



Faktablad för antimikrobiella ämnen i varor

Version 2022-10-07

Region Gävleborg, Region Jämtland Härjedalen, Region Jönköpings län, Region Kalmar län,
Region Stockholm, Region Uppsala, Västra Götalandsregionen, Region Västernorrland,
Region Västmanland, Region Örebro län, Region Östergötland och Region Skåne.

Genomförande konsulter: Johanna Wachtmeister, Helena Hemming och Lars Holmberg
Trossa AB, juni, 2022

Rosenlundsgatan 40
118 53 Stockholm
Telefon: 08-30 60 80
www.trossa.se

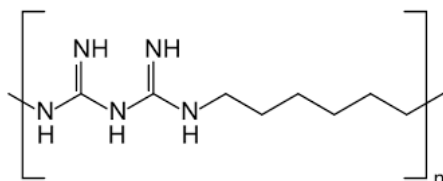
Innehåll

Polyhexametylen-biguanid (PHMB).....	4
Kvartära ammoniumföreningar (QACs).....	6
Klorhexidin (CHX).....	9
Triklosan (TCS).....	11
Klor	13
Ytskikt av silver/guld/palladium – Bactiguard®	16
Silver och silverföreningar	18
Metaller	20

Polyhexametylen-biguanid (PHMB)

Fakta om ämnet/ämnesgruppen

PHMB är en oligomer av biguanid och hexametylendiamin med en molvikt på 1200-1400 g/mol. Ämnet har några olika CAS-nr där alla gäller HCl-salter och det vanligaste är 32289-58-0. HCl-saltet är den form som används i de flesta formuleringar. Andra CAS-nr är 27083-27-8, 1802181-67-4, 28757-47-3 och 28757-48-4.



PHMB har en harmoniserad klassificering i ECHAs databas och uppfyller kriterierna för klassificering som skadligt vid förtäring (H302), allergiframkallande vid hudkontakt (H317), frätande vid ögonkontakt (H318), dödligt vid inandning (H330), misstänkt cancerogen (H351), skador i luftvägarna vid långvarig exponering via inhalation (H372) samt mycket giftig för vattenlevande organismer (både akut och på längre sikt) (H400 och H410).

PHMB tillverkas i en polymerisering under stegvis uppvärmning till 180°C av 1,6-hexametylendiamin och 2-cyanoguanidin och isoleras genom filtrering. 1,6-Hexametylendiamin tillverkas i tre steg från fossila råvaror via butadien (cancerogen och mutagen) i kombination med vätecyanid (dödlig vid inandning). 2-Cyanoguanidin tillverkas i fem steg från kalksten (CaCO₃) varav tre steg kräver extremt höga temperaturer (800-2200°C). Sammantaget är framställningsmetoderna riskfyllda i arbetsmiljön, mycket energikrävande och innebär användning av både fossila och ej förnyelsebara råvaror som medför landskapsingrepp vid utvinning.

Funktion och antimikrobiell effekt

PHMB benämns som ett bredspektrum antibakteriellt ämne och är framför allt effektivt mot flera olika typer av bakterier (både gram-positiva med cellvägg och gram-negativa med bara membran). Ämnet anses fungera genom två olika mekanismer:

- Bindning till fosfolipiderna i cellmembran (och motsvarande), vilket leder till membrandestabilisering och läckage av intracellulära små molekyler.
- Bindning till fosfatgrupperna i smittämnenas DNA/RNA, vilket stör transkriptionen.

Den antimikrobiella effekten beror på att dessa processer båda bidrar till att oskadliggöra bakterier, andra mikroorganismer och smittämnen. Påverkan av PHMB på eukaryota celler (med cellkärna) som mänskliga celler, svampar och amöbor, är dock mindre, eftersom cellernas genom är mer skyddat som ett resultat av flera membran, än på prokaryota organismer (utan cellkärna) som bakterier. Den koncentration som krävs för oskadliggörande av bakterier är betydligt lägre än de koncentrationer av PHMB som krävs för att påverkan på eukaryota celler ska bli märkbar. Det finns dock testresultat som tyder på god effekt även mot jäst, mögel och amöbor (encelliga eukaryota organismer).

Resistensutveckling

Även om resistensutveckling mot antibiotika visat sig öka genom användning av vissa biocider saknas data som visar på faktiskt korsresistensutveckling med antibiotika och PHMB för gram-positiva bakterier. Vid behandling av *E-coli* (gram-negativ) med PHMB har det dock visat sig ske ett flertal mutationer, vilket indikerar att det finns förutsättningar för resistensutveckling, men information om hur det ser ut avseende faktisk resistens hos gram-negativa bakterier har inte kunnat identifieras. Se vidare i avsnitt 3.2 för olika former av resistensutveckling.

Användningsområden

PHMB är godkänt i BPR som biocid i desinfektionsmedel i produkttyperna 2 (på produkter ej avsedda för användning direkt på människor), 3 (för veterinärhygien), 4 (på ytor för livsmedelskontakt) och som konserveringsmedel i produkttyp 11 (processvatten). Tidigare var det även godkänt som

konserveringsmedel i produkttyp 9 (fibrer, läder, gummi och polymeriserade material).

Ämnet är inte godkänt som biocid i produkttyp 1 (desinfektionsmedel för mänsklig hygien) men används i form av medicinteknisk produkt (klass 3) som desinfektionsmedel för svårårläta eller post-operativa sår, i olika former av förband, ögondroppar vid användning av kontaktlinser och för rengöring av katetrar. Medicintekniska produkter regleras av en annan lagstiftning än biocider. I produkter för poolrengöring ingår PHMB som biocid.

Exempel på märken och produkter på den svenska marknaden som innehåller PHMB som verksam substans är:

Antimikrobiella kompresser: Suprasorb P + PHMB

Sårtvättlösning och sårgel: Prontosan

Ögondroppar: Blink Intensive Triple Action

Lösning för rengöring av urinkatetrar: Uro-Tainer

För klorfri pooldesinfektion: Baquacil

PHMB anges även ingå i våtservetter, i medel för desinfektion av ytor och textil, i linsvätskor, i läkemedel som används för behandling av amöbainfektion i ögon och i kosmetiska produkter som konserveringsmedel i mängder upp till 0,1%. Inga sådana produkter innehållande PHMB kan dock i dagsläget identifieras på den svenska marknaden.

Säkerhet och hantering

Eftersom ämnet är klassificerat skadligt vid förtäring, allergiframkallande vid hudkontakt, frätande vid ögonkontakt, dödligt vid inandning, misstänkt cancerogen samt mycket giftig för vattenlevande organismer måste det i form av pulver- och vätskeberedningar hanteras varsamt i enlighet med instruktioner i säkerhetsdatablad. De beredningar som används i vården innehåller dock en så låg koncentration att de inte uppfyller kriterierna för klassificering som hälsofarliga enligt CLP. Men halten av PHMB i sårgel och sårtvättlösning medför att de i koncentrerad form räknas som miljöfarliga och rester och förbrukade lösningar som inte späts ut ska därmed hanteras som farligt avfall med farlighetsklass HP14. Om rester hamnat i avloppet måste det eftersköljats med vatten. I verksamheter där PHMB-lösningar används regelbundet behövs avstämning med lokalt reningsverk för att säkerställa korrekt och säker hantering av avfall. Även produkter behandlade med PHMB, exempelvis förband, ska hanteras som farligt avfall med farlighetsklass HP14. Eftersom PHMB är allergiframkallande vid hudkontakt bör vårdpersonal använda lämpliga skyddshandskar och tvätta huden vid direktkontakt.

Sammanfattande rekommendation

Antimikrobiella produkter kan vara motiverade i vissa speciella sammanhang efter noggrann riskbedömning. PHMB är en mycket potent biocid, i synnerhet för prokaryota organismer (utan cellkärna). Den egenskapen resulterar i att den är hälso- och miljöfarlig både på kort och lång sikt och framställningsmetoden medför både hälsorisker och miljöpåverkan.

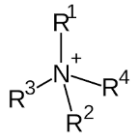
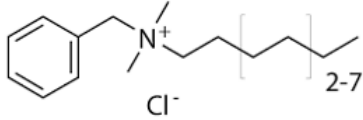
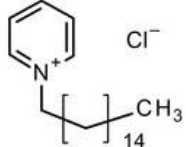
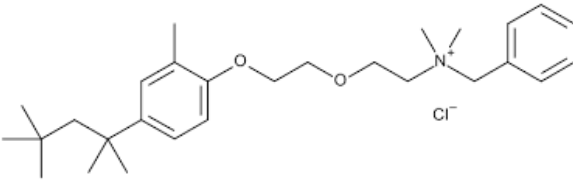
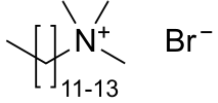
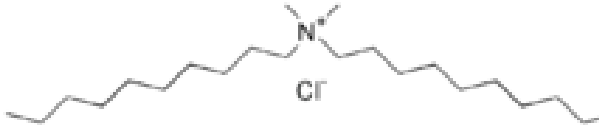
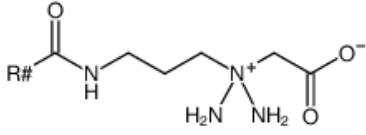
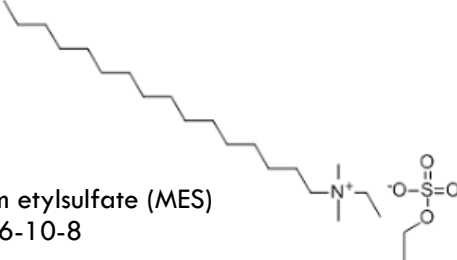
Även om det inte identifierats data som tyder på att PHMB driver resistensutveckling bör medicintekniska produkter som innehåller ämnet inte användas slentrianmässigt utan enbart i tillämpningar där det verkligen löser eller förebygger problem för vilka andra alternativ utvärderats. Sådana applikationer skulle kunna vara svåra brännskador eller kroniska hudsår.

Mer information kring definitioner och verkningsmekanismer samt referenser till innehållet i faktabladen finns i rapporten: Framtagning av faktablad för antimikrobiella ämnen i varor

Kvartära ammoniumföreningar (QACs)

Fakta om ämnet/ämnesgruppen

Kvartära ammoniumföreningar (QACs) är en grupp av ämnen som används för många funktioner. De har den gemensamma strukturella egenskapen (struktur 1) – fyra alkylsubstituenterna bundna till ett kväve. Eftersom de fyra substituenterna gör att kvävet alltid är positivt laddat, oavsett pH, förekommer dessa ämnen alltid i saltform och bland ämnen med avsedd biocidfunktion är motjonen vanligen en klorid. Baserat på utseendet på alkylsubstituenterna finns det några huvudtyper av QAC där bensalkoniumklorider (strukturerna 2 och 4) är vanligast. Andra strukturella typer bland biociderna är alkylpyridiniumklorider (struktur 3) och tetraalkylammoniumklorider (strukturerna 5, 6, 7 och 8).

1	 <p>Generell struktur</p>	2	 <p>Bensalkoniumklorider (BAC) Exempelvis CASnr: 68424-85-1, 68391-01-5, 139-07-1, 139-08-2, 122-18-9</p>
3	 <p>Cetylpyridiniumklorid CASnr: 6004-24-6, 123-03-5</p>	4	 <p>Bensetoniumklorid CASnr: 121-54-0, 25155-18-4</p>
5	 <p>Cetrimide CASnr: 8044-71-1, (inkl: 1119-97-7, 57-09-0, 1119-94-4)</p>	6	 <p>Didecyl dimethyl ammoniumklorid (DDAC) CASnr: 7173-51-5</p>
7	 <p>Cocamidopropyl betaine (CAPB) CASnr: 61789-40-0</p>	8	 <p>Mecetronium etylsulfate (MES) CASnr: 3006-10-8</p>
9	<p>Cetyltrimethyl ammoniumklorid (CTAC) CASnr: 112-02-7</p>	10	<p>Cetyltrimethyl ammoniumbromid (CTAB) CASnr: 57-09-0</p>

Klassificeringen i ECHAs databas för de olika ämnena skiljer sig men är till viss del relativt lika. De flesta uppfyller kriterierna för klassificering som skadliga vid förtäring (H302), Irriterande / frätande vid hud- och/eller ögonkontakt (H314 / H315 / H318 / H319) och giftiga för vattenlevande organismer (både akut och på längre sikt) (H400 och H410).

De flesta QACs är billiga att framställa och tillverkas vanligen från dimetylammin som alkyleras i två steg med alkylhalider. Reaktionerna kräver inte särskilt höga temperaturer men de flesta råvaror till dessa ämnen kommer i dagsläget från ej förnyelsebara källor med fossilt ursprung som medför landskapsingrepp vid utvinning.

Funktion och antimikrobiell effekt

QAC-baserade biocider har visat effektivitet mot såväl prokaryota organismer (utan cellkärna) som bakterier (både gram-positiva med cellvägg och gram-negativa med bara membran). De är även effektiva mot flera olika virus med membran (envelope), som eukaryota organismer (med cellkärna) som svampar och alger. Den kvartära kvävestrukturen förekommer naturligt i levande system och spelar en viktig roll i olika biologiska processer. Ämnesgruppen QACs används i många funktioner där den vanligaste är som katjonisk detergent. Det är denna egenskap som gör att många ämnen även har en antimikrobiell effekt som i grova drag kan härledas till följande mekanismer:

- Adsorption till och penetrering av gram-positiva bakteriers cellvägg som utgörs av peptidoglykaner.
- Bindning till eller reaktion med fosfolipider eller proteiner i underliggande cellmembran, vilket leder till membrandestabilisering och läckage av intracellulära små molekyler.
- Bindning till och inaktivering av DNA/RNA och andra intracellulära proteiner.
- Lysing av cellen.

Beroende på strukturen hos de fyra alkylsubstituenterna ser aktiviteten olika ut för olika typer av mikroorganismer. För att få en bredare effekt kan man kombinera QAC med olika specificitet.

Resistensutveckling

Exponering av mikroorganismer som bakterier, för biocider som QACs har visat sig ge en ökning av MIC (minimum inhibitory concentration) vid en efterföljande antibiotikabehandling, dvs en minskad effekt som beror på någon form av resistensutveckling. Resistensutvecklingen mot effekten från QACs anses framför allt bero på minskad bindning till cellmembranen (ffa hos gram-negativa bakterier), uppreglering av mikroorganismernas generella utpumpning av skadande ämnen samt en ökad förmåga att bilda en skyddande biofilm som bidrar till ökad tolerans genom så kallade inneboende resistensmekanismer. Se vidare i avsnitt 3.2 för olika former av resistensutveckling.

Användningsområden

De kvartära ammoniumföreningarna BAC (C12-C16) och DDAC är godkända i BPR som biocider i desinfektionsmedel i produkttyperna 3 (för veterinärhygien), 4 (på ytor för livsmedelskontakt) och som konserveringsmedel i produkttyp 8 (träskyddsmedel). Pågående ansökningar finns för produkttyperna 1 och 2 (desinfektionsmedel) samt 6, 10, 11 och 12 (konserveringsmedel). Det finns även en pågående ansökan för MES som produkttyp 1. Det betyder att dessa ämnen får användas som biocider redan nu (i väntan på godkännande) för alla applikationer utom PT10, som gäller byggmaterial, där det krävs godkännande enligt svenska regler. Cetylpyridiniumklorid var tidigare godkänd som desinfektionsmedel i produkttyp 2 (ej avsett för användning direkt på människor).

QACs anges vara passande för och är vanligt förekommande i våtservetter och sprayer avsedda för desinfektion av ytor, särskilt inom livsmedelsbranschen. **Fel! Bokmärket är inte definierat.** Under Corona-pandemin har det exempelvis visat sig att dessa ämnen möjligen även är verksamma mot Covid-19.

Exempel på märken och produkter som innehåller QACs som verksamt substans på den svenska marknaden är:

Ytdesinfektionsspray: Inviro (0,1-0,25% BAC), Lysol (ca 0,1% BAC), BarrierTech Sanitiser (0,075% DDAC + 0,05% BAC)

Handdesinfektionsmedel: Inviro (0,1-0,25% BAC), S'nonas (0,1% BAC), Sterillium Classic Pure (0,2% MES), BarrierTech Antibakteriell Handdesinfektion (0,075% DDAC+0,05% BAC)

Våtservetter för ytor: Lysol (0,52% BAC), Dettol (0,52% BAC)

QACs ingår också som konserveringsmedel i exempelvis läkemedel:

Nässpray: Otrivin (konc okänd men troligen <0,1% med syfte som konserveringsmedel)

Ögondroppar: Zaditen (konc okänd men troligen <0,1% med syfte som konserveringsmedel)

Säkerhet och hantering

Klassificeringen för ämnen av biocidtypen kvartära ammoniumföreningar skiljer sig lite men de har

vissa parametrar gemensamt. De flesta är klassificerade som skadliga vid förtäring, irriterande eller frätande för hud och/eller ögon och mycket giftiga för vattenlevande organismer. Sammanfattningsvis betyder det att de, för att vara biocider, är relativt harmlösa då de exempelvis inte har några misstänkta CMR-egenskaper.

De beredningar som används för yt- och handdesinficerande produkter innehåller en så låg koncentration att de inte uppfyller kriterierna för klassificering som hälso- eller miljöfarliga enligt CLP. De är alltså inte heller klassificerade som farligt avfall. Trots det finns information som antyder att dessa ämnen kan orsaka hälsoproblem som hudirritation, ögonskador och allergier. Sannolikt handlar det om omständigheter där regelbunden och upprepad exponering förekommer, som exempelvis inom städ- och rengöringsyrken. Liknande situationer kan mycket väl ha uppstått för personal som regelbundet använt handdesinfektionsmedel innehållande QACs under COVID-pandemin. För vårdpersonal som dagligen exponerats för sådana virus, har sannolikt nyttan övervägt risken.

Sammanfattande rekommendation

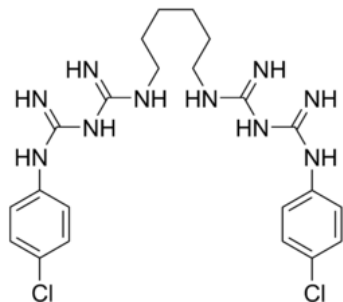
QACs är bredspektrum-biocider med bred och ospecifik verkningsmekanism och användning av dessa substanser har visat sig ge resistens mot antibiotika huvudsakligen genererad genom mekanismer för generell toleransutveckling. Liksom för andra biocider ska de inte användas slentrianmässigt, men för att stävja smittspridning av smittsamma virus och bakterier överväger sannolikt nyttan att använda produkter för hud- och ytdesinfektion. Om behov har identifierats bör baktericid nivå av QAC användas för att minska risken för resistensutveckling mot antibiotika. Försiktighetsprincipen (en av miljöbalkens allmänna hänsynsregler) ska dock alltid tillämpas; dvs man ska alltid sträva mot att använda så lite farliga produkter som möjligt.

Mer information kring definitioner och verkningsmekanismer samt referenser till innehållet i faktabladen finns i rapporten: Framtagning av faktablad för antimikrobiella ämnen i varor

Klorhexidin (CHX)

Fakta om ämnet/ämnesgruppen

Klorhexidin (CHX) är en hexametylen bisbiguanid med en klorfenol i varje ända med 55-56-1 som vanligaste CAS-nummer. Andra förekommande CAS-nummer är 18472-51-0, 111883-36-4, 1520991-69-8 och 328933-19-3. Ämnet förekommer vanligen i form av glukonatsalt i biocidprodukter.



Enligt ECHAs databas uppfyller Klorhexidin kriterierna för klassificering som, frätande vid ögonkontakt (H318) samt mycket giftig för vattenlevande organismer (både akut och på längre sikt) (H400 och H410).

CHX tillverkas i två steg från startmaterialen 1,6-hexametylendiamin, natriumdicyanamid och 4-kloranilin. Framställning av dessa kräver ytterligare en mängd reaktionssteg. 1,6-Hexametylendiamin tillverkas i tre steg från fossila råvaror via butadien (cancerogen och mutagen) i kombination med vätecyanid (dödlig vid inandning). Natriumdicyanamid framställs i sex steg från kalksten (CaCO₃) och metan, varav fyra steg kräver extremt höga temperaturer (1000-2200°C). 4-Kloranilin framställs i fyra steg från fossila råvaror via bensen (cancerogen och mutagen). Sammantaget är framställningsmetoderna riskfyllda i arbetsmiljön, mycket energikrävande och innebär användning av både fossila och ej förnyelsebara råvaror som medför landskapsingrepp vid utvinning.

Funktion och antimikrobiell effekt

CHX är en bredspektrum-biocid som är effektiv mot både olika typer av bakterier (gram-positiva och gram-negativa) och svampar. Vid lägre koncentrationer fås bakteriostatisk effekt, dvs hämrad tillväxt, och vid högre koncentrationer uppnås en baktericid effekt, dvs död. Specifik koncentrationsgräns för när den baktericida effekten inträder verkar dock vara okänd. CHX är mer snabbverkande än många andra biocider och kan oskadliggöra nästan 100% av närvarande bakterier inom 30 sekunder. Ämnet anses fungera genom att binda till fosfolipiderna i cellmembranen, vilket leder till membrandestabilisering och läckage av intracellulära små molekyler. Detta leder till celldöd. Ämnet har också visat sig binda till extracellulära proteiner på hud och slemhinnor. Detta medför en förlängd tid med antimikrobiell effekt eftersom det frigörs långsamt från dessa bindningar.

Resistensutveckling

Fram till 2004 anges att det inte rapporterats om CHX-resistenta stammar trots att ämnet använts under nästan 60 år. Orsaken till detta föreslås vara dess snabbverkande, ospecifika verkningsmekanism i kombination med att det inom vården huvudsakligen använts i baktericida koncentrationer. I nyare studier anges dock att användning kan öka risken för resistens mot vissa antibiotika. Även de vanliga mekanismerna för toleransutveckling, kopplade till minskad bindning till cellmembran och uppreglering av membranpumpar för att få ut skadliga ämnen, anses minska den antimikrobiella effekten av CHX. Se vidare i avsnitt 3.2 för olika former av resistensutveckling.

Användningsområden

CHX är inte ännu godkänt som biocid i BPR, men pågående ansökningar finns som desinfektionsmedel för produkttyperna 1 (för mänsklig hygien), 2 (produkter ej avsedda för användning direkt på människor) och 3 (för veterinärhygien). Det innebär att dessa ämnen under en övergångsperiod får användas som biocider redan nu (i väntan på godkännande).

Eftersom ämnet har visat sig binda bra till hud och slemhinnor är det vanligt förekommande som biocid i produkter för handdesinfektion och preoperativ hudtvätt, munskölj och ögondroppar. Det ingår även i medicintekniska produkter som suturer, linsvätskor, sårförband, rengöringsvätskor till katetrar samt som konserveringsmedel i kosmetiska produkter som krämer, tandkrämer och deodoranter.

I vårdhandboken inkluderas CHX-innehållande produkter bland annat i sterilrutiner och i rekommendationer inför ingrepp med stor risk för infektion.

Exempel på märken och produkter som innehåller CHX som aktiv substans på den svenska marknaden är:

Sutur: Chirasorb Plus (okänd halt)

Tandsköljmedel: SB12 (okänd halt), Hexident (0,2%), Flux PRO (0,15%)

Munhålel: GUM Paroex (0,12%), Corsodyl (1%)

Preoperationstvätt: Descutan (4%), SkinOcare (okänd halt)

Desinfektionsspray: SkinOcare (0,2%), Clorex (2%, avsedd för desinfektion av CVK)

Hud- och sårrengöringslösning: Klorhexidin Fresenius Kabi (0,05-0,5%)

Sårtvättservetter: ViTri (0,05%), AKLA (0,05%)

Säkerhet och hantering

Jämfört med flera andra biocider så är CHX mindre farligt eftersom biocider ofta är klassificerade som allergiframkallande och/eller misstänkt cancerogena. Ej återkommande/regelbunden hantering av de produkttyper som identifierats bedöms inte kunna orsaka några allvarliga konsekvenser, men trots att CHX inte är klassificerad som allergiframkallande anges i flertalet källor alternativ som kan användas vid allergi. Det tyder på att allergi ändå är relativt vanligt förekommande.

En vanlig biverkan vid användning i munhålan är bruna missfärgningar på sidan av tänderna. Det beror på dess förmåga att binda till organiskt material och detta problem kan minskas genom användning i väl rengjord och sköljd mun.

De beredningar som används för desinficerande produkter innehåller en så låg koncentration att de inte uppfyller kriterierna för klassificering som hälso- eller miljöfarliga enligt CLP och räknas alltså inte heller som farligt avfall. Sannolikt är den vanligaste produkten inom vården Klorhexidinsprit (med 0,5% CHX). Denna produkt är dock klassificerad som farligt avfall med farlighetsklass HP3 på grund av brandfarligheten som kommer från etanol. CHX som ämne är klassificerat som miljöfarligt men ingår i så liten mängd att produkten inte räknas som miljöfarlig. Om rester av Klorhexidinsprit hamnat i avloppet ska det ändå eftersköljjas med vatten. I verksamheter där CHX-lösningar används regelbundet behövs avstämning med lokalt reningsverk för att säkerställa korrekt och säker hantering av avfall. Vätservetter och produkter behandlade med CHX kan hanteras som brännbart avfall.

Sammanfattande rekommendation

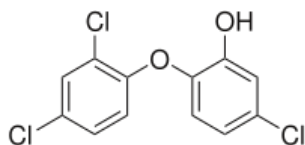
CHX är en bredspektrum-biocid med bred och ospecifik verkningsmekanism. Liksom för flera andra biocider ska ämnet inte användas slentrianmässigt på grund av dess hälso- och miljöpåverkande tillverkningsmetod och medförande risk för utveckling av antibiotikaresistens. För att minska risken för infektioner vid exempelvis större operationer, så har CHX visat sig vara användbart och nyttan överväger sannolikt risken. **Fel! Bokmärket är inte definierat. Fel! Bokmärket är inte definierat.**

Mer information kring definitioner och verkningsmekanismer samt referenser till innehållet i faktabladen finns i rapporten: Framtagning av faktablad för antimikrobiella ämnen i varor

Triklosan (TCS)

Fakta om ämnet/ämnesgruppen

Triklosan (TCS) är en klorerad difenyleter med CAS-nummer 3380-34-5.



Enligt ECHAs databas har Triklosan en harmoniserad klassificering som irriterande för hud (H315) och ögon (H319) samt mycket giftig för vattenlevande organismer (både akut och på längre sikt) (H400 och H410). Ämnet är även under utredning för hormonstörande effekter och bioackumulation.

Triklosan tillverkas i fyra steg från startmaterialen diklorbensen som nitreras och får reagera med 2,4-diklorfenol. Den bildade nitro-difenyletern reduceras och substitueras med en hydroxylgrupp. De två klorerade fenylingarna har sitt ursprung i fossilt baserad bensen (cancerogen och mutagen) som framställs i 2 eller 3 steg från olja. Även om största delen av råvarorna har fossilt ursprung, så finns det numera teknik för att producera biobaserad eten som kan användas vid bensentillverkning. Sammantaget är framställningsmetoden riskfylld i arbetsmiljön och innebär användning av fossila råvaror, dock med möjlighet till att i framtiden utgå från biobaserade råvaror.

Funktion och antimikrobiell effekt

TCS är en bredspektrum-biocid som är effektiv mot bakterier, svampar och några virus (oklart vilka). Dess huvudsakliga verkningsmekanism är att binda till ett enzym som ska transportera acylkomponenter till fettsyrsyntesen. När detta enzym är bundet till TCS kan det inte bidra som det ska till fettsyrsyntesen. Eftersom det krävs fettsyror för att mikroorganismerna ska kunna föröka sig, kommer hämning av detta enzym att leda till försvagade membran och minskad replikation. Människor saknar detta enzym och påverkas därmed inte av den här effekten. TCS är en lipofil molekyl som tas snabbt upp genom hud och slemhinnor och sägs även ha flera andra membranrelaterade effekter så som uppreglering av membranpumpar och påverkan på cell- och membranstrukturen på olika sätt i olika mikroorganismer.

Vid lägre koncentrationer har TCS en bakteriostatisk effekt, dvs tillväxten hämmas. Vid högre koncentrationer har ämnet en baktericid effekt, dvs mikroorganismerna dör. Vid vilken koncentration som gränsen mellan bakteriostatisk och baktericid effekt går verkar inte vara känt.

Resistensutveckling

TCS anses i flera typer av bakterier orsaka korsresistens med antibiotika. I några av dessa fall handlar det om mutationer i genuttrycket för det specifika transportprotein som ska hämmas. Det vill säga en förvärvad resistens och inte bara en toleransutveckling. I andra organismer kan användning leda till toleransutveckling genom uppreglering av membranpumpar. Se vidare i avsnitt 3.2 för olika former av resistensutveckling.

Användningsområde

TCS har varit vanligt förekommande som biocid i biocidprodukter som antibakteriell tvål och rengöringsmedel och i varor som skärbrädor, textilier och tangentbord samt som konserveringsmedel i kosmetiska produkter som tandkräm, deodoranter och smink. Nu får ämnet inte längre (sedan 2016) användas som biocid enligt BPR i produkttyperna 1 (för mänsklig hygien), 2 (produkter ej avsedda för användning direkt på människor), och inte som konserveringsmedel i produkttyperna 7 (i ytbeläggningar) och 9 (i fibrer, läder, polymerer) och det finns inga pågående ansökningar för några andra produkttyper. TCS får dock fortsatt användas i medicintekniska produkter och som konserveringsmedel i kosmetiska produkter som exempelvis tandkräm, tvål och munvatten i mängder på 0,2-0,5%. I kosmetiska produkter verkar det dock inte förekomma i särskilt stor utsträckning längre.

I medicintekniska produkter förekommer TCS huvudsakligen i suturer. Studier har visat att användningen av TCS-behandlade suturer ger en viss minskning av antalet operationssärsinfektioner (SSI) och WHO rekommenderar en behovsbaserad användning av sådana suturer. Detta baseras på mätlig

beviskvalitet från de genomförda studierna.

Exempel på märken och produkter som innehåller TCS som aktiv substans på den svenska marknaden är:

Suturer: Ethicon Vicryl Plus (okänd halt), Monocryl Plus (okänd halt), PDS Plus (okänd halt)

Säkerhet och hantering

TCS ansågs länge vara en biocid med en bra säkerhetsprofil och användes därför i många produkter avsedda för personlig hygien. Med tiden visade det sig att det inte alls var lika säkert i miljön som för människor och ämnet har även visat sig vara bioackumulerande. Nyttan med TCSs måttliga biocideffekt anses i de flesta sammanhang inte överväga miljöriskerna.

Vid exponering av solljus kan TCS dessutom genomgå en intramolekylär ringslutningsreaktion som ger en dioxinstruktur. I närvaro av kloridjoner (som exempelvis i havsvatten) kan TCS även klorineras ytterligare och därigenom också ge flera olika varianter av dioxiner. Polyklorerade dibensodioxiner (PCDD) är väldigt stabila ämnen och vid utsläpp i miljön är de därmed väldigt långlivade. De är därför upptagna i POPs-förordningen där de omfattas av bestämmelserna om avfallshantering.

Den mängd TCS som ingår i suturer anges inte, men suturerna är ju avsedda att lösas upp och TCS kommer då att absorberas och tas om hand av kroppens egna utrensningmekanismer. De rester som hamnar i miljön borde därför vara nedbrutna till ofarliga komponenter. Oanvända suturer ska inte slängas tillsammans med vanligt brännbart avfall utan ska hanteras som riskavfall.

Sammanfattande rekommendation




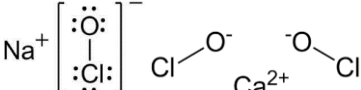
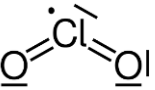
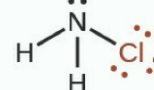
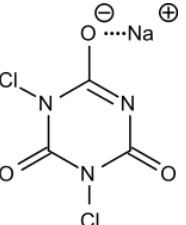
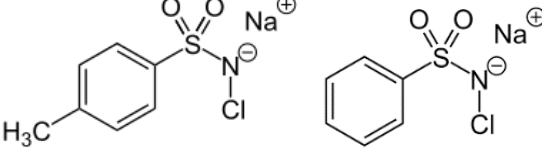
Baserat på kombinationen av europeiska lagkrav och nationella rekommendationer ska TCS helst inte användas. Suturer behandlade med TCS har dock i studier visat sig ha en viss positiv effekt när det gäller att minska uppkomsten av operationssårsinfektioner (SSI). I vissa fall kan det vara motiverat att använda TCS-suturer men det behöver avgöras från fall till fall (exempelvis kan det vara lämpligt vid operationer i munhålan samt operationer av äldre och andra med mindre väl fungerande immunförsvar) och de ska inte användas som standard.

Mer information kring definitioner och verkningsmekanismer samt referenser till innehållet i faktabladen finns i rapporten: Framtagning av faktablad för antimikrobiella ämnen i varor

Klor

Fakta om ämnet/ämnesgruppen

Klor förekommer i flera olika former som till viss del kan övergå till varandra i varierande utsträckning beroende på de fysikaliska parametrar som råder. De flesta klorbaserade biocider som är godkända idag avger klor och någon biocid-aktiv form genereras *in situ*. De ämnen som ingår som verksamma substanser i antimikrobiella produkter kan ha följande strukturer:

1	 Saltsyra CASnr: 7647-01-0	2	 Klor CASnr: 7782-50-5	3	 Hypoklorsyra CASnr: 7790-92-3
	H314 (om >25%) H315/319 (om 10-25%) H335 (om >10%)		H270, H315, H319, H331, H335, H400		Ej klassificerad
4	 Natrium- / Calcium-hypoklorit CASnr: 7681-92-3 / 7778-54-3	5	 Klordioxid CASnr: 10049-04-0	6	 Monokloramin CASnr: 10599-90-3
	H314, H318, H400 (M=10), H410		H270 (om gas), H301, H314 (om >5%), H335 (om >3%), H400		H290, H314, H335, H372, H412
7	 Natriumdiklorisocyanurat (NaDCC) CASnr: 2893-78-9, 51580-86-0	8	 Chloramine-T / Chloramine-B CASnr: 127-65-1 / 127-52-6		
	H272, H301, H319, H335 (om >10%), H400, H410		H302, H314, H334		

Klassificeringen för dessa olika ämnen skiljer sig så mycket att det enda som kan sammanfattas är att de alla är mer eller mindre frätande. De flesta är även irriterande i luftvägarna och miljöfarliga. De respektive ämnens H-fraser anges i tabellen ovan. De H-fraser som använts översätts enligt följande:

H270 - Kan orsaka eller intensifiera brand. Oxiderande H272 - Kan intensifiera brand. Oxiderande H290 - Kan vara korrosivt för metaller H301 - Giftigt vid förtäring H302 - Skadligt vid förtäring H314 - Orsakar allvarliga frätskador på hud och ögon H315 - Irriterar huden H318 - Orsakar allvarliga ögonskador H319 - Orsakar allvarlig ögonirritation	H331 - Giftigt vid inandning H334 - Kan orsaka allergi- eller astmasymtom eller andningssvårigheter vid inandning H335 - Kan orsaka irritation i luftvägarna H372 - Orsakar organskador genom lång eller upprepad exponering H400 - Mycket giftigt för vattenlevande organismer. H410 - Mycket giftigt för vattenlevande organismer med långtidseffekter
--	---

Även framställningsmetoderna skiljer sig, men de överlappar delvis. Klor är ett centralt ämne inom kemikalieindustrin och det finns även flera alternativa framställningsmetoder för de flesta av dessa

ämnen. Nedan beskrivs de som huvudsakligen används för industriell tillverkning.

Klorgas (ämne 2) ligger sannolikt till grund för framställning av alla ämnen ovan. Industriell framställning av klorgas görs genom elektrolys av natriumklorid som isolerats från någon saltkälla. Denna process genererar både klorgas och vätgas som kombineras och ger saltsyra (ämne 1) i gasform. Gasen löses i vatten för att ge både saltsyra och hypoklorsyra (ämne 3) som vattenlösning. För att framställa natriumhypoklorit och kalciumhypoklorit (ämne 4) blandas klorgas med en vattenlösning av natrium- eller kalciumhydroxid. Klordioxid (ämne 5) framställs genom elektrolys av natriumklorid i en koncentrerad vattenlösning (obs, ej samma metod som ovan för framställning av klorgas), via hypoklorit till klorat. Natriumklorat reduceras sedan med hjälp av oxalsyra till klordioxid som är ett instabilt ämne.

Monokloramin (ämne 6) framställs genom reaktion mellan natriumhypoklorit (ämne 4) och ammoniak i en utspädd vattenlösning. Natriumdiklorisocyanurat (ämne 7) tillverkas genom reaktion mellan klorgas (ämne 2) och cyanursyra som är en lätt att framställa i en termisk reaktion (175°C) mellan ammoniak och koldioxid. För framställning av natrium tosyلكloramid (ämne 8) genereras natriumhypoklorit (ämne 4) *in situ* från klorgas (ämne 2) och natriumhydroxid. Natriumhypokloriten får reagera med toluensulfonamid som tillverkats i fyra steg från olja.

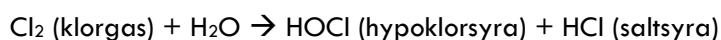
Den grundläggande råvaran till dessa klorinnehållande biocider är alltså natriumklorid vars huvudsakliga källor är havsvatten och salt från gruvor. Alltså inget problem i avseende tillgänglighet och inte av fossilt ursprung. Alla beskrivna metoder för tillverkning av ämne 1-5 är viktiga industriella processer inom kemikalieindustrin och kostnaden för framställning bedöms som låg. Ämnena 6-8 är dock beroende av fossila råvaror då både ammoniak och toluensulfonamid kommer från industriella processer i oljeindustrin. Trots fossilt ursprung är tillverkningskostnaden även för dessa ämnen relativt låg.

Funktion och antimikrobiell effekt

De olika klorämnen som är relevanta i biocidsammanhang är klor, hypoklorit, hypoklorsyra, klordioxid och saltsyra. Övriga ämnen som angivits ovan är så kallade "kloravgivande ämnen" som successivt kommer att generera någon eller några av dessa biocidaktiva klorföreningar.

De klorbaserade biociderna har en bred, ospecifik verkningsmekanism och är verksamma mot alla former av mikroorganismer. Det har hittills inte varit möjligt att förklara precis hur de olika klorämnenas biocid-aktivitet fungerar men de flesta av dessa ämnen faller under kategorin oxiderande biocider och huvuddragen i den biocida effekten är följande: Inaktivering av viktiga enzymer genom oxidation av funktionella grupper i peptiden, hämning av nukleinsyrasyntesen samt oxidativa skador på cellväggar/membran eller andra för mikroorganismen vitala komponenter. För var och en av dessa mekanismer beror effektiviteten på ämnets biotillgänglighet och reaktivitet.

Klor som hamnar i en vattenmiljö genomgår snabbt följande reaktion:



HOCl (hypoklorsyra) är den mest potenta av dessa tre klormolekyler då den lättast penetrerar membran och är mest reaktiv i oxidativa reaktioner. Cl₂, HOCl och OCl⁻ förekommer i en jämvikt som beror på både pH och temperatur. Summan av dessa tre kallas "fritt klor". I en utspädd vattenlösning vid 25°C och pH 7,5 finns nästan ingen Cl₂ medan HOCl och OCl⁻ förekommer i ungefär lika stora mängder. Begreppet "aktivt klor" refererar till mängden HOCl i lösningen och det beror på vilket pH som råder. Ju lägre pH, desto mer av HOCl (= "aktivt klor") och ju högre pH, desto mer av OCl⁻ (= "inaktivt klor"). Vid lågt pH och hög koncentration finns även en stor del Cl₂ i lösningen.

Bäst effekt får man alltså vid en hög koncentration av HOCl (bra biocideffekt och ofarligt för människors hälsa) vilket erhålls vid pH 3-6. Vid lägre pH bildas allt mer giftig klorgas och vid högre pH blir det mer av den mindre aktiva hypoklorit-jonen. Det har varit svårt att göra färdiga lösningar med hög koncentration av HOCl med lång hållbarhet, men genom att använda sig av kalciumhypoklorit har detta kunnat lösas.

Även klorgas och klordioxid verkar genom oxidativa mekanismer som förstör membran och andra cellstrukturer, men båda dessa ämnen är giftiga för människor.

Kloraminerna (ämnen 6-8) verkar genom hydrolys av klor-kvävebindningen när ämnena löses upp i

vatten, vilket genererar det verksamma ämnet hypoklorsyra (HOCl). För sådana blandningar används även begreppet "tillgängligt klor" som avser den totala mängde kloratomer i lösningen, även de som är bundna i en molekyl.

Den biocida mekanismen för saltsyra löst i vatten skiljer sig från övriga klor-baserade biocider och beror huvudsakligen på hydroxoniumjonen (H_3O^+) som bildas då HCl dissocierar i vatten.

Hydroxoniumjonen är mycket reaktiv med organiska molekyler vilket vid kontakt med biologiskt material leder till cellskador och celledöd.

Resistensutveckling

Det har hittills inte rapporterats några fall av bakteriell resistens mot hypoklorsyra (HOCl), utan ämnet används på sjukhus just till antibiotikaresistenta stammar av exempelvis MRSA. Den mekanism för resistensutveckling (tolerans) som ändå kan vara relevant för oxiderande biocider, som klorbaserade ämnen i detta avsnitt, är den inneboende mekanismen för bildande av biofilm eftersom HOCl visat sig kunna öka bildningen av just biofilm.

Användningsområde

Klor är den industriellt mest använda biociden som använts länge för desinfektion av dricksvatten. Även i Sverige används klor som desinfektionsmedel vid produktionen av dricksvatten fast i mycket små mängder. Klor tar bort eventuella smittämnen och kan i vissa fall ge vattnet en svag och kortvarig klorsmak eller lukt. I sjukhus används klorbaserade biocider i baktericida (höga) koncentrationer av aktivt klor på 0,1-1% för att förebygga utbrott av sjukhusinfektioner. Lägre koncentrationer (0,05%) kan användas till handdesinfektion.

Lösningar av hypoklorsyra/hypoklorit med lägre pH är effektivare än de vid högre pH. Om pH behöver hållas över sju har klordioxid bättre effekt. Klordioxid sägs också ha bättre effekt mot biofilm.

Kloraminer används ofta till desinfektion av poolvatten och är de ämnen som resulterar i "pool-lukten". NaDCC används också ofta till olika former av vattenrengöring där det är fördelaktigt med slow-release av det aktiva ämnet hypoklorsyra.

Exempel på märken och produkter som innehåller klorbaserade biocider som verksamma substans på den svenska marknaden är:

Rengöringsmedel: Klorin (koncentrat, 3-5% NaOCl), späds ca 10 gånger till 0,3-0,5%

Ytdesinfektion: LifeClean (0,02 % klordioxid)

Pooldesinfektion: Hypoklorit flytande (12%)

Säkerhet och hantering

Alla dessa ämnen utom hypoklorsyra är frätande och miljöfarliga vid höga koncentrationer. Det är därför viktigt att följa råd avseende säker hantering som anges i säkerhetsdatablad. Vid hantering av baktericida koncentrationer ska exempelvis handskar användas. Som en följd av de verksamma ämnens klassificering ska även använda eller rester av brukslösningar hanteras enligt instruktioner i säkerhetsdatablad.

Sammanfattande rekommendation

Många rekommendationer strävar mot att använda klorfria alternativ för desinfektion. Baserat på hälso- och miljöriskerna förknippade med giftig klorgas är det en rimlig ambition. Dock genererar de flesta klorbaserade biocider det aktiva ämnet hypoklorsyra som är oklassificerat enligt CLP. De enkla klorbaserade ämnena är också billiga och kan tillverkas från icke fossila råvaror, vilket är fördelaktigt. Det finns alltså både för- och nackdelar med dessa produkter och huruvida de ska användas får avgöras från fall till fall.

Mer information kring definitioner och verkningsmekanismer samt referenser till innehållet i faktabladen finns i rapporten: Framtagning av faktablad för antimikrobiella ämnen i varor

Ytskikt av silver/guld/palladium – Bactiguard®

Fakta om ämnet/ämnesgruppen

Bactiguards medicintekniska produkter utgörs av katetrar och implantat av olika slag som belagts med ett ytskikt vars syfte är att motverka bakterietillväxt på produkterna under användning. Tanken är att hindra bakterierna från att fästa på materialet och därigenom förhindra att de bildar en så kallad biofilm. I en sådan biofilm är bakterierna mindre exponerade för patientens eget immunförsvar och mot eventuell använd antibiotika, och kan därför lättare föröka sig och öka risken för infektion.

Beläggningen består av ett mycket tunt ytskikt av guld, silver och palladium som är väl förankrat på ytan på produkterna. I en artikel görs en jämförelse med innehållet i mobiltelefoner och de totalt 23 µg metall som ingår i beläggningen på en central venkateter jämförs med en mobiltelefon som innehåller totalt 283 mg av samma metaller. Eftersom använd utrustning sorteras som brännbart avfall föreslår författarna i samma artikel att metallerna borde kunna återvinnas från askan trots att halterna är väldigt låga.

Guld är ett av fyra så kallade konfliktmineraler. Dessa mineral utvinns till viss del i konflikttrabbade områden. Problemen är att pengar från utvinningen används av lokala krigsherrar och grupperingar för att finansiera väpnade konflikter och det förekommer också att utvinningen sker under fruktansvärda förhållanden för människor i områdena.

De små mängder silver och palladium som finns i Bactiguards produkter bedöms inte utgöra några specifika problem. Silver kan skada känsliga organismer i bottensediment och palladium har visats vara toxiskt mot vissa vattenväxter men eftersom produkterna innehåller förhållandevis mycket små mängder av dessa metaller och att askan efter förbränning tas om hand korrekt bedöms dessa inte nå känsliga organismer i sjöar och vattendrag. Däremot går det inte att bortse från de miljö- och hälsoproblem som kan uppkomma i samband med brytning av alla metaller.

Funktion och antimikrobiell effekt

Bactiguards funktion, som den beskrivs av tillverkaren, är baserat på ett mycket tunt ytskikt bestående av guld, silver och palladium som är förankrat på produkterna. Även om de tre metallerna räknas som ädelmetaller har de lite olika elektropotential. Vid kontakt med vätska skapar dessa därför en galvanisk cell som genererar en elektrisk spänning som i sin tur hindrar bakterier från att fästa på materialet och därmed också hindrar att det bildas en biofilm.

Någon vetenskapligt baserad beskrivning av mekanismen har inte hittats, men den förefaller rimlig. Resultat från specifika studier av funktionen hos de olika produkttyperna som hittills har publicerats framgår i avsnittet Användningsområde nedan.

Resistensutveckling

Den mikroström som genereras och hindrar bakteriepåväxt är en fysikalisk effekt och sannolikheten för att bakterier skulle utveckla resistens är förmodligen negligierbar. Kliniska studier visar att metallagret är beständigt, Fel! Bokmärket är inte definierat. vilket talar för att det inte avges toxiska metalljoner som skulle kunna ha en signifikant kemisk antimikrobiell verkan. **Fel! Bokmärket är inte definierat. Fel! Bokmärket är inte definierat.**

Användningsområden

Bactiguard marknadsför olika produkter för tillfällig men förhållandevis långvarig användning i kroppen samt implantat för permanent användning.

Urinkatetrar: Bactiguard-belagda kvarliggande urinkatetrar. I en publicerad studie med ca 1000 patienter (750 i testgruppen, 250 i kontrollgruppen) minskade symptomatiska urinvägsinfektioner med 69% (användning över 48h) i testgruppen jämfört med kontrollgruppen.

Centrala venkatetrar: En pilotstudie visade ingen uppenbar skillnad i kolonisation på Bactiguard-belagda katetrar jämfört med standardkatetrar. Även om vissa av resultaten var lovande är studien för liten för att dra några slutsatser om produktens effektivitet när det gäller att motverka infektioner. Fel! Bokmärket är inte definierat.

Endotrakeala intubationsrör: Interna *in vitro*-studier från Bactiguard visar att ytbelagningen minskar bakteriers vidhäftning på materialet (ej publicerat). I kliniska studier har Bactiguard-belagda endotrakealtuber jämförts med standardprodukter och resultaten visar, att i jämförelse med icke-belagd PVC, minskade silicon- och Bactiguard-beläggning bildandet av biofilm med ungefär samma nivå. Även risken för ventilator-inducerad luftvägsinflammation ser ut att minska, men studierna är små och det behövs mer data för att kunna dra några säkra slutsatser om Bactiguards fördelar.

Säkerhet och hantering

Inga biverkningar har kunnat relateras till Bactiguards produkter. Studier bekräftar att Bactiguards ytskikt är beständigt och säkert för patienter. Mängden guld, silver och palladium i patienternas blod efter användning av en belagd venkateter låg långt under gränsvärdena för tillåten daglig exponering (PDE, Permitted Daily Exposure, ICHQ3D(R2)) vid kronisk användning och långt under gränsvärden för vad som i artikeln uppges behövas för att utveckla mikrobiell resistens. Ädelmetallnivåerna på katetrarna i blod efter användning visade att ytskiktet är hållbart under hela användningstiden. **Fel! Bokmärket är inte definierat.**

Metallinnehållet i belagningen på dessa produkter är mycket litet i förhållande till innehållet i bland annat elektronisk utrustning. Eftersom använd utrustning sorteras som brännbart avfall skulle metallerna teoretiskt kunna återvinnas från askan trots att halterna är väldigt låga, men om detta är praktiskt möjligt och kostnadsmässigt försvarbart är inte utrett.

Bactiguard marknadsför även ett strukturerat program som innehåller hygienrutiner och riktlinjer för val av produkt för olika ändamål.

Inga speciella hanteringsrutiner med avseende på arbetsmiljö- eller miljörisker behövs. Förbrukade produkter ska sorteras som brännbart avfall enligt normala rutiner inom sjukvården.

Sammanfattande rekommendation

Ytbelagningen Bactiguard förefaller vara säker och inte medföra några risker för hälsan hos patienter och personal. Slutsatsen är baserat på information från Bactiguard och från studier publicerade tillsammans med forskare från sjukvårdsinrättningar och forskningsinstitut. Även risken för effekter på miljön bedöms vara minimal vid och efter användning av Bactiguard-belagda produkter. Däremot kan det innebära stora risker för människor och miljö i samband med brytning av metallerna, en fråga som ska beaktas i samband med tillverkningen. I den mån man kan använda återvunnet material kan dessa risker minimeras.

Den användning som hittills visats vara motiverad är urinkatetrar för användning över 48 timmar. I övrigt finns ännu för få och små studier för att dra några generella slutsatser om produkternas fördelar. **Fel! Bokmärket är inte definierat.** Bactiguards funktion betraktas som fysikalisk och kräver då inte godkännande enligt kraven i biocidförordningen (EU) nr 528/2012. Fysikaliska mekanismer förmodas inte heller medföra risk för resistensutveckling.

Mer information kring definitioner och verkningsmekanismer samt referenser till innehållet i faktabladen finns i rapporten: Framtagning av faktablad för antimikrobiella ämnen i varor

Silver och silverföreningar

Fakta om ämnet/ämnesgruppen

Silver är ett grundämne med CAS-nummer 7440-22-4. Som metall har den ingen direkt påverkan på hälsa och miljö, men betraktas som miljöskadlig enligt många REACH-registreringar i ECHAs databas, förmodligen på grund av att silver i fuktig miljö släpper ifrån sig silverjoner som är den verksamma delen av antimikrobiella produkter som bygger på silverföreningar. Silverföreningars eventuella hormonstörande egenskaper är under utredning.

Antimikrobiella egenskaper hos silverjoner och kolloidalt silver har varit kända sedan medeltiden, och det vanligaste av dessa ämnen, silvernitrat (lapis) (CAS-nummer 7761-88-8) har traditionellt använts för sårbehandling. Silvernitrat har en harmoniserad klassificering och förutom att vara miljöskadlig (H400, H410) är nitraten även oxiderande (H272) och frätande på hud och ögon (H314). Silverkloridlösning som bland annat används för dentalt bruk har ingen harmoniserad klassificering, men betraktas av flera tillverkare som skadlig för vattenlevande organismer (H400, H410).

Silverprodukter innehåller ofta silver i form av nanomaterial, vilket inkluderar nanopartiklar av silvermetall, stabiliserade silversalter, silver-dendrimer, polymer- och metalloxidkomposit, silverimpregnerade zeoliter (aluminiumsilikater) och material baserat på aktivt kol.

Vid sökning framkommer inga specifika problem vid brytning av silver, men det går inte att bortse från de miljö- och hälsoproblem som kan uppkomma i samband med all brytning av metaller.

Funktion och antimikrobiell effekt

Silverjoner har ett brett spektrum och slår mot bakterier, svamp och virus. I metallisk form har silver inte någon direkt baktericid eller bakteriostatisk effekt, men vid kontakt med vätskor såsom sårvätska frigörs reaktiva joner. Dessa joner kan sedan verka antibakteriellt genom att skada cellmembranen, störa cellens energiproduktion, förhindra celledelningen och binda till proteiner som därmed blir inaktiva. Det finns även indikationer på att silverjoner binds till olika strukturer i cellväggen och till DNA och skadar dessa. Fel! Bokmärket är inte definierat.

Silver i nanoform tros verka genom samma mekanism som silver i andra former; det vill säga genom att silverjoner frigörs från materialet. I och med att nanosilver har större partikelarea och kan upplösas och avge silverjoner så antas silver i nanoform vara mer toxiskt och därmed mer effektivt som antimikrobiellt ämne än andra former av silver.

Tillsammans med andra ädelmetaller fungerar silver som i Bactiguards produkter, där effekten bygger på att metallerna bildar ett galvaniskt element som hindrar bakterietillväxt. Enligt tillverkaren avges inga toxiska mängder joner från dessa material utan mekanismen är fysikalisk snarare än toxisk.

Resistensutveckling

Resultat från ett avhandlingsarbete från Uppsala universitet tyder på att silver kan bidra direkt och indirekt till antibiotikaresistens. Resultaten från forskningen visar att exponering för silverjoner kan orsaka silverresistens, minska bakteriers mottaglighet för beta-laktamer och selektera för bakterier som är resistenta mot även andra typer av kliniskt viktiga antibiotika (karbapenemer och piperacillin/tazobaktam). Konstant exponering av bakterier för låga koncentrationer av silverjoner kan alltså inte bara orsaka silverresistens utan kan också leda till kors- eller samresistens mot antibiotika.

En viktig genetisk markör för silverresistens är de *sil*-gener som ingår i ett kluster av gener som kodar för bland annat en silverpump. Denna typ av pump är generell för utpumpning av alla typer av toxiska ämnen som bakterier har behövt skydda sig emot under evolutionens gång. Förekomsten av silverresistens hos bakterier och *sil*-genernas betydelse för denna resistens är sparsamt undersökta och vilar mest på fallrapporter. Fel! Bokmärket är inte definierat. Nyligen publicerade data indikerar dock att silverresistens är utbredd bland vissa bakterier med *sil*-operonet, men att även andra operon som *cus*, kan bidra till motsvarande effekt. Både nanopartiklar av silver och silverjoner har visats underlätta överföring av plasmidburna antibiotikaresistensgener mellan bakteriesläkten redan vid miljörelevanta och subletala koncentrationer.

Användningsområde

Både silverniträt och silverklorid är under utvärdering enligt Biocidförordningen (BPR) tillsammans med många andra silverföreningar, för användning i bland annat produkttyperna 1 (desinfektionsmedel för mänsklig hygien), 2 (på produkter ej avsedda för användning direkt på människor) och 4 (på ytor för livsmedelskontakt). Hittills har flera olika silverföreningar fått avslag på sina ansökningar, bland annat på grund av att tillverkaren inte har visat att produkterna har tillräckligt god effekt medan andra inte är godkända eftersom de inte längre stöds av någon tillverkare.

I läkemedel och medicintekniska produkter såsom exempelvis sårslavor och förbandsmaterial används silver i jonform, vilket uppges döda mikroorganismer och även virus. Några sårförband som innehåller silver i jonform finns på den svenska marknaden. I produktblad och presentationer från leverantörer och tillverkare uppges att förbanden minskar besvären hos patienter och snabbar på läkningen av annars svårårläta sår.

Silver (som avges i jonform i fuktig miljö) finns även i andra medicintekniska produkter, till exempel centrala venkatetrar (CVK), endotrakealrör och urinkatetrar för att förhindra nosokomiala infektioner (sjukhusförvärvade infektioner). En beläggning av klorhexidin-silversulfadiazin på ut- och insidan av CVK minskade inte CVK-relaterade infektioner enligt en utvärdering gjord av Metodrådet Region Gotland.

Silver används i produktgrupper som till exempel kläder, kylskåp, tangentbord och städ- och köksartiklar för att skydda användaren från oönskad tillväxt av bakterier, virus och svamp, och därmed mot smittorisk och dålig lukt även om varken data om antimikrobiell effekt eller tillräckliga riskbedömningar finns tillgängliga.

Under vissa förutsättningar kan kolloidalt silver säljas som desinfektionsmedel tills ämnet är utvärderat enligt biocidförordningen. Det är dock inte tillåtet att sälja produkten som ett desinfektionsmedel och påstå att produkten kan användas för att förebygga eller bota sjukdomar eller symptom.

Exempel på märken och produkter som innehåller silverföreningar som verksamt ämne på den svenska marknaden är: **Antimikrobiella förband:** AQUACEL® Ag+ förband och AQUACEL® Ag Surgical, Mepilex Ag skumförband^{Fel!} Bokmärket är inte definierat.

Säkerhet och hantering

Silverjoner är mycket toxiska mot mikroorganismer, men det finns i allmänhet ingen stark hämmande effekt av silverjoner på den mikrobiella verksamheten i avloppsreningsverk på grund av att det sker en snabb komplexbildning och adsorption till annat material, vilket minskar biotillgängligheten så länge det är bundet. Fria silverjoner däremot dödar känsliga vattenväxter, ryggradslösa djur och fiskar vid vattenkoncentrationer på 1-5 µg/liter. Även allvarliga effekter på utvecklingen av öring vid koncentrationer så låga som 0,17 µg/liter har rapporterats och på fytoplanktonarters sammansättning och förökning vid 0,3-0,6 µg/liter. Tester visar att silver som används i textilier i syfte att hindra bakterietillväxt och luktproblem, tvättas ur till stor del och efter 10 tvättar återstår 30-90% i plagget. Resten följer med avloppsvattnet till reningsverket och därefter ut i kretsloppet. I kretsloppet kan silver på sikt utgöra ett stort hot mot det så rika och viktiga livet på sjö- och havsbotten.

De produkter som innehåller silverjoner som verksam substans och som används i Sverige idag utgör ingen större risk för personal som kommer i kontakt med dem beroende på att koncentrationen är låg eller att silverjoner inte frigörs i tillräcklig omfattning vid beröring. Förbrukade produkter ska sorteras som brännbart avfall enligt normala rutiner inom sjukvården.

Sammanfattande rekommendation

Antimikrobiella produkter bygger på silverjoners toxicitet, oavsett vilken form silvret har i produkten från början. Antimikrobiella produkter med silverjoner som aktiv substans är motiverade i vissa sammanhang som till exempel svårårläta sår. Generell användning av silverjoner och användning av silverbehandlade produkter som till exempel textilier, elektronisk utrustning och vitvaror kan däremot inte rekommenderas då risken för silverresistens och korsresistens med antibiotika är stor, liksom risken för läckage till känsliga vattenmiljöer.

Mer information kring definitioner och verkningsmekanismer samt referenser till innehållet i faktabladen finns i rapporten: Framtagning av faktablad för antimikrobiella ämnen i varor

Metaller

Fakta om ämnet/ämnesgruppen

Då antalet produkter som bygger på olika metaller toxicitet på den svenska marknaden är högst begränsad (förutom silver och silverföreningar) sammanfattas här den information som finns inom området för några relevanta metaller och dess föreningar:

Toxiska metaller som kvicksilver, arsenik och bly är giftiga för de flesta livsformer i högre doser och har därför använts flitigt för att skydda mot bakterier och andra organismer i olika sammanhang. Anledningen till att toxiska metaller är så giftiga för bakterier är främst på grund av deras förmåga att störa eller inaktivera proteiner genom att reagera med sulfhydrylgrupperna i cysteinrester.

Koppar är ett undantag; det är främst giftigt eftersom det stör järnsvavelklustren på det aktiva stället för vissa essentiella metallproteiner, såsom enzymer i biosyntesvägen för grenade aminosyror. Kopparjonerna reagerar med järn-svavelklustren, ersätter järnatomerna och förstör den enzymatiska funktionen.

Vismut är en tung (dvs hög densitet) metall som kan förekomma i naturen i ren form. Vismut utvinns framför allt som biprodukt vid produktion av metaller som exempelvis bly, koppar, tenn, molybden och volfram. Som ämne är vismut inte klassificerat som hälso- eller miljöfarligt. Trots att den betraktas som ogiftig så förefaller vismut orsaka samma typ av toxisk problematik som silver i miljön, om än vid högre doser, trots att vismut anses vara "ogiftig".

Resistensutveckling

Toxiska metalljoner betraktas generellt som en grupp ämnen som kan orsaka antibiotikaresistens. Bakterier kan bli resistenta mot metaller precis som mot antibiotika, och dessa resistenser är ofta tätt sammankopplade. Den vanligaste resistensmekanismen är efflux, och gener som ger resistens mot många metalljoner såsom kvicksilver, koppar, arsenik, zink, nickel, bly, kadmium och silver, har upptäckts. Många av dessa finns på mobila genetiska element som plasmider och olika gener som ger resistens mot olika giftiga ämnen sitter ofta tätt intill varandra som multiresistens-kassetter i bakteriernas DNA. Detta innebär att om man utsätter bakterier för toxiska metaller så selekterar man ofta även för bakterier med antibiotikaresistens, och vice versa.

Användningsområden

Koppar i olika former har använts för sina antimikrobiella egenskaper i flera tusen år. Användningsområdena har till exempel varit för att upprätthålla god hälsa, sterilisera dricksvatten och för att desinficera sår. Koppar är godkänt som biocid i desinfektionsmedel som inte är avsett att komma i direkt kontakt med huden (produkttyp 2) men inga sådana produkter har kunnat identifieras på den svenska marknaden. Koppar-silver-jonisering har föreslagits som en effektiv metod mot *Legionella* men även om testdata visar god effekt på bakterierna i försök så har inga godtagbara studier publicerats som visar en minskad risk för infektioner i realiteten. Undersökningsresultat visar att kopparlegeringar som har antibakteriella egenskaper kan användas på platser som utsätts för människors beröring eller kontakt med livsmedel och kan bidra till att minska risken för överföring av patogena bakterier och virus. Framför allt dörrhandtag, möbelknoppar och ledstänger har föreslagits som produkter lämpliga att tillverka av till exempel koppar på grund av dess antimikrobiella egenskaper.

I USA godkände Environmental Protection Agency (EPA) koppar i mars 2008 som ett antibakteriellt medel som bekämpar bakterier som orsakar potentiellt dödliga infektioner. Som en effekt av de undersökningar som genomförts i stor skala i USA kunde 275 kopparlegeringar märkas som "antibakteriella material" i USA. Koppar och dess legeringar är de första fasta materialen som har fått sådan status. Hittills har registret över sanitära och desinficerande medel endast omfattat flytande ämnen (sprayer och aerosoler).

Handkräm för mycket torra och irriterade händer med kopparsulfat och zinksulfat uppges minska risken för sekundärinfektion.

Kvicksilverföreningar är generellt förbjudna, men får i särskilda fall ingå som konserveringsmedel i kosmetiska produkter (vissa ögonprodukter, utan närmare precisering) enligt Kosmetikaförordningen

(EU 1223/2009). Inga sådana produkter finns dock på den svenska marknaden. Kvicksilver ingår även i tiomersal som är en kemisk förening med summaformeln $C_9H_9HgNaO_2S$. Ämnet används som konserveringsmedel i vissa vaccin, men numer finns tiomersal endast i ett fåtal kvarvarande vaccin för människa och för tillfället tillhandahålls dessa inte i Sverige.

Vismuthaltiga föreningar används i läkemedel mot diarré, bakteriellt orsakade magsår, ögoninfektioner och sårvård. Vissa vismutföreningar används även i djurfoder. Inga nu använda produkter har kunnat identifierats på den svenska marknaden.

Sammanfattande rekommendation

Bakterier kan utveckla resistens mot metaller på samma sätt som mot antibiotika, och dessa resistenser är ofta tätt sammankopplade; olika gener som ger resistens mot olika giftiga ämnen sitter ofta tätt intill varandra i bakteriernas DNA. Detta innebär att om man utsätter bakterier för toxiska metaller så selekterar man ofta även för bakterier med antibiotikaresistens. Antalet produkter som bygger på toxiciteten hos andra metaller än silver- och silverföreningar på den svenska marknaden är begränsad så den sammanfattande rekommendationen är att noga värdera behovet av eventuella nya produkter som kommer på marknaden.

Mer information kring definitioner och verkningsmekanismer samt referenser till innehållet i faktabladen finns i rapporten: Framtagning av faktablad för antimikrobiella ämnen i varor

