



Bundesverband
„Das frühgeborene Kind“ e.V.

Stellungnahme des wissenschaftlichen Beirates des Bundesverbandes „Das frühgeborene Kind“ e.V. über die Belastung mit Weichmachern durch Medizinprodukte bei Früh- und Neugeborenen

Dr. med. D. Grimm, Prof. Dr. med. O. Linderkamp

Abteilung für Neonatologie, Universitätskinderklinik Heidelberg, INF 153,
Heidelberg

Seit einiger Zeit gibt es einen heftigen Diskurs über sogenannte Weichmacher als „Gift am Krankenbett“ in Medizinprodukten. Man sollte aber vor solch emotionaler Berichterstattung erst eine sachliche Beobachtung der wissenschaftlichen Literatur zu diesem Thema durchführen, um so eine seriöse Risikokalkulation zu ermöglichen. Im folgenden beleuchten wir die Gefährdung für Früh- und Neugeborene durch Weichmacher in Medizinprodukten unter Zuhilfenahme der Primärliteratur und der Bewertungen des wissenschaftlichen Komitees von Medizinprodukten und medizinischen Geräten der Europäischen Union(1), der U.S Food and Drug Administration (FDA) (2), sowie des U.S. Department of Health and Human Services (3,4). Informationen von Gruppen wie dem Bund für Umwelt und Naturschutz, CleanMed Europe, health care without harm, oder der Kunststoffindustrie wurden bewusst nicht verwendet.

Polyvinylchlorid (PVC) ist ein preiswerter Kunststoff, welcher in der Industrie, in medizinischen Produkten und in häuslichen Produkten eine breite Anwendung findet. Ohne die Zugabe von Weichmachern wäre PVC jedoch ein durchsichtiger und spröder Werkstoff. Erst durch die Zugabe von diesen Weichmachern, am häufigsten Substanzen aus der chemischen Gruppe der Phthalatester, erhält PVC die gewünschte Flexibilität und Geschmeidigkeit. Allen Weichmacher ist es zu eigen, dass sie nicht kovalent in dem Polymer gebunden werden, sondern den Kunststoffharz physikalisch penetrieren und die Interaktion der polaren Gruppen des Polymeres untereinander abschwächen. Dies hat dann die gewünschte Flexibilität zu Folge. Aufgrund des Wirkmechanismus der Weichmacher ist es jedoch nachzuvollziehen, dass sie aus dem PVC-Harz ebenfalls wieder herausdiffundieren können, und so in den Körper des Patienten gelangen. Der einzige in medizinischen Produkten wie Blutbeutel, endotracheale Tuben, nasogastrale Sonden, extracorporale Membranbeatmungssets (ECMO), parenterale Ernährungsbeutel, Urinkatheter, Absaugkatheter, Spritzen, kardiopulmonale Bypassschläuche, intravenösen oder – arteriellen Kanülen sowie Infusionssets oder –Verbindungen verwendete Weichmacher ist Di (2-ethylhexyl)Phthalat (DEHP).

Für eine Risikoeinschätzung über die DEHP-Belastung sind folgende grundlegenden Überlegungen notwendig:

1. Wie hoch ist die enterale bzw. pulmonale Resorption.
2. Wie wird DEHP im Körper metabolisiert, und gibt es hier altersbedingte Unterschiede bei Früh- und Neugeborenen.
3. Wie und mit welcher Halbwertszeit werden DEHP und seine Metaboliten eliminiert.
4. Wieviel DEHP diffundiert, abhängig von der Art der und Dauer der Behandlung, aus den Kunststoffen in den Patienten.
5. Wie hoch ist die Konzentration von DEHP und die seiner Metaboliten im Blut des Patienten und wie verteilen sich die Stoffe.
6. Was für toxische Effekte (kurzzeitige wie auch langzeitige) hat es auf spezifische Organfunktionen bei kurzer oder langer Einwirkzeit.
7. Wie hoch muß die Einnahme sein, um diese toxischen Effekte hervorzurufen, bzw. bis zu welcher Grenze gibt es keine toxischen Effekte.
8. Falls für Menschen keine gesicherten Daten vorliegen, sondern vor allem für Tiere, wie sieht es mit Speziespezifität aus und damit mit der Aussagekraft für den Menschen.

Punkt 1: Messungen der DEHP Metaboliten im Urin zeigen, das DEHP vermutlich zu 15-31% im Intestinaltrakt aufgenommen wird (Schmid und Schlatter 1985, 4). Tierversuche zeigen, dass DEHP durch im Intestinaltrakt vorhandene Esterase in zwei seiner Metabolite, mono(2-ethylhexyl) Phthalat (MEHP) und 2-ethylhexyl, gespalten wird, die zusammen mit einem geringen Prozentsatz von DEHP resorbiert werden. Bei Früh- und Neugeborenen ist die Aktivität der intestinalen Esterase noch deutlich vermindert, so daß hier ein gewisser protektiver Effekt vorliegen könnte (Shea et al., 2003; 4). Über die pulmonale Resorption liegen keine wissenschaftlichen Daten vor, aber eine Untersuchung von Roth et al. von 1988 konnte im Urin und Lungengewebe von Neugeborenen nach Beatmung DEHP nachweisen. Deshalb kann man von einer gewissen Absorption im respiratorischen Gewebes ausgehen (4).

Punkt 2: Wie unter Punkt 1 beschrieben, wird DEHP durch Esterasen in MEHP und 2-ethylhexyl metabolisiert. Diese Esterasen sind in zahlreichen Körpergeweben vorhanden, ihre größte Konzentration liegen im gastrointestinalen Trakt und im Pankreas. Die Metabolisierung von MEHP erfolgt dann durch weitere Oxidation mit der Bildung von mehr als 30 Metaboliten, von denen einige für die Ausscheidung mit Glucuronsäure konjugiert werden. Für die Metabolisierung sind also die hepatischen Enzymsysteme der Phase 1 Konjugation wie auch der Phase 2 Konjugation wichtig. Bei Früh- und Neugeborenen liegt ein bedeutsamer Unterschied dieser Systeme vor (4). Die meisten Cytochrome für die Oxidation in der Leber sind noch deutlich weniger aktiv als bei Erwachsenen. Während das fetal protektive CYP3A7 eine höhere Aktivität als beim Erwachsenen hat, zeigen die anderen Isoformen der P-450 Cytochrome und die

Glucuronyltransferase eine stark verminderte Aktivität (Kearns et al., 2003). Die Glucuronyltransferaseaktivität ist bei Neugeborenen und speziell bei Frühgeborenen nur gering vorhanden. Untersuchungen über die Metabolisierung von DEHP und seinen Metaboliten bei Neonaten liegen nicht vor.

Punkt 3: Von oral aufgenommen DEHP bei erwachsenen Menschen wird ca. 65% in Form seiner Metabolite im Urin wiedergefunden. Untersuchungen über die Ausscheidung im Stuhl liegen nicht vor. Tierstudien zeigen allerdings im Stuhl eine Ausscheidung der Metaboliten von DEHP, vermutlich über biliäre Exkretion von bis zu 20% der oral aufgenommen Dosis (4). Die fetale Nephrogenese beginnt mit der 9. Gestationswoche und ist mit der 33. bis 36. Gestationswoche abgeschlossen. Frühgeborene haben also per se eine geringere renale Clearance und damit einen höheren Substanzspiegel (Kearns et al, 2003; Wahl et al., 2003). Aufgrund des noch schlechten renalen Plasmaflusses ist die renale Clearance bei reifen Neugeborenen ebenfalls eingeschränkt und verbessert sich rasch innerhalb der ersten Woche. Eine Untersuchung der renalen Clearance von DEHP und seinen Metaboliten bei Früh- und Neugeborenen liegt nicht vor.

Punkt 4: Der DEHP Gehalt in PVC Produkten in der Medizin beträgt generell 20-40% des Gesamtgewichtes. Die Datenlage für die Migration von DEHP aus Medizinprodukten ist als gut anzusehen. Die Rate, mit der DEHP aus einem medizinischen Produkt migriert, ist abhängig von der Lipophilität, der Temperatur der Flüssigkeit, welche Kontakt mit Oberfläche hat, der Menge der Flüssigkeit, der Kontaktzeit und der Flussgeschwindigkeit der Flüssigkeit. Untersuchungen zeigen, dass durch Erythrozytenkonzentrate zwischen 14 und 46 µg DEHP /ml Konzentrat **und bis zu 174µg/ml (?)** freigegeben wird (2,3). Bei Thrombozytenkonzentraten sind es ca. 180-650 µg/ml, bei Blutplasma 5.5 bis 475.4 µg/ml (1, 3). Der Vergleich von Blutplasma, welches nur einen Tag lagerte (17-24 µg/ml), und Plasma, welches 30 Tage lagerte (71-109 µg/ml), zeigt die große Abhängigkeit von der Lagerungsdauer (Jensen und Jorgen, 1977) . Allgemein vergrößert sich die DEHP Konzentration mit der Lagerungsdauer von Blutprodukten und parenteralen Ernährungslösungen und der Temperatur der Lösungen. Die Migration in physiologische Kochsalzlösung oder Glukoselösung ist, vermutlich aufgrund der hohen Hydrophilität der Lösungen, deutlich geringer (45-360 µg DEHP / Liter Lösung) (3). Durch Infusion von Medikamenten in der Lösung kann diese jedoch deutlich gesteigert werden, im besonderen bei parenteraler Ernährung mit Fettzusätzen, welche bis zu 3.8 µg DEHP / ml Lösung freisetzen (Mazur et al., 1998). Durch eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) werden bis zu 4 mg DEHP / Liter /Stunde freigesetzt (3). Dies kann durch Verwendung von heparinbeschichteten Produkten deutlich vermindert werden (3). Während einer Austauschtransfusion auf einer neonatalen Intensivstation werden bis zu 22,6 mg/kg DEHP freigesetzt (Shea et al.). Über die Migration von DEHP

aus Produkten für enterale Ernährung (Spritzen und nasogastrale Sonden) liegen keine wissenschaftliche Daten vor. Die Migration von DEHP aus den endotrachealen Tuben während der Beatmung von Früh- und Neugeborenen kann bis zu 4,2 mg/Stunde betragen (1).

Punkt 5: DEHP ist eine lipophile Substanz und tendiert zur Konzentration im Fettgewebe. Toxikokinetische Untersuchungen des fiktiven Verteilungsvolumens liegen weder für erwachsene Menschen noch für Früh- und Neugeborene vor. Das Gesamtkörperwasser bei Neugeborenen ist mit 80% im Vergleich zu 60% bei Erwachsenen deutlich höher, das Körperfett dafür mit ca. 10% deutlich niedriger als bei Erwachsenen mit 20% (Keah et al., 2003). Dies wird vermutlich bei lipophilen Substanzen wie DEHP und MEHP zu einem höheren Plasmaspiegel führen.

Punkt 6: DEHP zeigt keine akute Toxizität bei oraler Aufnahme. Eine mögliche Akuttoxizität bei parenteraler Aufnahme ist die bei parenteraler Ernährung mit Fetten häufig gesehene leichte bis mittelschwere Cholestase. Diese verläuft aber selbstlimitierend und ohne chronische Folgen.

Als schwerwiegender anzusehen ist die Beobachtung der Induktion oder Promotion von Leberkarzinomen durch Peroxisomenproliferation des Leberparenchyms durch MEHP, aber nicht durch DEHP. In Ratten und Mäusen gibt es starke Anzeichen dafür, dass MEHP dies durch erhöhte Produktion von Hydrogenperoxidase, erhöhte Zellproliferation und Veränderung der Mitose/Apoptosebalanz bewirkt. Vermutlich wird hierbei durch den nukleären Rezeptor PPAR α die Genexpression entsprechender Gene aktiviert. In vitro Untersuchungen mit humanen Hepatozyten zeigten jedoch keinen Effekt von MEHP auf Zellen. Es scheint, dass der PPAR α -Rezeptor sowohl qualitativ (strukturelle Unterschiede durch z.B. Fehlen eines Exons) wie quantitativ (geringere Expression) bei Menschen deutlich geringer vorkommt als bei Nagetieren (4).

Sorge bereitet die mögliche Reproduktionstoxizität von DEHP oder seiner Metabolite. Eigens hierzu führte das U.S. Department of Health and Human Services, Center of Evaluation of Risks to Human Reproduction, im Jahr 2000 eine Untersuchung der Gefährdungslage durch (3).

Untersuchungen zeigen, dass die orale Aufnahme von DEHP zu einer testikulären Atrophie, einen Einfluss auf Leydig- und Sertolizellen, einer Desorganization der Tubuli semineferi, Ablösung der Spermatogonien von der Basalmembran und dem Fehlen von Spermatozyten führen kann (4). Diese Veränderungen wurden in Tierversuchen, vor allem in Ratten, gefunden. Man vermutet, dass hierbei der intratestikuläre Zinkgehalt eine entscheidende Bedeutung hat. Auch hier scheint MEHP die hauptsächlich toxische Substanz zu sein. Es scheint außerdem so, dass die Empfindlichkeit für MEHP bei jungen Tieren deutlich höher ist und mit steigendem Alter sinkt (4). In Untersuchungen über die Entwicklungstoxizität wurde Versuchsratten vom 3. Gestationstag bis zum 21. postpartalen Tag oral 375 bis zu 750mg/kg/Tag MEHP verabreicht. Es zeigten sich bei männlichen Ratten eine Störung der Entwicklung der

Sexualorgane, der gonadalen Differenzierung und Funktion, eine Verminderung der Testosteronkonzentration und sexuelle Verhaltensauffälligkeiten (4). Es scheint, dass DEHP kein Androgenrezeptor-Antagonist ist, sondern während der kritischen Zeit der Reproduktionsdifferenzierung als Antiandrogen den Testosteronlevel vermindert. MEHP konnte weiterhin bei weiblichen Ratten die aromatische Konversion von Testosteron zu Östradiol supprimieren.

Punkt 7: Das U.S. Department of Health and Human Service gibt einen minimalen Risiko-Level (MRL) von 0,1 mg/Kg/Tag bei einer oralen Belastung von 15 bis 356 Tagen an, betont aber, dass ein MRL nach der momentanen Datenlage für eine akute Belastung von bis zu 15 Tagen wegen der fehlenden Kenntnisse über die dosisabhängige Reproduktionstoxizität nicht angegeben werden kann. Der MRL ist durch den no-observed-adverse-effect-level (NOAEL) von 14mg/kg/Tag bei der Fertilität von Mäusen berechnet worden. Andere Studien zeigten testikuläre Auffälligkeiten schon ab einem NOAEL von 3,7 – 38 mg/kg/Tag. Für eine orale Exposition von mehr als einem Jahr wird ein MRI von 0,06 mg/kg/Tag angegeben. Interessanterweise gibt die U.S. Environmental Protection Agency eine Referenz-Dosis (RfD) von 0,02mg/kg/Tag an. Bei der Berechnung eines MRL werden sogenannte Unsicherheitsfaktoren für Speziesunterschiede, menschliche Variabilität und Altersabhängigkeit verwendet. Der orale NOAEL bei Ratten für hepatische Toxizität beträgt nach einer Untersuchung 105-109 mg/kg/Tag und für Mäuse 245–270 mg/kg/Tag (3). Der orale „lowest-observed-adverse-effect-level“ (LOAEL) für testikuläre Toxizität, welcher natürlich über dem NOAEL liegt, beträgt für Ratten ca. 40 mg/kg/Tag (3). Die gesamte parenterale Tagesdosis an DEHP kann bei einem typischen Frühgeborenen nach Loeff et al. über mehrere Wochen bis zu 20 mg /Tag betragen (Loeff et al, 2000). Dies wäre bis zu 200mal mehr als der orale MRL von 0,1 mg/kg/Tag. Hierbei muss aber berücksichtigt werden, dass durch parenterale Zufuhr von DEHP deutlich weniger MEHP in den Körper kommt als bei oraler Aufnahme. Der parenterale NOAEL liegt vermutlich bei ca. 25-92 mg/kg/Tag, der parenterale LOAEL bei 250 mg/kg/Tag. Die Aufnahme von Frühgeborenen kann also im Bereich des NOAEL, aber weit entfernt vom LOAEL von Ratten liegen (3).

Punkt 8: Die Rate der gastrointestinalen Resorption ist bei Nagetieren höher als bei Affen (4). Die Leberkarzinombildung zeigt, wie unter Punkt 6 beschrieben, deutliche Speziesunterschiede (4). Ebenfalls ist die testikuläre Toxizität sehr abhängig von der untersuchten Spezies. Aufgrund fehlender Untersuchungen am Menschen müssen deshalb die Daten von Tierversuchen mit Vorsicht interpretiert werden.

Zusammenfassung und Bewertung: Keine der wissenschaftlichen Studien untersucht die Frage, ob hohe Spitzenkonzentrationen über einige Tage, wie z.B. bei ECMO oder einer Austauschtransfusion, andere NOAELs haben als bei einer länger dauernden Belastung. Unseres Wissens liegt nur

eine Arbeit über die Langzeitfolgen durch DEHP und seine Metaboliten bei Früh- und Neugeborenen vor. Rais-Bahrami untersuchten 19 Patienten im Alter von 14-16 Jahren, die als Neugeborene einer extrakorporalen Membranoxygenierung unterzogen wurden (Rais-Bahrami et al., 2004). Es zeigte sich in keiner der untersuchten Parameter eine signifikante Auffälligkeit (Wachstum, Pubertät, Schilddrüsenfunktion, Leberfunktion, Nierenfunktion und Gonadenfunktion). Allerdings ist die Studiengruppe nur sehr klein und die Samenqualität wurde nicht untersucht. Eine Untersuchung von Duty et al. von 2003 konnte eine Dosis-Wirkungs-Beziehung von der Urinausscheidung von monobutyl Phthalat (MBP) und monobenzyl Phthalat (MBzP), nicht aber von MEHP, mit eingeschränkten Samenparametern subfertiler Männer feststellen. Für die gestationelle testikuläre Toxizität scheint aber MEHP der entscheidende Parameter zu sein (4).

Die entgeltliche Bewertung aufgrund der Datenlage fällt schwer. Es liegen zu wenige Untersuchungen beim Menschen und speziell bei Früh- und Neugeborenen vor. Eine follow-up Untersuchung zeigte keine Toxizität durch ECMO (Rais-Bahrami et al., 2004). Die wohl bei geringen Dosen mögliche Toxizität ist die testikuläre, und Früh- und Neugeborene haben vermutlich eine erhöhte Empfindlichkeit der gonadalen Entwicklung. Es ist unklar, in wie weit kurzzeitige Spitzenbelastungen toxische Langzeitwirkung haben können. Vermutlich ist die intravenöse Belastung mit DEHP aufgrund der geringeren MEHP-Bildung weniger toxisch, gleichzeitig sind die neonatalen Metabolisierungssysteme und Eliminationssysteme unreif. Die parenterale Gesamtbelastung eines Frühgeborenen auf neonatalen Intensivstationen kann zwischen NOAEL und LOAEL für Ratten liegen. Es liegt allerdings eine deutliche Speziespezifität in der Toxizität vor, Primaten scheinen weniger sensibel zu sein als Nagetiere. Für Menschen liegen allerdings keine Daten vor. Dass Frühgeborene einer deutlich höheren DEHP-Belastung ausgesetzt sind, konnte eine Untersuchung von Calafat et al im Jahre 2004 zeigen. Die DEHP Aufnahme lag hier bis zu 50 mal höher als in der restlichen nordamerikanischen Population (Calafat et al., 2005). Das hauptsächliche Risiko nach der Datenlage scheint die Reproduktionstoxizität in einer vulnerablen Phase bei Frühgeborenen zu sein. Eine Karzinogenese wird, wenn überhaupt, bei Primaten nur bei hohen Dosen erreicht. **Wir bewerten die Gefahr durch DEHP bei intensivbehandelten Neonaten als nicht genau definierbar, aufgrund der Datenlage aber als erhöht. Bei Austauschtransfusionen, ECMO, Herzlungenmaschinen, und langer parenteraler Ernährung mit Fetten sollte die Verwendung eines alternativen Materials oder die Beschichtung mit Heparin überlegt werden. Es muss aber vor der vorschnellen Verwendung anderer Stoffe gewarnt werden. Diese müssen ebenfalls erst methodisch auf Toxizität untersucht werden, um so einen nachhaltigen Vergleich mit DEHP, der bisher am besten untersuchten Substanz, durchführen zu können. Unsere Empfehlungen decken sich mit der Empfehlung der FDA, der**

American Academie of Pediatrics, Health Canada und der Europäischen Union. Einer Empfehlung zur sofortigen Entfernung von DEHP aus den neonatalen Intensivstationen können wir uns nicht anschließen, hierzu müssen erst die möglichen Ausweichsubstanzen gründlich beleuchtet werden. Momentan ist der Nutzen der intensivmedizinischen Behandlung sicherlich größer anzusehen als die mögliche Gefahr durch DEHP-haltige Medizinprodukte.

Quellen:

1. European Commission, Health and Consumer Protection Directorate-General, the Scientific Committee on Medicinal Products and Emdical Devices: Opinion on Medical Devices Containing DEHP Plasticised PVC; Neonates and Other Groups Possibly at Risk from DEHP Toxicity. September 2002, http://europa.eu.int/comm/health/ph_risk/committees/scmp/documents/out43_en.pdf (accessed 22 September 2005)
2. U.S. Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health: Safety Assessment of Di(2-Ethylhexyl)Pthalate (DEHP) Released from Medical Devices. <Http://www.fda.gov/cdrh/ost/dehp-pvc.pdf> (accessed 22 September 2005)
3. U.S. Department of Health and Human Services, Center of Evaluation of Risks to Human Reproduction, National Toxicology Program: Expert Panel Report on Di(2-Ethylhexyl)Phthalate. October 2000, <http://cerhr.niehs.nih.gov> (accessed 22 September 2005)
4. U.S. Department of Health and Human Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry: Toxicological Profile of Di(2-Ethylhexyl)Phthalate. September 2002, <http://atsdr.cdc.gov> (accessed 22 September 2005)
5. Green R et al. (2005): Use of di(2-ethylhexyl) phthalate-containing medical products and urinary levels of mono(2-ethylhexyl) phthalate in neonatal intensive care unit infants. *Eviron Health Perspect*, 113(9): 1222-1225
6. Rais-Bahrain K, Nunez S, Mary ER, Luban NLC, Short BL (2004): Follow-up study of adolescents exposed to di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) as neonates on extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support. *Environ Health Perspect*, 112(13): 1339-1340
7. Schmid P, Schlatter C (1985): Excretion and metabolism of di(2-ethylhexyl)phthalate in man. *Xenobiotics*, 15: 251-256

8. Jensen LE, Jorgen M (1977): Leaching of plasticizers from polyvinyl chloride bags into stored blood. *Arch Pharm Chem (Sci Ed)*, 5:43-49
9. Mazur HI, Stennett DJ, Egging PK (1989): Extraction of diethylhexylphthalate from total nutrient solution-containing polyvinyl chloride bags. *J Parenter Enter Nutr*, 13:59-62
10. Kearns et al. (2003): Development pharmacology – drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 349(12):1157-1167
11. Wahl EF, Lahdes-Vasama TT, Churchill BM (2003): Estimation of glomerular filtration rate and bladder capacity: the effect of maturation, aging, gender and size. *BJU International* 91:255-262
12. Shea KM and the committee of environmental health (2003): Pediatric exposure and potential toxicity of phthalate plasticizers. *Pediatrics*, 111:1467-1474
13. Loeff et al. (2000): Polyvinylchloride infusion lines expose infants to large amounts of toxic plasticizers. *J Pediatr Surg*, 35(12):1775-81
14. Calafat AM, Needham LL, Silva MJ, Lambert G (2005): Exposure to di(2-ethylhexyl)phthalate among premature neonates in a neonatal intensive care unit. *Pediatrics*, 113:429-434