel – Prüfverfahren und Anforderungen (Phase 2, Stufe 1); Deutsche Fassung EN 14348:2005 Ausgabe 2005-04 Beuth Verlag.
- 26 Chemische Desinfektionsmittel und Antiseptika – Quantitativer Suspensionsversuch zur Bestimmung der sporiziden Wirkung im humanmedizinischen Bereich – Prüfverfahren und Anforderungen (Phase 2, Stufe 1); Deutsche Fassung EN 17126:2018 Ausgabe 2019-02 Beuth Verlag.

- 27 Verbund für angewandte Hygiene, Anforderungen und Methoden zur VAH-Zertifizierung chemischer Desinfektionsverfahren Stand 15. April 2019. 2019, MPH-Verlag.
- 28 Rabenau HF, Schwebke I, Blümel J, Eggers M, Glebe D, Rapp I, Sauerbrei A, Steinmann E, Steinmann J, Willkommen H, Wutzler P (2015): 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 Humanmedizin, Fassung vom 1. Dezember 2014. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 58: 493-504
- 29 Schwebke I et al.: Prüfung und Deklaration der Wirksamkeit von Desinfektionsmitteln gegen Viren zur Anwendung im human-medizinischen Bereich. Stellungnahme des Arbeitskreises Viruzidie beim Robert Koch-Institut (RKI), des Fachausschusses Virusdesinfektion der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV) e. V. und der Gesellschaft für Virologie (GfV) e. V. sowie der Desinfektionsmittelkommission des Verbundes für Angewandte Hygiene (VAH) e.V. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2017. 60: p. 353-363.
- 30 DIN EN ISO/IEC 17025 Allgemeine Anforderungen an die Kompetenz von Prüf- und Kalibrierlaboratorien (ISO/IEC 17025:2017); Deutsche und Englische Fassung EN ISO/IEC 17025:2017 Ausgabe 2018-03 Beuth Verlag.
- 31 EMA Non-clinical: toxicology guidelines <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/non-clinical/non-clinical-toxicology>
- 32 ICH guidelines / quality guidelines <https://ich.org/page/quality-guidelines>
- 33 EMA quality guidelines: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/quality-guidelines>
- 34 VERORDNUNG (EG) Nr. 1272/2008 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen, zur Änderung und Aufhebung der Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG und zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006

- 35 Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (RKI): Händehygiene in Einrichtungen des Gesundheitswesens. (2016) Bundesgesundheitsbl. 59:1189-1220
- 36 Gesetz zum Schutz vor gefährlichen Stoffen (Chemikaliengesetz – ChemG) ChemG Ausfertigungsdatum: 16.09.1980 Stand Neugefasst durch Bek. v. 28.8.2013 I 3498, 3991; Zuletzt geändert durch Art. 4 G v. 23.10.2020 I 2232

Autorinnen und Autoren

^{a)} Dr. Nils Lilienthal | ^{a)} Anna Baumann |

^{a)} Vanessa Respondek | ^{b)} Prof. Dr. Nils-Olaf Hübner |

^{c)} Dr. Ingeborg Schwebke

^{a)} BfArM, Fachgebiet Infektiologie/Dermatologie/Allergologie

^{b)} Universitätsmedizin Greifswald, Zentralbereich Hygiene

^{c)} bis 31.1.2021 Robert Koch-Institut, Abt. 1 Infektionskrankheiten, FG 14 Angewandte Infektions- u. Krankenhaushygiene

Korrespondenz: Nils.Lilienthal@bfarm.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Lilienthal N, Baumann A, Respondek V, Hübner N-O, Schwebke I: Quo vadis Händedesinfektionsmittel: Arzneimittel oder Biozidprodukt?

Epid Bull 2021;17:5-13 | DOI 10.25646/8389

Interessenkonflikt

Alle Autorinnen und Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.