

DEHP-Belastung

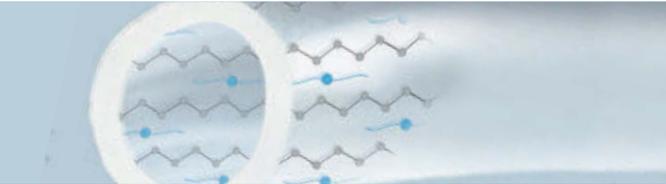
Wirkungen von Weichmachern auf Gesundheit und Umwelt



www.sichereinfusionstherapie.de

B | BRAUN
SHARING EXPERTISE

DEHP-Belastung



PVC und Weichmacher

Polyvinylchlorid (PVC) ist ein Kunststoff, der zur Herstellung zahlreicher Alltagsgegenstände verwendet wird, wie z. B. Spielzeug, Baumaterialien wie Bodenbeläge oder Kabel sowie auch Medizinprodukte.¹ Ohne Weichmacher ist PVC bei Raumtemperatur hart und spröde. Demzufolge sind Weichmacher nötig, um dem Polymer eine gewisse Flexibilität zu verleihen. Weichmacher sind Zusatzstoffe, in den meisten Fällen Phthalsäureester, die sich zwischen den Polymerketten einbetten, sie auseinander schieben und somit das Material erheblich weicher machen (s. Abb. 1). Kunststoffe wie PVC werden umso flexibler, je mehr Weichmacher zugefügt werden (s. Abb. 4 zum durchschnittlichen Anteil von Substanzen in PVC).²

Phthalate sind Stoffe, die üblicherweise zum Weichmachen von PVC eingesetzt werden.



Abb. 1: Zusammensetzung von PVC

Definition

Häufige Weichmacher

Neben Bis(2-ethylhexyl)phthalat (oder auch Diethylhexylphthalat, DEHP) sind die meisten der heutzutage häufig verwendeten Weichmacher Phthalate, in erster Linie folgende:

- DIDP (Diisodecylphthalat)
- DINP (Diisononylphthalat)
- DBP (Dibutylphthalat)
- BBP (Butylbenzylphthalat)

Neben Phthalaten gibt es auch Nicht-Phthalate auf dem Markt, wobei ihr aktueller Marktanteil nur 8 bis 10 % beträgt. Dazu gehören Adipate, Citrate, Phosphate, Trimellitate etc. Häufige phthalatfreie Weichmacher sind unter anderem TOTM und Hexamoll DINCH sowie das neu entwickelte DEHT/DOTP (DEHT = Di(2-ethylhexyl)terephthalat bzw. DOTP = Dioctyl-Terephthalat).

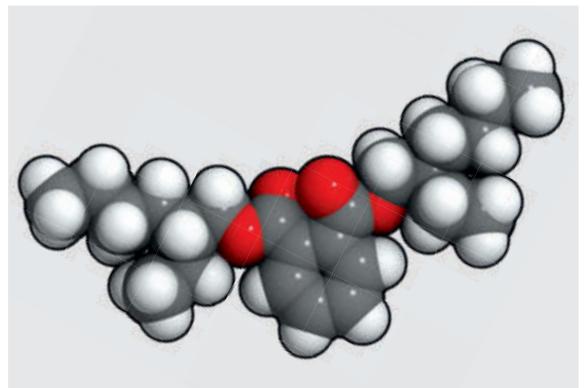
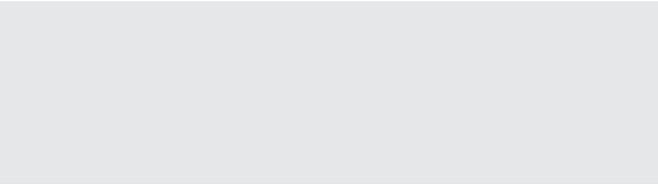


Abb. 2: Kalottenmodell von DEHP



Es wurden bereits viele Weichmacher bei PVC eingesetzt. Bei Medizinprodukten ist DEHP der PVC-Weichmacher der Wahl (S. Abb. 2).³ Der Anteil von DEHP in flexiblen Polymeren variiert stark, beträgt jedoch häufig 30 bis 35 % (w/w). Im Gegensatz dazu enthalten Polyethylen und Polypropylen normalerweise keine Weichmacher.^{4, 5}

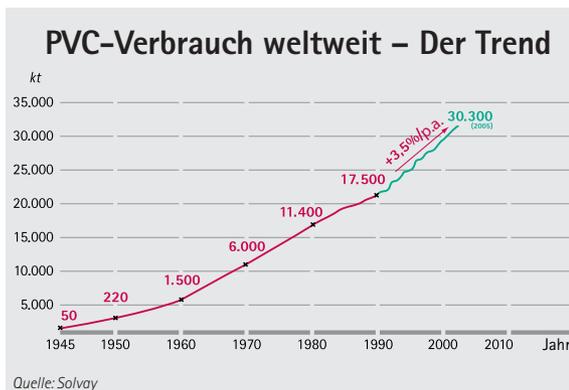


Abb. 3: Weltweiter Verbrauch von PVC

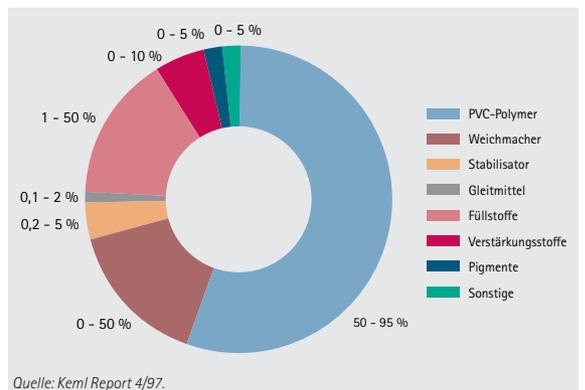
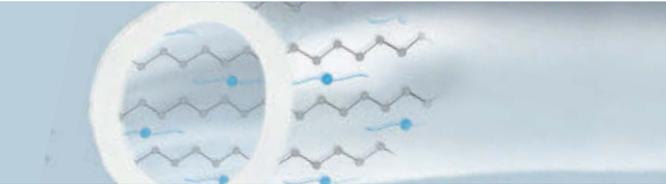


Abb. 4: Durchschnittlicher Anteil von Substanzen in PVC (Kermel-Report 4/97)

DEHP-Belastung



Definition

Einsatzbereiche von DEHP

DEHP kommt in der Natur nicht vor.

Die weltweite Produktion von DEHP ist in den letzten Jahrzehnten gestiegen. Die industrielle Verwendung und Endnutzung von DEHP kann in drei wesentliche Produktgruppen unterteilt werden¹:

I) PVC

II) Nicht-PVC-Polymere

III) Nicht-Polymere

Ungefähr 97 % des DEHP wird als Weichmacher in Polymeren, hauptsächlich PVC, verwendet.

PVC ist nach Polyethylen der am zweitmeisten gebräuchliche Kunststoff. Weltweit werden derzeit mehr als 18 Millionen Tonnen pro Jahr produziert (s. Abb. 3 zum weltweiten Verbrauch).

Der chemische Prozess zur Herstellung von PVC umfasst drei Schritte: erstens, die Herstellung des Monomers Vinylchlorid; dann die Verkettung dieser Monomereinheiten in einem Polymerisationsverfahren; und schließlich das Beimengen von Zusatzstoffen.⁶

Polymere (PVC und Nicht-PVC-Polymere)

Einige Beispiele flexibler DEHP-haltiger Endprodukte aus PVC sind

- Isolierung von Kabeln und Drähten
- Profile, Schläuche
- Platten, Folien, Wand- und Dachverkleidungen sowie Bodenbeläge
- Ummantelungen und Kunstleder (Autositze, Möbel), Schuhe und Boote, Freizeit- und Regenbekleidung
- Pasten für Dichtung und Isolierung und Plastisole, z. B. als Automobilunterbodenschutz
- Spielzeug und Kinderpflegeartikel (Schnuller, Zahnungsringe, Quietschspielzeug, Nestchen für Babybetten etc.)
- Medizinprodukte

Nicht-Polymere

DEHP wird neben anderen Weichmachern als Zusatzstoff für Gummi, Latex, Kitte und Dichtungsmittel, Tinten und Pigmente, Schmierstoffe verwendet (European Union Risk Assessment Report)¹.

Einige Beispiele DEHP-haltiger Endprodukte aus einem Nicht-Polymer sind:

- Farben und Lacke
- Kleb- und Füllstoffe
- Druckfarben
- Dielektrische Flüssigkeiten in Kondensatoren
- Keramik

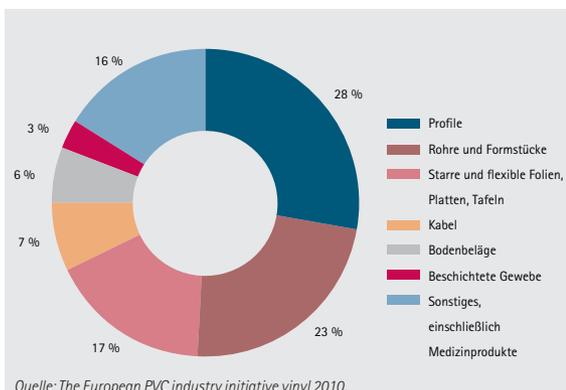


Abb. 5: Einsatzbereiche von PVC in Europa



PVC und DEHP in Medizinprodukten

Das in medizinischen Geräten eingesetzte PVC stellt einen sehr geringen Anteil der jährlich hergestellten Gesamtmenge von PVC dar. Dennoch ist die Verwendung von weichmacherhaltigem PVC in einer Vielzahl von medizinischen Geräten aus zahlreichen Gründen von großer Bedeutung⁷:

- Flexibilität in zahlreichen physischen Formen von Schläuchen bis hin zu Membranen
- Chemische Stabilität und Sterilisationsfähigkeit
- Geringe Kosten und hohe Verfügbarkeit
- Keine Hinweise auf signifikante unerwünschte Folgen für Patienten

Ungefähr 3×10^4 Tonnen weichmacherhaltiges PVC wird jährlich in Europa für medizinische Anwendungen genutzt⁷, dazu gehören Infusions- und Blutbeutel sowie Infusionsschläuche, Beutel zur enteralen und parenteralen Ernährung, und Schläuche in Geräten für den kardiopulmonalen Bypass und die extrakorporale Membranoxygenierung (s. Abb. 6, 7, 8).

Die DEHP-Exposition variiert stark und ist abhängig von

- dem medizinischen Verfahren
- der Lipophilie der Flüssigkeit, die mit den medizinischen Geräten in Kontakt kommt
- der PVC-Oberflächengröße
- der Temperatur
- der Flussrate
- und der Kontaktdauer^{8, 9, 10, 11, 12, 13}

Die Auskleidung von Produkten aus PVC mit Polyethylen (z. B. Schläuche) scheint die Freisetzung von DEHP nicht wesentlich zu verhindern.^{14, 15}



Abb. 6: Infusionsbeutel aus PVC



Abb. 7: PVC-Blutbeutel



Abb. 8: PVC-Infusionsset

DEHP-Belastung

Ursachen

Weshalb sind DEHP-haltige medizinische Geräte problematisch?

Insbesondere bei Infusionsbehältern aus DEHP-haltigem PVC gibt es drei wesentliche problematische Wirkungen:

- DEHP wird aus dem PVC des Behälters in die Flüssigkeit im Behälter und somit von Patienten aufgenommen mit unklaren, jedoch im Hinblick auf die betroffenen Substanzen (siehe Abbildungen 9, 13) sehr wahrscheinlich ernsthaften gesundheitlichen Auswirkungen.
- Zahlreiche Medikamente sind nicht mit PVC kompatibel und lagern sich an (siehe Abbildung 9).
- Während des Herstellungs- und Entsorgungsprozesses von PVC entstehen umweltschädliche Dioxine und Furane.¹

Diese drei Punkte werden im Folgenden dargestellt:

Austreten von DEHP

Jeder Mensch ist im Alltag kleinen Mengen DEHP ausgesetzt.

Einige Personen können durch bestimmte medizinische Behandlung hohen Mengen DEHP ausgesetzt werden. DEHP kann aus dem Kunststoff medizinischer Geräte in Lösungen, die mit dem Kunststoff in Kontakt kommen, übergehen.

Die austretende Menge DEHP ist abhängig von der Temperatur, dem Lipidgehalt der Flüssigkeit und der Dauer des Kontakts mit dem Kunststoff. Ernsthaft erkrankte Personen benötigen häufig mehrere dieser Verfahren, wodurch sie noch höheren Mengen DEHP ausgesetzt werden.¹⁶

Bezogen auf das Gewicht kann das Material eines typischen Blutbeutels 30 bis 40 % DEHP enthalten.¹⁷ Jaeger und Rubin¹⁸ berichteten über das Austreten von DEHP aus PVC-Blutbeutel in die gelagerten Blutkomponenten; ihre Daten deuten auf eine Auswaschungsrate von 0,25 mg DEHP/100 ml/Tag für Vollblut bei einer Lagerungstemperatur von 4 °C. Bei einer Bluttransfusion von Erwachsenen wurde eine DEHP-Belastung von 600 mg gemeldet.¹⁹

Für in Blutbeutel gelagerte Thrombozytenkonzentrate wurde ein Übergang von DEHP in die gelagerten Thrombozyten quantifiziert. Es wurde geschätzt, dass jeder Patient über 5 Beutel insgesamt 26,4 bis 82,4 mg DEHP erhält.¹⁷

Da eine Thrombozyteninfusion gewöhnlich 30 min dauert und bei Annahme einer linearen Auswaschungsrate von DEHP in Abhängigkeit von der Zeit, trägt der bei der Applikation der Thrombozyten verwendete Schlauch höchstens 1,0 mg bei, eine Menge, die zu vernachlässigen ist.²⁰

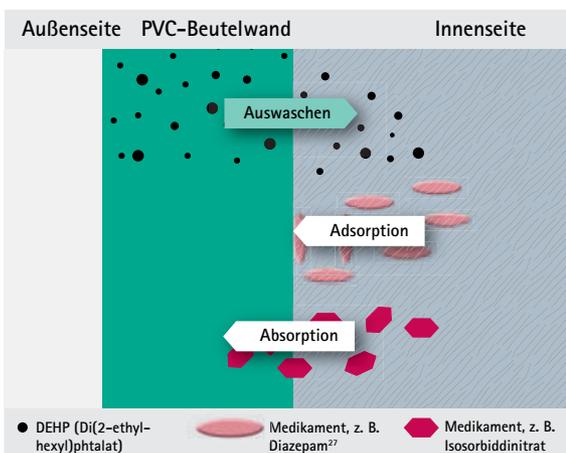


Abb. 9: Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und PVC-Behältermaterialien

Aufgrund der kurzen Kontaktzeit von Infusionslösungen mit den Infusionsschläuchen im Vergleich zur langen Kontaktzeit mit der Behälterwand und aufgrund des linearen Austretens von DEHP kann der Beitrag der Schläuche vernachlässigt werden.²⁰

Sorption ist ein physikalischer und chemischer Prozess, bei dem sich eine Substanz an einer anderen anlagert. Man unterscheidet wie folgt:

Leaching – Eine Substanz tritt aus der Beutelwand aus und geht in die Lösung über.

Adsorption – Ein Wirkstoff einer Lösung, z. B. Diazepam²², haftet an der inneren Beutelwand.

Absorption – Ein Wirkstoff einer Lösung, z. B. Isosorbiddinitrat, dringt in die Beutelwand ein.²³



Wechselwirkung von Arzneimitteln in PVC-Beuteln

Neben der Menge DEHP, die aus dem Behälter in die darin gelagerte Lösung migriert, wurde die Frage, ob die Lösungen in ihrem Behälter stabil sind, gründlich erforscht. Die Lagerung in PVC wird gewöhnlich mit der Lagerung in Polyolefinen, d. h. Polyethylen (PE) und Polypropylen (PP), verglichen. Für eine ganze Reihe von Arzneimitteln kann die Lagerung in PVC-Behältern nicht empfohlen werden, da sie nicht vollständig stabil sind. Das sind z. B. Zytotoxika²¹, Sedativa^{22,24} und kritische Substanzen wie Nitroglycerin²⁴, Isosorbiddinitrat²⁵, Warfarinnatrium²⁵ und Thyroxin.²⁶

Umweltexposition

Im Hinblick auf die Umwelt müssen zwei Aspekte berücksichtigt werden: Zum einen die Menge DEHP, die während oder nach der Lebensdauer des Produktes aus dem Kunststoff freigesetzt wird, und zum anderen die Nebenprodukte, die während der Herstellung und der Entsorgung von PVC entstehen.

Freisetzung von DEHP in die Umwelt

Große Mengen DEHP in Polymeren findet man in:

- Endprodukten mit langer Lebensdauer (z. B. Baumaterialien)
- Deponien
- Müll, der in der Umwelt bleibt (Polymerteile)

DEHP gilt als beständig, solange das Molekül innerhalb der Polymermatrix bleibt. Aufgrund dieser hohen Beständigkeit nimmt die Menge DEHP in der Technosphäre (einschließlich Abfall) weiterhin zu. Die Gesamtverteilung von DEHP beträgt 2 % in der Luft, 21 % im Wasser und 77 % in urbanen und industriellen Böden.¹

Nebenprodukte bei der Herstellung und Entsorgung von PVC

Während der Herstellung und insbesondere der Verbrennung von PVC werden zahlreiche toxische Nebenprodukte in die Umwelt freigesetzt: Polychlorierte Dibenzodioxine (PCDD), polychlorierte Dibenzofurane (PCDF) und dioxinartige polychlorierte Biphenyle (PCB) sind eine Gruppe strukturell verwandter Chemikalien, die in der Umwelt verbleiben und sich in tierischen Nahrungsquellen und menschlichem Gewebe akkumulieren können.²⁷ Ihre Halbwertszeit im Körper wird auf sieben bis elf Jahre geschätzt.²⁸

Beispiel: Ciprofloxacin

Die amerikanische Verbraucherinformation für Cipro® IV (Bayer AG, INN:Ciprofloxacin) weist darauf hin, dass DEHP aus dem zur Lagerung verwendeten PVC-Behälter entweichen und mit einer Konzentration von 5 ppm mit dem Arzneimittel verabreicht werden kann. Zum Abschätzen der Dosis DEHP, die Patienten durch die Applikation von Ciprofloxacin erhalten, sind Informationen zum Volumen der Lösung und zur Häufigkeit der Applikation erforderlich. Für leichte Harnwegsinfektionen beträgt die empfohlene Dosis Ciprofloxacin 200 mg alle 12 Stunden. Das Medikament wird in einem flexiblen PVC-Behälter mit 200 mg Wirkstoff in 100 ml Lösung geliefert. Bei einer Konzentration von DEHP in der Lösung 5 ppm bzw. 5 mg/l, wäre die Dosis DEHP, die ein Patient zusammen mit dem Wirkstoff zur Behandlung eines Harnwegsinfektes erhalten würde: 5 mg DEHP/l x 100 ml/Applikation x 2 Applikationen/Tag x 0,001 l/ml = 1 mg DEHP/Tag. Zur Behandlung ernsthafter Infektionen ist eine aggressivere Therapie nötig. Beispielsweise wird zur Behandlung ernster Infektionen der Atemwege, Knochen, Gelenke oder der Haut eine Dosis von 400 mg Ciprofloxacin alle 8 Stunden empfohlen. Die Dosis DEHP, die ein Patient bei diesem Regime erhalten würde, wäre: 5 mg DEHP/l x 200 ml/Applikation x 3 Applikationen/Tag x 0,001 l/ml = 3 mg DEHP/Tag.

Beispiel: Mischinfusionen mit mehreren Arzneimitteln

Häufig werden mehrere Arzneimittel mit derselben Infusion gleichzeitig infundiert. Ein solcher Fall ist die gleichzeitige Infusion von Chinin und Multivitaminpräparaten. Es wurde nachgewiesen, dass aus PVC-Beuteln, die nur gelöstes Chinin enthalten, wenig DEHP austritt; das Vorhandensein des lipophilen Multivitamincocktails erhöhte jedoch das Ausmaß der DEHP-Freisetzung aus dem Beutel erheblich. Nach einer Lagerung von Chinin/Multivitamin-Kombinationen über 48 Stunden bei 45 °C erreichte die DEHP-Konzentration in den Beuteln 21 mg/ml. Demzufolge würde ein Patient mit einer Infusion von 500 ml gelöstem Chinin und einem Multivitamincocktail 10,8 mg DEHP erhalten. Für die Applikation von Arzneimitteln, die eine lipophile Trägersubstanz zur Solubilisierung benötigen, sind PVC-freie Beutel erhältlich. Aus PVC-freien Beuteln ist kein Austreten von DEHP zu erwarten. Übereinstimmend mit dieser Erwartung wurde gezeigt, dass in einer Paclitaxel-Lösung, die für 15 Tage in einem Behälter aus Polyethylen gelagert wurde, kein DEHP nachgewiesen werden konnte.¹⁶

DEHP-Belastung

Folgen

Gesundheitliche Bedenken in Bezug auf Weichmacher aus Phthalaten sind derzeit Thema zahlreicher Debatten in den Medien, der Gesetzgebung und in wissenschaftlichen Kreisen. Wissenschaft und Industrie arbeiten seit Langem kontinuierlich zusammen, um sich mit dieser Problematik auseinanderzusetzen und notwendige Untersuchungen durchzuführen. Deshalb gehören Phthalate heute zu den am meisten erforschten und am besten verstandenen Chemikalien.²⁹

Folgen des Austretens von DEHP

Negative Wirkungen von DEHP auf den Menschen

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die chemische Gruppe der Phthalate und besonders DEHP in Ratten die testikuläre Testosteronproduktion beeinträchtigen. Jüngste Untersuchungen haben den Beweis geliefert, dass DEHP die Testosteronproduktion in den Hoden erwachsener Männer hemmen kann.³⁰ Darüber hinaus wurden unerwünschte Folgen für das Fortpflanzungssystem gemeldet, darunter eine verminderte Spermienqualität und eine veränderte Entwicklung männlicher Geschlechtsorgane.³¹

Dafür spricht auch, dass viele Phthalate in Säugetiermodellen als antiandrogene endokrine Disruptoren identifiziert wurden.³² Endokrine Disruptoren sind Chemikalien, die die hormonelle Signalübertragung verändern können, was sich möglicherweise auf die Entwicklung von Fortpflanzungs- und Nervensystemen, des Stoffwechsels und der Entstehung von Krebs auswirken kann.³³ Ernsthaftige Bedenken wurden hinsichtlich der DEHP-Exposition bei kranken Neugeborenen und Frühgeborenen geäußert.³⁴ Frühgeborene auf Intensivstationen, die von vielen medizinischen Verfahren abhängig sind, können relativ zu ihrem Körpergewicht sogar höheren DEHP-Mengen ausgesetzt sein als Erwachsene. Diese Exposition kann sogar noch größer sein als die Dosen, die bei Tieren nachweislich eine Reproduktionstoxizität induzieren.⁷



Abb. 10: Risikogruppe schwangere Frauen



Abb. 11: Risiko der veränderten Entwicklung männlicher Geschlechtsorgane

Negative Wirkungen auf den sich entwickelnden Fötus

Tierstudien haben gezeigt, dass sich DEHP besonders schädlich auf die Entwicklung von Föten auswirkt und zu unerwünschten Effekten im Fortpflanzungssystem, einschließlich Veränderungen in den Hoden, führt.³⁵ Schwangere Frauen, die hohen Phthalatkonzentrationen ausgesetzt sind, sind eventuell stärker gefährdet, Söhne mit Fehlbildungen der Geschlechtsorgane (Hypospadien und Kryptorchismus), geringer Spermienzahl und einem erhöhten Risiko für Hodenkrebs zur Welt zu bringen.³⁶

Kanzerogenität von DEHP

DEHP wurde bezüglich der Wirkung in der Leber von Ratten und Mäusen als karzinogen beschrieben. Dabei wurden die Induktionswege hinreichend untersucht.³⁷ Weitere unerwünschte Wirkungen auf Lunge, Herz und Nieren wurden ebenfalls gemeldet.^{38, 39} Die Internationale Agentur für Krebsforschung, die Teil der WHO ist, hat DEHP als „möglicherweise karzinogen bei Menschen“ (Gruppe 2b) eingestuft⁴⁰. Diese Meinung wird von vielen anderen Organisationen, z. B. dem Ministerium für Gesundheitspflege und Soziale Dienste der Vereinigten Staaten, geteilt.⁴¹

Im Jahr 2000 wurde DEHP von der IARC heruntergestuft. Dies stieß jedoch auf massive Kritik in der medizinischen und wissenschaftlichen Gemeinschaft, die der IARC vorwarf, wichtige Berichte nicht berücksichtigt zu haben.⁴²

Lipophile Substanzen sind am problematischsten

DEHP diffundiert in lipophile Gewebe und Flüssigkeiten und wird auf diese Weise im Körper verteilt. Dabei macht der Aufnahmeweg, egal ob oral, parenteral, durch Inhalation oder über die Haut, keinen Unterschied. Da diese Migrationswirkung von Zeit, Temperatur etc. abhängt, ist insbesondere die Langzeitlagerung z. B. von Wirkstofflösungen in PVC-Behältern äußerst problematisch. Ein kurzzeitiger Kontakt mit Instrumenten aus PVC, wie z. B. Kathetern oder Infusionssets, wird als vernachlässigbar angesehen.²⁰ Daher raten viele Autoren zur Verwendung von Behältern aus Polyethylen oder Polypropylen an Stelle von PVC²² und eine zunehmende Zahl von Herstellern von Pharmazeutika verzichten bei ihren Präparaten auf die Verwendung von PVC-Beuteln, z. B. bei Paclitaxel oder Temsirolimus.⁴³



Thrombogenität von DEHP

PVC-Materialien sind für ihre Thrombogenität hinreichend bekannt, und es gibt eindeutige Belege dafür, dass das Ausmaß der Thrombozytenaggregation auf das Vorhandensein von DEHP im Material und nicht auf das PVC selbst zurückzuführen ist. Darüber hinaus ist die Komplementaktivierung, ein Prozess, der mit unerwünschten hämatologischen Wirkungen assoziiert ist, nach dem Kontakt von Blut mit DEHP-haltigem PVC größer als mit anderen Polymeren. Jede dieser Wirkungen kann bei Patienten ungünstige klinische Folgen haben.^{44, 45}

Peritonealsklerose in Zusammenhang mit DEHP

Die Peritonealsklerose ist eine ernsthafte Komplikation der Peritonealdialyse. Neben weiteren Faktoren scheint DEHP bei der Pathogenese dieser Störung eine Rolle zu spielen. Forschungsergebnisse lassen darauf schließen, dass die DEHP-Konzentrationen in Dialysaten, die in DEHP-haltigen Beuteln gelagert werden, ausreichend sind, um den Prozess einer Peritonealsklerose einzuleiten und eine Sklerose zu verursachen.

Die klinische Bedeutung einer Peritonealsklerose ist nicht zu unterschätzen, da Patienten mit verminderter dialytischer Kapazität der Peritonealmembran auf eine Hämodialyse umgestellt werden müssen.³



Abb. 12: Behandlungsrisiko durch DEHP-haltige Schläuche

DEHP-Belastung

Folgen

Folgen der Sorption durch PVC

Sorption von Wirkstoffen in das PVC und Folgen für die Therapie

Während sich die Diskussion um das Auswaschen von Weichmachern vor allem auf die toxikologischen Eigenschaften eines Verpackungssystems für Medikamente konzentriert, hat die Sorption (Sammelbezeichnung für Absorption und Adsorption) von Wirkstoffpräparaten einen Einfluss auf die Dosierung des aktiven pharmazeutischen Bestandteils, die zu einer verminderten Wirkstoffabgabe an den Patienten führt. Daher hat die Sorption Einfluss auf die Wirksamkeit und den Erfolg der Therapie.⁵¹ Eine Liste mit Wirkstoffen, die nicht mit PVC kompatibel sind, findet sich in Abb. 13. Angesichts dieser Beispiele und ihrer Anwendungsbereiche, rühren die absehbaren Folgen von einer erheblichen Unterdosierung der Substanzen her:

- Eine Unterdosierung von Carmustin, einem in der Chemotherapie bei Glioblastomen (einem Hirntumor) eingesetzten Antikrebsmedikament, kann zur Wirkungslosigkeit der Therapie und somit zur Progression der Krebserkrankung führen.
- Eine Unterdosierung von Heparin oder Warfarin, beides gerinnungshemmende Stoffe, kann zu Blutgerinnseln bzw. zu einer Lungenembolie führen.
- Eine Unterdosierung von Thiopental, einem kurz wirksamen allgemeinem Anästhetikum aus der Gruppe der Barbiturate, kann zu einem unbeabsichtigtem Aufwachen des Patienten führen.
- Eine Unterdosierung von Isosorbiddinitrat und Nitroglycerin, zwei gefäßerweiternden Wirkstoffen, die bei Angina pectoris zum Einsatz kommen, könnte die Substanzen wirkungslos machen und zu einem Herzinfarkt führen.
- Chlordiazepoxid und Diazepam sind beides Sedativa und Anxiolytika und sind unter Umständen nicht so effektiv wie erwünscht.

Wenn der Effekt der Sorption dem Anwender bekannt ist und somit die verabreichte Wirkstoffmenge erhöht wird, führt dies zu erheblichen vermeidbaren zusätzlichen Kosten für die Kostenträger.

Wirkstoff	in PVC	in Polyolefinen (PE und PP)
Calcitriol	50 % Verlust / 24 h	Stabil
Carmustin	65 % Verlust / 2 h	Geringfügiger Verlust / 2h
Chlordiazepoxide	10-20 % Verlust / 2 h	Stabil
Diazepam	80-90 % Verlust / 24 h	Stabil
Heparin	15-25 % Verlust / 1-3 h	Stabil
Isosorbiddinitrat	80-90 % Verlust / 24 h	Geringfügiger Verlust / 24h
Nitroglycerin	70 % Verlust / 24 h	Stabil
Thiopental	25 % Verlust / 8 h	Stabil
Warfarin	29 % Verlust / 8 h	Stabil

Abb. 13: Überblick über das Sorptionsverhalten und die Menge ausgewählter Wirkstoffe, die in IV-Behältern unterschiedlicher Materialien gelagert werden²²

Ökologische Folgen

Folgen aufgrund der Umweltexposition

Die Wirkungen von in die Umwelt abgegebenem DEHP sind die gleichen, wie oben beschrieben: Durch Kummulation in der Nahrungskette erreichen sie den menschlichen Körper. Mögliche Folgen können eine endokrine Disruption, Karzinome sowie zahlreiche Fehlbildungen und Erkrankungen sein.

Die Wirkungen von Dioxinen und Furanen, die während der Herstellung und Verbrennung von PVC in die Umwelt freigesetzt werden, rufen nachweislich zahlreiche toxische Reaktionen aus. Dazu gehören dermale Toxizität, mangelhafte Entwicklung des Nervensystems, Immuntoxizität, Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit und Teratogenität, endokrine Disruption, metabolisches Syndrom und Kanzerogenität.²⁷

1997 stufte die Internationale Agentur für Krebsforschung TCDD (2,3,7,8-Tetrachlordibenzodioxin), die giftigste Substanz der Gruppe, als karzinogen bei Menschen ein (ausreichende Belege der

Kanzerogenität)⁴⁷, und ein aktueller Review von bestehenden und neuen Belegen unterstützt diese Entscheidung.⁴⁸

Wie oben unter „Ursachen“ beschrieben, nimmt die aus Baumaterialien, Abfall und Deponien stammende Menge DEHP in der Luft, dem Boden und dem Wasser kontinuierlich zu. Diese Umweltexposition erfolgt zusätzlich zur Exposition durch Lebensmittel, medizinische Geräte und andere. Somit erhöhen sich auch die beschriebenen Risiken.

Die Dioxine und Furane, toxische Nebenprodukte, die bei der Entsorgung und dem Abbau von PVC freigesetzt werden (z. B. PCDD, PDCF und PCB), sind durch sehr lange Halbwertszeiten gekennzeichnet. Ihre Konzentration innerhalb der Nahrungskette nimmt mit jeder höheren Stufe, vor allem im Fettgewebe, immer weiter zu. Die mittlere DEHP-Aufnahme pro Altersgruppe zeigt Abb. 15.

Dioxine und Furane gehören zu den giftigsten Chemikalien, die der Wissenschaft bekannt sind. Die kurzzeitige Exposition von Menschen gegenüber hohen Dioxinmengen kann zu Hautläsionen wie einer Chlorakne und dunklen Hautflecken sowie einer beeinträchtigten Leberfunktion führen. Eine Langzeitexposition beeinträchtigt des Immunsystems, die Entwicklung des Nervensystems, des endokrinen Systems und der Fortpflanzungsfunktionen.

Die chronische Exposition von Tieren gegenüber Dioxinen hatte verschiedene Arten von Karzinomen zur Folge. TCDD wurde 1997 von der zur WHO gehörenden Internationalen Agentur für Krebsforschung (International Agency for Research on Cancer, IARC) beurteilt.⁴⁹ Aufgrund der Daten aus Tierstudien und epidemiologischen Daten bei Menschen wurde TCDD von der IARC als „karzinogen bei Menschen“ klassifiziert. Die gesundheitlichen Folgen aufgrund der Exposition gegenüber Dioxinen und Furanen wurden umfassend in epidemiologischen und toxikologischen Studien dokumentiert.⁵⁰ Obendrein sind zahlreiche schwerwiegende Folgen aus Unfällen wie dem Unglück im italienischen Seveso 1976 bekannt. Damals wurde eine Wolke giftiger Chemikalien, darunter auch 2,3,7,8-Tetrachlordibenzodioxin oder TCDD, in die Luft freigesetzt und kontaminierte letztendlich ein Gebiet von 15 km², in dem 37.000 Menschen lebten.²⁸



Abb. 14: Zusammenfassung des „National Toxicology Program“ hinsichtlich der Möglichkeit einer negativen Beeinflussung der Entwicklung und Fortpflanzungsfähigkeit von Menschen durch DEHP-Exposition.⁴¹

Altersgruppe	Mittlere DEHP-Aufnahme (µg/kg KG/Tag)
Erwachsene (20 – 70 Jahre)	8,2
Jugendliche (12 – 19 Jahre)	10
Kinder (5 – 11 Jahre)	18,9
Kleinkinder (7 Monate – 4 Jahre)	25,8
Säuglinge (0 – 6 Monate)	
mit Säuglingsmilchnahrung gefüttert	5
gestillt	7,3

Abb. 15: Mittlere DEHP-Aufnahme pro Altersgruppe⁴¹

DEHP-Belastung

Folgen

Ökonomische Folgen

Die Exposition von Menschen und besonders von sich in der Entwicklung befindlichen Kindern gegenüber DEHP kann, wie oben gezeigt wurde, erhebliche gesundheitliche Beeinträchtigungen

haben (s. Abb. 14). Diese Störungen ziehen bedeutende ökonomische Folgen nach sich, da ernsthaftere Erkrankungen zu einer hohen ökonomischen Belastung führen.

Beispiele für Komplikationen aufgrund einer DEHP-Exposition	Schweregrad	Klinische Behandlung
<p>Leberkarzinome</p> <p>Myokardinfarkt</p> <p>Peritonealsklerose</p>	Hoch	<p>Antineoplastische Therapie</p> <p>Lebertransplantation</p> <p>Vollständige Behandlung auf IPS + stationär</p> <p>fortlaufende ambulante Behandlung</p> <p>Hämodialyse,</p> <p>Nierentransplantation</p>
<p>Metabolisches Syndrom</p> <p>Sterilität</p>	Mittel	<p>Behandlung je nach klinischen Anzeichen und Symptomen</p> <p>IVF-Behandlung</p>
<p>Kryptorchismus</p> <p>Hypospadie</p> <p>Thrombose</p>	Moderat	<p>Orchidopexie</p> <p>Operation (verschiedene Verfahren)</p> <p>Stationäre Behandlung</p>

DEHP-Belastung

Abb. 16: Geschätzte mögliche zusätzliche Kosten als Folge von Komplikationen aufgrund einer DEHP-Exposition. Um die Zuordnung jeder Komplikation zur Kostenkalkulation zu ermöglichen, wurden Schweregrade (Dean & Barber Scale 1) eingeführt.

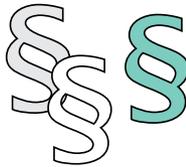


Als Beispiel wurden einige der gesundheitlichen Folgen von DEHP ausgewählt und nachfolgend ihre zusätzlichen Behandlungskosten laut Berichten aus der aktuellen Fachliteratur aufgeführt (s. Abb. 16).

Diese Zahlen berücksichtigen nur die reinen Behandlungskosten. Nicht enthalten sind die ökonomischen Auswirkungen insgesamt, wie z. B. Verlust von Arbeitskraft, auf das Bruttoinlandsprodukt, Arbeitslosigkeit etc.

zusätzl. Kosten in €	Referenzen
9.476 - 66.466	The Straits Times, Thu, Oct 29, 2009 Accessed at http://www.asiaone.com/print/Health/News/Story/A1Story20091028-176464.html
10.051 - 15.848	The costs of myocardial infarction—a longitudinal analysis using data from a large German health insurance company Reinhold T, Lindig C, N. Willich S, Brüggjenjürgen B. <i>Journal of Public Health</i> 2011 19:6 (579-586) Cost of myocardial infarction to the Australian community: A prospective, multicentre survey Ioannides-Demos LL., Makarounas-Kirchmann K, Stoelwinder J, McNeil JJ, Ashton E. <i>Clinical Drug Investigation</i> 2010 30:8 (533-543)
33.861 19.239 - 115.434	Nephrol Dial Transplant (2009) 24: 3209–3215. The Pan-Thames EPS study: treatment and outcomes of encapsulating peritoneal sclerosis. Gowrie Balasubramaniam, Edwina A. Brown, Andrew Davenport, Hugh Cairns, Barbara Cooper, Stanley L. S. Fan, Ken Farrington, Hugh Gallagher, Patrick Harnett, Sally Krausze and Simon Steddon.
3.542 - 9.456	Prevalence rates and costs of metabolic syndrome and associated risk factors using employees' integrated laboratory data and health care claims. Birnbaum H.G., Mattson M.E., Kashima S., Williamson T.E. <i>Journal of Occupational and Environmental Medicine</i> 2011 53:1 (27-33)
9.543 - 12.852	Health economics perspective of the components of the cardiometabolic syndrome Tamariz L, Palacio A, Florez H, Tamariz L, Palacio A, Yang Y, Parris D, Florez H, Tamariz L, Palacio A, Florez H, Ben-Joseph R. <i>Journal of Clinical Hypertension</i> 2010 12:7 (549-555) Long-term economic benefits attributed to IVF-conceived children: A lifetime tax calculation. Connolly M.P., Pollard M.S., Hoorens S., Kaplan B.R., Oskowitz S.P., Silber S.J., Silber S.J. <i>American Journal of Managed Care</i> 2008 14:9 (598-604) Resource allocation of in vitro fertilization: A nationwide register-based cohort study. Klemetti R., Sevón T., Hemminki E., Gissler M., Sevón T., Hemminki E. <i>BMC Health Services Research</i> 2007 7 Article Number 210
5.772 - 8.410	Economic Analysis of Infant vs Postpubertal Orchiopexy to Prevent Testicular Cancer. Hsieh M.H., Roth D.R., Meng M.V. <i>Urology</i> 2009 73:4 (776-781)
3.309 - 10.774	Staged reconstruction of hypospadias with chordee: Outcome and costs. Svensson H, Reyman M, Åberg M, Tröng T, Svensson H. <i>Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery</i> 1997 31:1 (51-55)
3.010 - 7.380	Proximal hypospadias comparative evaluation of staged urethroplasty (modified Thiersch Duplay followed by Mathieu) and single stage on-lay island flap repair. Samuel M., Capps S., Worth A., Samuel M. <i>European Urology</i> 2001 40:4 (463-468) One-year costs in patients with a history of or at risk for atherothrombosis in the United States. Mahoney E.M., Wang K., Cohen D.J., Hirsch A.T., Alberts M.J., Eagle K., Mosse F., Jackson J.D., Steg P.G., Bhatt D.L., REACH Registry Investigators <i>Circulation. Cardiovascular quality and outcomes</i> 2008 1:1 (38-45) Cost of atherothrombotic diseases - Myocardial infarction, ischaemic stroke and peripheral arterial occlusive disease - In Germany Brüggjenjürgen B., Rupprecht H.-J., Spannagl M., Berger K., Ehken B., Smala

Präventionsstrategien



Wie in den bisherigen Kapiteln beschrieben, besteht Einigkeit darüber, dass die Verwendung von DEHP als Weichmacher problematisch ist. Wissenschaftliche Kommissionen auf der ganzen Welt empfehlen die Beschränkung seines Einsatzes.^{1, 4, 7, 16, 29, 34, 40, 41, 52, 53} Darüber hinaus sind heute zahlreiche Alternativen verfügbar, wie die Verwendung anderer Weichmacher für PVC oder völlig anderer, PVC-freier Materialien.

Daraus resultierten zahlreiche internationale, nationale und regionale Aktivitäten, zum Teil mit gesetzgeberischen Maßnahmen, im Gesundheitswesen sowie in zahlreichen anderen Branchen, wie der Spielzeug-, Nahrungsmittel- und Getränkeherstellung.

„Die verfügbaren Daten zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität und die beschränkten, jedoch aufschlussreichen, Daten zur Exposition beim Menschen deuten darauf hin, dass die Belastung des Menschen in dieser Situation für Nagetiere toxische Dosen erreicht, was im Gremium Anlass zu ernsthaften Bedenken gibt, dass eine Exposition die Entwicklung männlicher Fortpflanzungsorgane beeinträchtigen könnte.“⁴¹

Internationale und nationale Gesetze und Richtlinien:

1. In der EU-Verordnung Nr. 143/2011 wird Bis(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) als reproduktionstoxisch eingestuft. Ab dem 21. Januar 2015 ist die Vermarktung und Verwendung von DEHP ohne Sondergenehmigung verboten.⁵⁴
2. Die Europäische Union empfiehlt für medizinische Geräte den Einsatz anderer Materialien an Stelle DEHP-PVC.⁵²
3. Die Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates, „Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemical substances“ (REACH), trat am 1. Juni 2007 in Kraft. Sie stuft DEHP als besonders besorgniserregend ein. Solche Substanzen erfordern eine Autorisierung durch die European Chemicals Agency (ECHA) in Helsinki.⁵⁵
4. Gemäß der Richtlinie 2007/47/EG müssen DEHP-haltige medizinische Geräte entsprechend gekennzeichnet werden (siehe Abb. 17).⁵⁶
5. Im August 2008 trat der vom US-Kongress unterzeichnete Consumer Product Safety Improvement Act (CPSIA) in Kraft, der in Abschnitt 108 festlegt, dass mit Wirkung vom 10. Februar 2009 die Herstellung für den Vertrieb, das Anbieten zum Vertrieb, die kommerzielle Verbreitung oder der Import von Kinderspielzeug oder Kinderpflegeartikel, die DEHP, DBP oder BBP in Konzentrationen von mehr als 0,1 % enthalten, verboten sind.
6. Im Januar 2010 kündigte der australische Handelsminister Craig Emerson aufgrund der Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit ein Verbot für Artikel mit mehr als 1 % DEHP an.⁵⁷
7. Im Hinblick auf die Verpackung von Lebensmitteln ist der Einsatz von DEHP in Materialien mit Kontakt zu Lebensmitteln bereits gemäß Richtlinie 2007/19/EG der Kommission vom 30. März 2007 über Materialien und Gegenstände aus Kunststoff, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen, und Richtlinie 85/572/EWG des Rates über die Liste der Simulanzlösemittel für die Migrationsuntersuchungen von Materialien und Gegenständen aus Kunststoff, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen, beschränkt.
8. Für Lebensmittel wurden Verpackungen aus PVC mit oder ohne DEHP in zahlreichen Ländern, darunter Kanada, Spanien, Südkorea und Tschechien, entweder beschränkt oder verboten.⁵⁸

9. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) empfiehlt bei Frühgeborenen und Neugeborenen die Verwendung von alternativen Produkten zu Medizinprodukten aus DEHP-haltigem PVC. Das BfArM mahnt außerdem Hersteller von Medizinprodukten, DEHP-haltige Produkte zu kennzeichnen und sich mehr um die Entwicklung sichererer Alternativen zu bemühen.⁵⁹
10. Auch die US-amerikanische Food and Drug Administration hat ein FDA Safety Assessment und eine Public Health Notification herausgegeben, in der sie Gesundheitsdienstleister mahnt, bei bestimmten, gefährdeten Patienten Alternativen zu DEHP-haltigen Geräten zu verwenden.¹⁶
11. Das wissenschaftliche Expertenforum zu DEHP des Ministeriums Health Canada empfahl unter anderem, dass Aufbewahrungsbehälter für die Applikation von lipophilen Wirkstoffen kein DEHP enthalten sollten.⁶⁰ Darüber hinaus hat Health Canada ein Verbot des Vertriebs, der Werbung für und des Imports von DEHP-haltigem Spielzeug für Kinder unter drei Jahren und DEHP-haltige Produkte für Kinder unter drei Jahren, die wahrscheinlich in den Mund genommen werden, verboten.⁶¹
12. Argentinien, Österreich, Zypern, Tschechien, Dänemark, Fidschi, Finnland, Deutschland, Griechenland, Italien, Japan, Mexiko, Norwegen und Schweden haben den Einsatz von Phthalaten in Kinderspielzeug beschränkt.⁵³
13. In ihrem neuesten Entwurf der Richtlinie 2002/95/EG (RoHS) zur Beschränkung der Verwendung bestimmter gefährlicher Stoffe in Elektro- und Elektronikgeräten hat die Europäische Union DEHP in die Liste verbotener Substanzen aufgenommen.
14. Seit dem 1. April 2004 sollen DEHP-haltige Kosmetikprodukte gemäß Richtlinie 2004/93/EG der Kommission vom 21. September 2004 zur Anpassung der Anhänge II und III der Richtlinie 76/768/EWG des Rates über kosmetische Mittel nicht mehr an Verbraucher in der EU geliefert werden.
15. Gemäß der Anforderungen der Stockholmer Konvention zur Freisetzung von Dioxinen und anderer langlebiger organischer Schadstoffe (Furane, Hexachlorbenzen und PCB) soll jede Partei die gesamte Freisetzung aus anthropogenen Quellen jeder chemischen Verbindung auf ein Minimum reduzieren ... mit dem Ziel der kontinuierlichen Minimierung und, sofern praktizierbar, endgültigen Eliminierung dieser Stoffe.⁶²



16. Bedenken in Bezug auf die Freisetzung von Dioxinen durch Müllverbrennung veranlasste die japanische Regierung dazu, ein neues Gesetz zu Behältern und Verpackungsmaterial zu erlassen, das die Hersteller von Verpackungsmaterial dazu verpflichtete, Abfallprodukte ab dem Jahr 2000 zu recyceln. Das Gesetz veranlasste mehrere große japanische Hersteller von Haushaltsartikeln und Kosmetika dazu, Zeitpläne zu veröffentlichen, die anzeigen, bis wann sie für verschiedene Arten von Verpackungen für Kosmetika, Lebensmittel und Pharmazeutika auf Polypropylen und andere Materialien umsteigen werden.⁶³
17. Die Kampagne Health Care Without Harm ist ein internationales Bündnis von 420 Organisationen in 51 Ländern. Zu den Organisationen gehören Krankenhäuser und Gesundheitseinrichtungen, medizinische Fachkräfte, Gemeindegruppen, Interessensgemeinschaften, Gewerkschaften, Umwelt- und Umweltgesundheitsorganisationen sowie religiöse Gruppen. Eines der Ziele der Kampagne ist es, PVC und langlebige toxische Chemikalien schrittweise zu eliminieren und Ansporn für eine breiter angelegte Kampagne für ein Verbot von PVC zu geben.⁶⁵



Abb. 17: Gemäß der Richtlinie 2007/47/EG 61 müssen DEHP-haltige medizinische Geräte entsprechend gekennzeichnet werden.

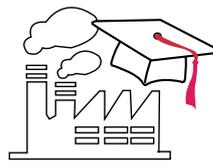
DEHP-Belastung

Präventionsstrategien



Initiativen und Kampagnen

1. Im November 2011 gab die Food and Drug Administration (FDA) einen neuen erlaubten Höchstwert (0,006 mg/l) für Diethylhexylphthalat (DEHP) in abgefülltem Wasser bekannt. Die Hersteller sind verpflichtet, die Konzentrationen zu kontrollieren.⁶⁴
2. Kaiser Permanente, das Miller Childrens Hospital in Long Beach, das Lucile Packard Children Hospital an der Stanford University und das John Muir Medical Center in Walnut Creek werden PVC-haltige medizinische Geräte allmählich aus ihren Neonatalstationen entfernen⁶⁵
3. Der Bund für Umwelt und Naturschutz Deutschland, das Bündnis Health Care Without Harm (HCWH) und die Europäische Akademie für Umweltmedizin (EUROPAEM) haben die Initiative „Schadstoff-freies Krankenhaus“ gestartet. Die Umweltorganisationen haben die Krankenhäuser in Deutschland dazu aufgerufen, auf PVC-haltige Medizinprodukte zu verzichten.⁶⁶ Die Kinderklinik Glanzing des Wiener Krankenanstaltenverbands ist weltweit die erste Neonatalstation, die angekündigt hat, vollkommen ohne PVC-Kunststoffe auszukommen.⁶⁵
4. In Spanien haben mehr als 60 Gemeinden Maßnahmen zur allmählichen Eliminierung von PVC bewilligt. Dasselbe gilt für Deutschland, wo immer mehr Städte eigenen Angaben zufolge PVC in öffentlichen Gebäuden verbieten.⁵³
5. Die Liste von Stoffen für prioritäre Maßnahmen (OSPAR List of Chemicals for Priority Action) umfasst mehrere Substanzen, die Nebenprodukte der Herstellung von Chlor und PVC oder Zusatzstoffe von PVC sind: Dioxine und Furane, Chlorparaffine, Quecksilber und organische Quecksilberverbindungen, Blei und organische Bleiverbindungen, organische Zinnverbindungen, bestimmte Phthalate (DBP und DEHP).⁶⁷



Forschung und Industrie

1. B. Braun hat Di(2-ethylhexyl)terephthalat bzw. DOTP = Dioctyl-Terephthalat (DEHT bzw. DOTP), einen phthalatfreien Weichmacher mit anderer chemischer Struktur, erworben und weiterentwickelt. DEHT oder DOTP ist der einzige Weichmacher für flexibles PVC, der in Tests keine toxischen Nebenwirkungen zeigt (s. Abb. 20).^{7, 68}
2. Immer mehr Chemieproduzenten entwickeln und produzieren alternative Weichmacher. Es sind umfassende und gründliche Untersuchungen nötig, bevor diese Weichmacher, wie z. B. TOTM/TEHTM und Hexamol® DINCH genehmigt werden.
3. Zahlreiche Hersteller von Medizinprodukten, einschließlich B. Braun, haben in die Erforschung anderer Materialien als DEHP-PVC für Medizinprodukte investiert (s. Abb. 19).

Weitere Informationen zu diesen drei Ansätzen finden sich in den nachfolgenden Abschnitten (S. 17-19 und Abb. 22)

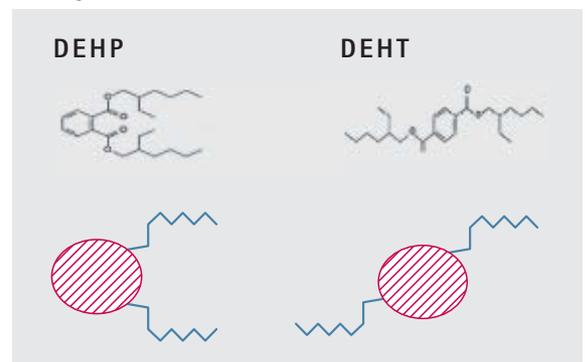


Abb. 18: DEHT steht für Di(2-ethylhexyl)terephthalat, auch bezeichnet als DOTP (Dioctyl-Terephthalat). Die chemische Struktur ist unterschiedlich zu der von DEHP.

Merkmale des alternativen Weichmachers DEHT

Di(2-ethylhexyl)terephthalat (DEHT) ist ein phthalatfreier Allzweckweichmacher, der seit 1975 im Handel ist. Beispielsweise verwenden Coca Cola und andere Unternehmen DEHT schon seit Langem für ihre Flaschen. Das „T“ in PET steht für Terephthalat (s. Abb. 20). Auch die Spielzeugindustrie setzt diesen Weichmacher vielfach ein.

DEHT wurde von der Eastman Company erfunden und produziert. Daher lautet einer seiner Handelsnamen Eastman 168.

Toxizitätsprofil von DEHT

DEHT wurde in zahlreichen in-vitro- und in-vivo-Studien hinsichtlich seines Toxizitätsprofils untersucht. Es wurden Untersuchungen zur Akuttoxizität bei oraler, dermaler und okularer Exposition sowie bei Inhalation durchgeführt. Dabei lag der Fokus auf der akuten, subakuten und subchronischen Toxizität. Alle Studien haben ein ausgezeichnetes toxikologisches Profil ergeben.

Tests zur Entwicklungstoxizität ergaben bei männlichen Ratten weder eine Änderung der geschlechtlichen Differenzierung während der Entwicklung noch eine Wirkung auf die Entwicklung männlicher Geschlechtsorgane. Es gab auch keine östrogene Wirkung. Alle Tests auf Genotoxizität und Mutagenizität waren negativ. Es gab keinen Einfluss auf die Tumorzinzidenz und Kanzerogenität, und es



Abb. 19: DEHP-freier Schlauch



kam zu keiner Induktion von Leberperoxisomen, die als Zeichen einer potenziellen Kanzerogenität angesehen werden.

Eine GLP-konforme Toxizitätsstudie bei Ratten mit kontinuierlicher Infusion von DEHT über 4 Wochen zeigte, dass DEHT, das über eine IV-Infusion appliziert wurde, bei einer Menge von 381,6mg/kg/Tag (NOAEL=381,6mg/kgxTag) systemisch und lokal ohne Auftreten von unerwünschten Effekten gut vertragen wurde. Insbesondere traten keine Wirkungen auf Fortpflanzungsgewebe/-organe, Nieren, Hepatozyten und Peroxisome der Leber, die bekannte Ziele einer DEHP-Toxizität sind, auf. Es wurde eine klinische Untersuchung mit 203 Freiwilligen durchgeführt um DEHT hinsichtlich seines Potenzials zur Auslösung von Hautreizungen zu testen.⁶⁹ DEHT zeigte sich als nicht hautreizend und löste keine Kontakt-sensibilisierung aus.

Diese Daten zeigen, dass der Weichmacher DEHT (Eastman 168) eine geringe akute Toxizität besitzt, im Wesentlichen nicht hautreizend ist und bei Menschen voraussichtlich keine Kontaktsensibilisierung auslöst.⁷⁰

- Phthalat-freie Allzweck-Weichmacher
- Seit 1975 in Gebrauch!
- Chemische Bezeichnung: Bis(2-ethylhexyl)-1,4-benzendicarboxylat Synonyme: Di(2-ethylhexyl)terephthalat (DEHT) Das „T“ im PET von Getränkeflaschen steht für Terephthalat (Terephthalsäure).



Abb. 20: Getränkeflaschen aus PET

Präventionsstrategien

Zulassungsprofil von DEHT

DEHT-Eastman168 wurde von mehreren Behörden in aller Welt gründlich bewertet und in Zulassungslisten aufgenommen.

- USA: von der Food Contact Notification (FCN) für zahlreiche Anwendungen mit Kontakt zu Lebensmitteln zugelassen⁷¹
- Europäische Union: Zulassung durch die European Food Safety Authority (EFSA); Überprüfung durch die SCENIHR für den Einsatz in medizinischen Anwendungen. DEHT ist durch REACH als nicht CMR (kanzerogen, mutagen oder reproduktionstoxisch) klassifiziert. 60 Produkte, die kein DEHP enthalten, können mit entsprechenden Symbolen als DEHP-frei gekennzeichnet werden.
- Deutschland: vom Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) zugelassen für die Verwendung in weichmacherhaltigem PVC einschließlich Getränkeschläuchen, Deckelauskleidungen und Lebensmittelverpackungen
- Schweiz: DEHT ist nicht auf der Schweizer Giftliste aufgeführt und gilt demnach nicht als toxisch
- Japan: Die japanische Hygienic PVC Association führt DEHT auf ihrer Liste positiver Substanzen



Umweltprofil:

Die Löslichkeit von DEHT in Wasser ist sehr gering. In destilliertem Wasser wird eine Löslichkeit von 0,4 µg/l angegeben. Die Daten zur aquatischen Toxizität zeigen, dass es bei keiner untersuchten Art bei Konzentrationen an oder nahe der Wasserlöslichkeitsgrenze akute oder chronische Wirkungen gab. Eine Studie zeigte außerdem bei Konzentrationen, die mehrfach über der Löslichkeitsgrenze lagen, unter den getesteten Bedingungen keine Auswirkung auf das Überleben. Subletale Auswirkungen beispielsweise auf das Wachstum, die Fortpflanzung, Schalenzusammensetzung und Schlupffähigkeit der Eier wurden ebenfalls in keiner der Studien bei den getesteten Konzentrationen festgestellt. Da DEHT eine starke Tendenz aufweist, von Sedimenten in der aquatischen Umgebung aufgenommen zu werden, wurde eine Sediment-Wasser-Toxizitätsstudie mit dotiertem Sediment gemäß OECD durchgeführt, um zu zeigen, dass DEHT keine negativen Auswirkungen auf aquatische Sedimentlebewesen hat. Der Sedimenttest ergab, dass die EC50 höher war als die höchste von der Methode empfohlene Testkonzentration. Im Hinblick auf den biologischen Abbau ergaben Untersuchungen, dass 37 bis 56 % des ursprünglichen DEHT in 28 Tagen abgebaut waren.

Diese Studien weisen darauf hin, dass DEHT sowohl endgültig als auch primär abbaubar ist.⁷⁰

Weitere Materialien für medizinische Geräte und Wirkstoffbehälter

Angesichts der Defizite von PVC, insbesondere der Sorptionseffekte, die einen Einfluss auf die Effektivität und den Erfolg einer Therapie haben, werden seit geraumer Zeit andere Materialien für medizinische Geräte und Wirkstoffbehälter untersucht. Stärker inerte Polymere wie Polyethylenterephthalat (PET) oder Polyamid (PA) haben eine geringere Wechselwirkung zur Folge.^{74,75} Andererseits ist nicht jedes Polymer als Verpackungsmaterial für Pharmazeutika geeignet. Aufgrund seiner festen mechanischen Eigenschaften kann PET beispielsweise kaum für flexible Schläuche oder Beutel eingesetzt werden.⁴⁶

Solche Überlegungen haben außerdem zu Verbundmaterialien wie mehrschichtigen Folien geführt. Bei ihnen besteht die innere Schicht aus Polypropylen, die äußeren Schichten sind aus Polyethylen und Polyester.



Abb. 21: DEHT ist offiziell Bestandteil der Liste positiver Substanzen

Sorptionsverhalten von Polyethylen/Polypropylen

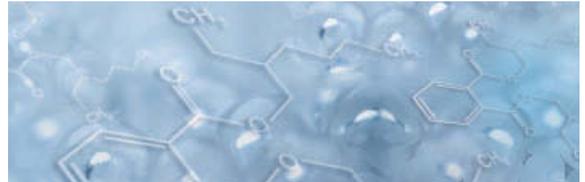
Polyethylen (PE) und Polypropylen (PP), beides Vertreter der Klasse der Polyolefine, sind Materialien, die nachweislich für die Herstellung von Infusionsbehältern geeignet sind. Gemäß Europäischem Arzneibuch⁷⁴ sind Wirkstoffbehälter aus PE für den medizinischen Einsatz frei von Weichmachern, Zusatzstoffen und anderen Verbindungen, die potenziell in die Infusionslösung migrieren können. Sie sind chemisch inert und toxikologisch sicher.

Als repräsentative Beispiele für die hinreichend bekannte Gruppe von Wirkstoffen, die eine erhebliche Sorption zu PVC aufweisen, wurden Nitroglycerin und Diazepam hinsichtlich ihres Sorptionsverhaltens gegenüber alternativen Kunststoffen untersucht. Bei beiden Wirkstoffen zeigten PE und PP signifikant niedrigere Sorptionsraten als Standardschläuche aus PVC (s. Abb. 23).⁴⁶

Zahlreiche weitere Studien haben gezeigt, dass PE/PP im Vergleich zu anderen Kunststoffen das geringste Sorptionspotenzial für Wirkstoffe bieten.^{75, 76, 77}

DEHP	In Tierstudien verursacht DEHP Reproduktions- und Entwicklungsschäden. Diese Studienergebnisse haben eine plausible Relevanz für Menschen, insbesondere männliche Säuglinge, Kinder sowie schwangere und stillende Frauen.
BBP	Studien melden eine Reproduktionstoxizität bei adulten Ratten und eine Entwicklungstoxizität bei Ratten und Mäusen. Diese Ergebnisse gelten als relevant für Menschen.
DBP	Untersuchungen melden eine Entwicklungstoxizität bei exponierten Ratten und Mäusen.
DINP	Eine Exposition von Kindern durch Kinderprodukte ist häufig. Kinder können 10- bis 100-mal höheren Belastungen ausgesetzt sein als Erwachsene, wenn sie Spielzeug und andere Artikel, die DINP enthalten, in den Mund nehmen. Die Qualität der toxikologischen Evidenz ist schwächer als für DEHP.
DIDP	Kinder sind bei Exposition einer eventuell höheren Belastung ausgesetzt als Erwachsene, wenn sie Spielzeug und andere Objekte, die DIDP enthalten, in den Mund nehmen.

Abb. 22: Gefahr häufiger Weichmacher⁵¹



Allgemein haben Modelle der Wechselwirkungseigenschaften von in pharmazeutischen Behältersystemen eingesetzten Kunststoffen mit Lösungen ergeben, dass PP die niedrigste Bindungsneigung für Wirkstoffe besitzt, dicht gefolgt von PE.⁷⁸

Umwelteinflüsse von Polyethylen/Polypropylen

Der Großteil des medizinischen Abfalls wird heutzutage verbrannt. In Großbritannien schreibt beispielsweise die „Landfill Directive“ vor, dass klinischer Abfall nicht auf Deponien entsorgt werden darf, sondern verbrannt werden muss. Wie bereits erwähnt, ist die Entsorgung von PVC durch Verbrennung mit der Entstehung und Freisetzung von polychlorierten Dibenzodioxinen und Dibenzofuranen (PCDD/PCDF), die beide sowohl im Rauchgas als auch in der Asche enthalten sind, in die Umwelt assoziiert.

So wie alle Kohlenwasserstoffe brennen Polyethylen und Polypropylen sehr gut. Als Verbrennungsprodukte einer vollständigen Verbrennung bleiben lediglich Kohlendioxid und Wasser übrig, die beide nicht toxisch sind und keine Umweltgefährdung darstellen.⁷⁹



Abb. 23: PE und PP weisen niedrigere Sorptionsraten für Arzneimittel auf als PVC

Risikoprophylaxe

Ecoflac® plus

Der innovative Infusionslösungsbehälter, der eine sichere und bequeme Durchführung aller Infusionsverfahren von der Zuspritzung von Arzneimitteln bis hin zur Arzneimittelapplikation, ermöglicht. Behälterbedingte Inkompatibilitäten werden durch ein spezielles Polyethylenmaterial verhindert. Dieses ist:

- Chemisch inert
- Toxikologisch unbedenklich
- Ohne Weichmacher, Zusatzstoffe und andere Bestandteile
- Ohne Substanzen, die möglicherweise in das fertige Präparat entweichen können



Mini-Plasco®

Mini-Plasco® ist eine Familie kleinvolumiger Behälter aus Polyethylen oder Polypropylen für den medizinischen Einsatz für parenteral zu verabreichende Lösungen. Diese Polymere sind chemisch inert und toxikologisch unbedenklich und enthalten keine Weichmacher, Zusatzstoffe und andere Verbindungen, die potenziell in das fertige Präparat migrieren können.

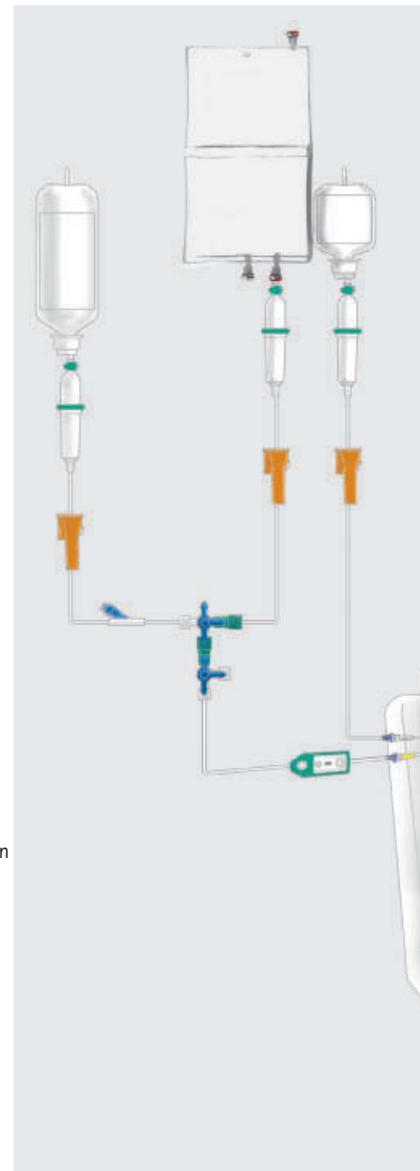


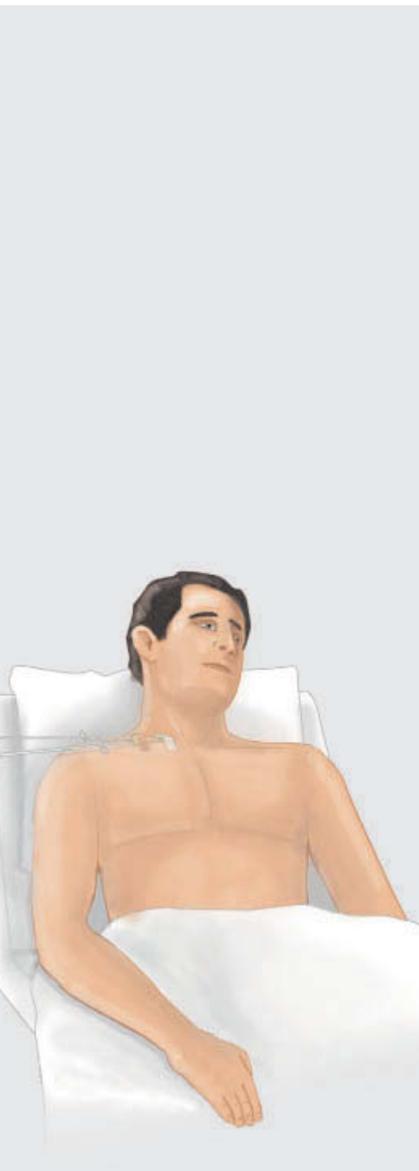
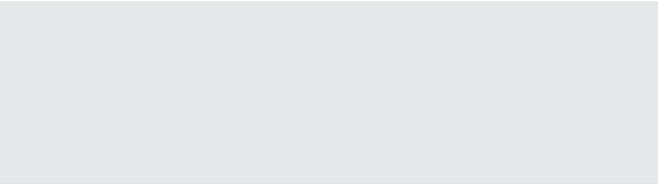
ConComp®

Kostenlose Datenbank zu Wirkstoffen, die mit Ecoflac® plus kompatibel sind.

- Bietet Informationen zu Wechselwirkungen zwischen bestimmten Arzneimitteln, Trägerlösungen und Behältermaterialien.
- Liefert einen Überblick über die wissenschaftliche Fachliteratur zur Wirkstoffkompatibilität mit dem Behälter.

www.concomp-partner.com





NuTRiflex® System

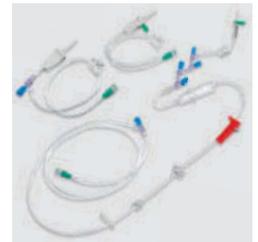
Das NuTRiflex® System ist ein einsatzfertiges Mehrkammerbeutelssystem für die „Totale Parenterale Ernährung“ (TPE). Es vereint Komfort mit mehr Sicherheit, indem es gewährleistet, dass der Patient die genaue Nährstoffmenge erhält. Der NuTRiflex®-System-Beutel ist latex-, DEHP- und PVC-frei.



Cyto-Set® System

Das Komplettsystem für die sichere und einfache Applikation toxischer Wirkstoffe, das Wechselwirkungen zwischen bestimmten Wirkstoffen und dem Material verhindert.

- Besteht aus dem biokompatiblen Schlauchmaterial Polyurethan, welches chemisch inert ist (d. h. es kann mit Wirkstoffen verwendet werden, deren Anwendung mit Materialien aus PVC nicht empfohlen ist, z. B. Paclitaxel)
- Frei von Halogenen (wie Chlor): somit treten bei der Entsorgung keine Probleme auf, da keine Chlorwasserstoffgase oder Dioxine freigesetzt werden
- Ohne Weichmacher: keine Schädigung von Patienten



Auch als System mit transparentem Lichtschutz für die Applikation lichtempfindlicher toxischer Wirkstoffe.



Risikoprophylaxe



B. Braun Infusionsbestecke

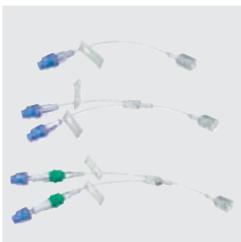
Infusionsbestecke für sichere und bequeme Infusionen mit Schläuchen aus PVC, die kein DEHP, sondern den neuen Weichmacher DEHT (Eastman 168) enthalten. Dieser ist nicht genotoxisch und daher nicht schädlich für Patienten oder die Umwelt. Die Produkte sind als DEHP-frei gekennzeichnet.



Intrafix® SafeSet Neutrapur® (PVC-frei)

Infusionsbesteck für die sichere und bequeme Durchführung von Infusionen ohne Wechselwirkungen zwischen bestimmten Arzneimitteln und Material:

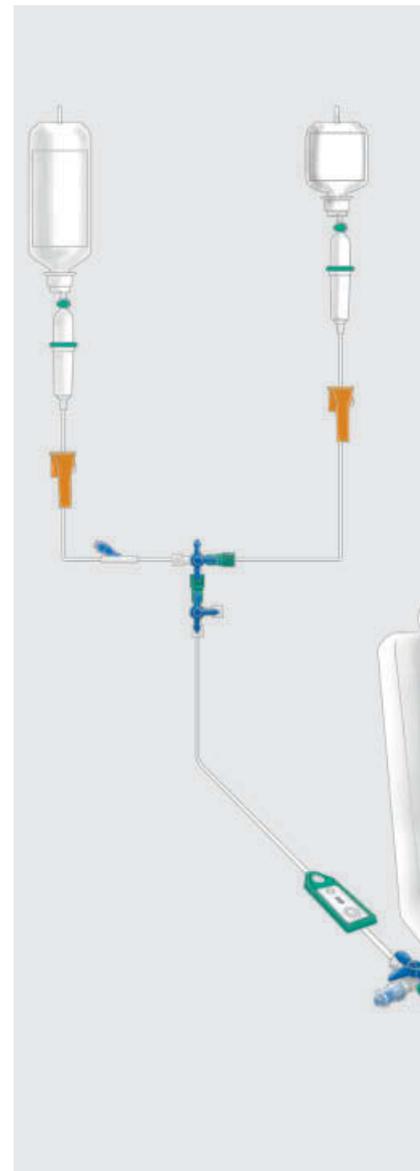
- Besteht aus dem biokompatiblen Schlauchmaterial Polyurethan, welches chemisch inert ist (d. h. es kann mit Wirkstoffen verwendet werden, deren Anwendung mit PVC-haltigen Materialien nicht empfohlen ist, z. B. Taxol®)
- Frei von Halogenen (wie Chlor): Somit treten bei der Entsorgung keine Probleme auf, da keine Chlorwasserstoffgase oder Dioxine freigesetzt werden.
- Ohne Weichmacher: keine Schädigung von Patienten

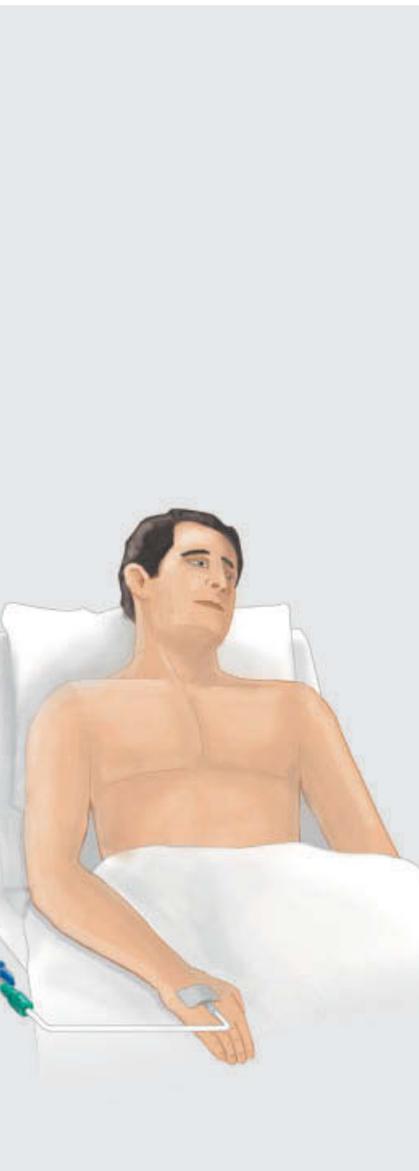
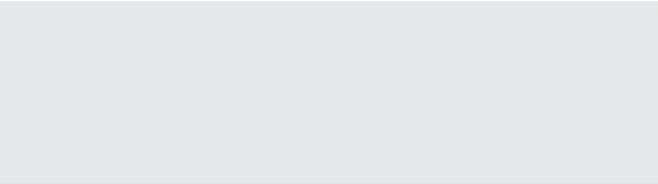


Verlängerungsleitung mit nadelfreiem Safeflow-Ventil

Verlängerungssets mit den integrierten Zweibegeventilen Safeflow ermöglichen die sichere Handhabung abseits der Injektionsstelle. Die glatte Oberfläche der Ventile ermöglicht eine effiziente Wischdesinfektion.

Die Verlängerungsleitungen sind PVC-, DEHP- und latexfrei.





Discofix® C mit Verlängerungsleitung

Verlängerungssets mit integriertem Dreiwegehahn ermöglichen die sichere Handhabung abseits der Injektionsstelle.

Discofix® C mit Verlängerungsleitung ist DEHP- und latexfrei.



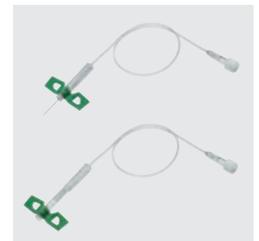
Discofix® C mit Safeflow und Verlängerungsleitung

Die Verlängerungssets mit Dreiwegehahn und integriertem nadelfreiem Membranventil ermöglichen die Handhabung im geschlossenen System abseits der Injektionsstelle. Discofix® C Verlängerungssets sind DEHP- und latexfrei.



Venofix® Safety

Venenverweilkanüle für Kurzzeitinfusionen, Blutentnahmen, Injektionen und Transfusionen. Venofix® Safety sind DEHP- und latexfrei.



Literatur

Literature

- [1] European Union Risk Assessment Report. bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) <http://echa.europa.eu/documents/10162/e614617d-58e7-42d9-b7fb-d7bab8f26feb>
- [2] Cadogan DF, Howick CJ (2000) Plasticizers in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Wiley-VCH, Weinheim. doi: 10.1002/14356007.a20_439.
- [3] <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM080457.pdf>
- [4] Umweltbundesamt, Berlin, Hrsg. (2/2007) Phthalate – die nützlichen Weichmacher mit den unerwünschten Eigenschaften: 3, 10.
- [5] Kroschwitz JI (1998) Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology. Fourth Edition. John Wiley and Sons, New York.
- [6] <http://www.chm.bris.ac.uk/webprojects2001/esser/manufacture.html>
- [7] SCENIHR opinion on the safety of medical devices containing dehp plasticized pvc or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk 2008.
- [8] Haishima Y, Seshimo F, Higuchi T, Yamazaki H, Hasegawa C, et al. (2005) Development of a simple method for predicting the levels of di(2-ethylhexyl) phthalate migrated from PVC medical devices into pharmaceutical solutions. *Int J Pharm* 2005; 298:126-42.
- [9] Hanawa T, Muramatsu E, Asakawa K, Suzuki M, Tanaka M, et al. (2000) Investigation of the release behavior of diethylhexyl phthalate from the polyvinyl-chloride tubing for intravenous administration. *Int J Pharm*; 210:109-15.
- [10] Hanawa T, Endoh N, Kazuno F, Suzuki M, Kobayashi D, et al. (2003) Investigation of the release behavior of diethylhexyl phthalate from polyvinyl chloride tubing for intravenous administration based on HCO60. *Int J Pharm*; 267:141-9.
- [11] Loff S, Kabs F, Witt K, Sartoris J, Mandl B, Niessen KH, Waag KL (2000) Polyvinylchloride infusion lines expose infants to large amounts of toxic plasticizers. *J Pediatr Surg*; 35:1775-81.
- [12] Loff S, Kabs F, Subotic U, Schaible T, Reinecke F, Langbein M (2002) Kinetics of diethylhexylphthalate extraction from polyvinylchloride-infusion lines. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*; 26:305-9.
- [13] Loff S, Subotic U, Reinicke F, Wischmann H, Brade J (2004) Extraction of Di-ethylhexyl-phthalate from Perfusion Lines of Various Material, Length and Brand by Lipid Emulsions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; 39:341-345.
- [14] Bourdeaux D, Sautou-Miranda V, Bagel-Boithias S, Boyer A, Chopineau J (2004) Analysis by liquid chromatography and infrared spectrometry of di(2-ethylhexyl)phthalate released by multilayer infusion tubing. *J Pharm Biomed Anal*; 35:57-64.
- [15] Demore B, Vigneron J, Perrin A, Hoffman MA, Hoffman M (2002) Leaching of diethylhexyl phthalate from polyvinyl chloride bags into intravenous etoposide solution. *J Clin Pharm Ther*; 27:139-42.
- [16] FDA Public Health Notification: PVC Devices Containing the Plasticizer DEHP. Accessed at <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/PublicHealthNotifications/ucm062182.htm>
- [17] Rubin RJ, Schiffer CA (1976) Fate in humans of the plasticizer, di-2-ethylhexyl phthalate, arising from transfusion of platelets stored in vinyl plastic bags. *Transfusion* 16(4), 330-335.
- [18] Jaeger RJ, Rubin RJ (1972) Migration of a phthalate ester plasticizer from polyvinyl chloride blood bags into stored human blood and its localization in human tissues. *N Engl J Med* 287(22), 1114-1118.
- [19] Sjöberg P, Bondesson U, Sedin G and Gustafsson J (1985a) Disposition of di- and mono- 2ethylhexyl)phthalate in newborn infants subjected to exchange transfusions. *Eu J Clin. Invest.* 15, 430-436.
- [20] Easterling RE, Johnson E, Napier EA (1974) Plasma extraction of plasticizers from "medical grade" polyvinylchloride tubing. *Proc Soc Exp Biol Med* 147, 572-574.
- [21] Beitz C, Bertsch T, Hannak D, Schrammel W, Einberger C, Wehling M (8/2005) Compatibility of plastics with cytotoxic drug solutions—comparison of polyethylene with other container materials. *Int Journ of Pharm*; (1)185: 113-121.

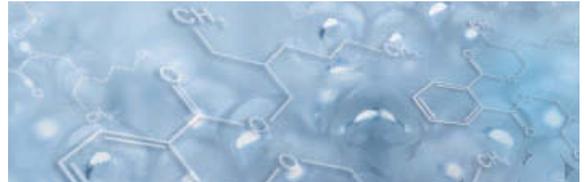
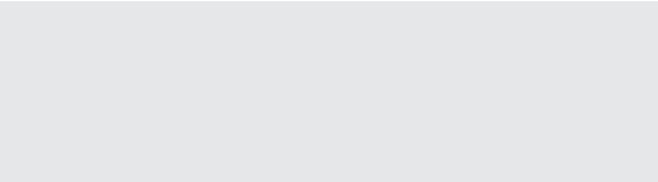


- [22] Trissel LA, Pearson SD (2/1994) Storage of lorazepam in three injectable solutions in polyvinyl chloride and polyolefin bags. *Am J Hosp Pharm*; 1;51(3):368-72.
- [23] Lee MG, Fenton-May V (1981) Absorption of isosorbide dinitrate by PVC infusion bags and administration sets. *J Clin Hosp Pharm*, Sep;6 (3):209-11.
- [24] Treleano A, Wolz G, Brandsch R, Welle F (3/2009) Investigation into the sorption of nitroglycerin and diazepam into PVC tubes and alternative tube materials during application. Epub 2008 Nov 5. *Int J Pharm*; 18;369(1-2):30-7.
- [25] Martens HJ, De Goede PN, Van Loenen AC (2/1990) Sorption of various drugs in polyvinyl chloride, glass, and polyethylene-lined infusion containers. *Am J Hosp Pharm*; 1990 Feb;47(2):369-73.
- [26] Frenette AJ, MacLean RD, Williamson D, Marsolais P, Donnelly RF (9/2011) Stability of levothyroxine injection in glass, polyvinyl chloride, and polyolefin containers. *Am J Health Syst Pharm*; 15;68(18):1723-8.
- [27] Hedley AJ, Wong TW, Hui LL, Malisch R, Nelson EA (2/2006) Breast milk dioxins in Hong Kong and Pearl River Delta. *Environ Health Perspect*; 114(2):202-8.
- [28] WHO Factsheet no 225, 2010, Dioxins and their effect on human health, May 2012
- [29] http://www.pvc.org/en/p/Health_concerns_about_Phthalate_plasticisers
- [30] Desdoits-Lethimonier C, Albert O, Le Bizec B, Perdu E, Zalko D, Courant F, Lesné L, Guillé F, Dejuq-Rainsford N, Jégou B (3/2012) Human testis steroidogenesis is inhibited by phthalates. *Hum Reprod*; 2012 Mar 8. [Epub ahead of print]
- [31] Dodson RE, Nishioka M, Standley LJ, Perovich LJ, Brody JG, Rudel RA Endocrine Disruptors and Asthma-Associated Chemicals in Consumer Products <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1104052> Online 8 March 2012
- [32] Hannas BR, Furr J, Lambright CS, Wilson VS, Foster PM, Gray LE (2011) Dipentyl phthalate dosing during sexual differentiation disrupts fetal testis function and postnatal development of the male Sprague-Dawley rat with greater relative potency than other phthalates. *Toxicol Sci* 120(1):184-193.
- [33] Colborn T, vomSaal F, Soto A (1993) Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect* 101(5):378-385.
- [34] CERHR and Health Care Without Harm, HCWH, FDA, C. f. D. a. R. H. (2002) Safety Assessment of Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP). Released from PVC Medical Devices.
- [35] Rais-Bahrani et al. *Environmental Health Perspectives*, 2004;13/112.
- [36] Sharpe RM, Skakkebaek NE (2008) Testicular dysgenesis syndrome: mechanistic insights and potential new downstream effects. *Fertil Steril* 2008; 89(2 Suppl):e33-e38.
- [37] Rusyn I, Peters JM, Cunningham ML (5/2006) Effects of DEHP in the Liver: Modes of Action and Species-Specific Differences. *Crit Rev Toxicol*; 36(5): 459-479. doi:10.1080/10408440600779065
- [38] Latini G (2000) Potential hazards of exposure to di-(2-ethylhexyl)-phthalate in babies. A review. *Biol Neonate* 78:269-276.
- [39] Tickner JA, Schettler T, Guidotti T, McCally M, Rossi M (1/2001) Health risks posed by use of Di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) in PVC medical devices: a critical review. *Am J Ind Med*;39(1):100-11.
- [40] IARC 2000 Monograph 77 on the evaluation of carcinogenicity to humans.
- [41] National toxicology program, the US department of health and human services (11/2006) Center for the evaluation of risks to human reproduction: NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Di(2-Ethylhexyl) Phthalate (DEHP). *NIH Publication* No. 06 - 4476.

DEHP-Belastung

Literatur

- [42] Tomatis L. The IARC monographs program: changing attitudes towards public health. *Int J Occup Environ Health*. 2002 Apr-Jun;8(2):144-52.
- [43] Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) for Torisel (temsirrolimus). Wyeth, Januar 2009, Abschnitt 6.2.
- [44] Panknin HT. Particle release from infusion equipment: etiology of acute venous thromboses. *Kinderkrankenschwester*. 2007;26:407-8.
- [45] Danschutter D, Braet F, Van Gysegheem E, Hachimi-Idrissi S, Van Bruwaene B, Moloney-Harmon P, Huyghens L. Di-(2-ethylhexyl) phthalate and deep venous thrombosis in children: a clinical and experimental analysis. *Pediatrics*. 2007;119:e742-53.
- [46] Treleano A, Wolz G, Brandsch R, Welle F (3/2009) Investigation into the sorption of nitroglycerin and diazepam into PVC tubes and alternative tube materials during application. *Int J harm*;18;369(1-2):30-7.
- [47] IARC (1997) Polychlorinated dibenzo-p-dioxins and polychlorinated dibenzofurans. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 69:1-343.
- [48] Steenland K, Bertazzi P, Baccarelli A, Kogevinas M (2004) Dioxin revisited: developments since the 1997 IARC classification of dioxin as a human carcinogen. *Environ Health Perspect* 112:1265-1268.
- [49] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Polychlorinated Dibenzo-Para-Dioxins and Polychlorinated Dibenzofurans. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 1997;69:1-631.
- [50] EPA 2012 Reanalysis of key issues related to dioxin toxicity and response to NAS comments
- [51] Wargo et al. Plastics That May Be Harmful to Children and Reproductive Health. *Environment & Human Health, Inc*. 2008
- [52] European Commission, T. S. C. o. M. P. a. M. D. (2002). "Opinion on Medical Devices Containing DEHP Plasticised PVC; Neonates and Other Groups Possibly at Risk from DEHP Toxicity."
- [53] Greenpeace International (2003) PVC-Free Future: A Review of Restrictions and PVC-free Policies Worldwide.
- [54] Änderung im Anhang der REACH-Regulation (PDF), Stand 17. Februar 2011
- [55] REACH - Registration, Evaluation, Authorisation of Chemicals (2009) http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/de/oj/2007/l_136/l_13620070529de00030280.pdf
- [56] RICHTLINIE 2007/47/EG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 5. September 2007 zur Änderung der Richtlinien 90/385/EWG des Rates zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über aktive implantierbare medizinische Geräte und 93/42/EWG des Rates über Medizinprodukte sowie der Richtlinie 98/8/EG über das Inverkehrbringen von Biozid-Produkten
- [57] Emerson C, ALP Australia Bans Phthalates in Toys.
- [58] PVC: The Poison Plastic. PVC Governmental Policies around the World. <<http://www.besafenet.com/pvc/government.htm>.>
- [59] Referenz-Nr.: 9211/0506 DEHP als Weichmacher in Medizinprodukten aus PVC. Erstellt: 22.05.2006 <http://www.bfarm.de/DE/Medizinprodukte/riskinfo/empfehlungen/dehp.html>
- [60] Health Canada, (2002) DEHP in Medical Devices: an exposure and toxicity assessment. Medical Devices Bureau, Therapeutic Products Directorate, Health Products and Food Branch, Health Canada. Ottawa, Canada.
- [61] Health Canada. Consumer Product Safety. (2007) Proposal for legislative action on di(2-ethylhexyl) phthalate under the Hazardous Products Act.
- [62] <http://chm.pops.int>
- [63] Japanese Makers to Switch from PVC to Eco-Based Containers', Nikkei, Tokyo, January 14, 1998.
- [64] FoodBev.com, 31.01.2012



- [65] Health Care Without Harm (2003) Glanzing Clinic in Vienna is First PVC-Free Pediatric Unit Worldwide. Press release (June 13, 2003).
- [66] Initiative „Schadstoffreies Krankenhaus“ gegen PVC-haltige Medizinprodukte. Deutsches Ärzteblatt, Ausgabe 15. November 2006; <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/26355>.
- [67] OSPAR List of Chemicals for Priority Action (Revised 2011), Reference number 2004-12; www.ospar.org
- [68] Winitzer, U (2011) Non-Clinical Testing of the Plasticizer Di-2-ethylhexyl-terephthalate (DEHT) under Clinically relevant Conditions. ITO Symposium 15.-16. Sep 2011.
- [69] Winitzer U, Rickenbacher U, Katerkamp A, Schachtrupp A. Systemic toxicity of di-2-ethylhexyl terephthalate (DEHT) in rodents following four weeks of intravenous exposure. *Toxicol Lett*. 2011 Aug 10;205(1):8-14.
- [70] Unpublished data, Eastman Chemical Company.
- [71] <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/fcn/fcnNavigation.cfm?pt=opaListing&displayAll=true>
- [72] Stoffers, N.H., Stoermer, A., Bradley, E.L., Brandsch, R., Cooper, I., Linssen, J.P.H., Franz, R., 2004. Feasibility study for the development of certified reference materials for specific migration testing: Part 1. Initial migration concentration and specific migration. *Food Addit. Contam.* 21, 1203-1216.
- [73] Stoffers, N.H., Brandsch, R., Bradley, E.L., Cooper, I., Dekker, M., Stoermer, A., Franz, R., 2005. Feasibility study for the development of certified reference materials for specific migration testing: Part 2. Estimation of diffusion parameters and comparison of experimental and predicted data. *Food Addit. Contam.* 22, 173-184.
- [74] European Pharmacopoeia monograph 3.1.4 of the Polyethylene without additives for containers for preparations for parenteral use and for ophthalmic preparations.
- [75] Kaiser J., Krämer I. Physicochemical stability of diluted trastuzumab infusion solutions in polypropylene infusion bags. *Int J Pharm Compounding* 2011 15:6 (515-520).
- [76] Menard C., Bourguignon C., Schlatter J., Vermerie N., Schlatter J. Stability of Cyclophosphamide and Mesna Admixtures in Polyethylene Infusion Bags. *Annals of Pharmacotherapy* 2003 37:12 (1789-1792).
- [77] Arsène M., Favetta P., Favier B., Bureau J., Favetta P. Comparison of ceftazidime degradation in glass bottles and plastic bags under various conditions. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2002 27:3 (205-209).
- [78] Jenke D, Couch T, Gillum A, Sadain S. Modeling of the solution interaction properties of plastic materials used in pharmaceutical product container systems. *PDA J Pharm Sci Technol.* 2009 Jul-Aug;63(4):294-306.
- [79] Römpf Lexikon Chemie, 9. Auflage 1992



Diese wissenschaftliche Übersicht richtet sich an Fachpersonal in der Patientenversorgung. Sie basiert auf der Auswertung der Fachliteratur und der Leitlinien. Dies ist gedacht als Einführung in die typischen Risiken der Infusionstherapie, um das Fachpersonal aufmerksamkeits- und bewussteinsschärfend auf diese Probleme hinzuweisen. In seiner summarischen Form beschränkt sich der Text auf eine Übersicht, die nicht alle speziellen Bedingungen berücksichtigen kann und soll. Bei nicht korrekter Auslegung der Hinweise übernimmt B. Braun keine Verantwortung für die möglichen Konsequenzen therapeutischer Maßnahmen auf der Grundlage dieser Übersicht.

B. Braun Melsungen AG | Hospital Care | 34209 Melsungen | Deutschland
 Tel. +49 5661 71-0 | www.bbraun.de | www.sichereinfusionstherapie.de

B. Braun Austria GmbH | Otto-Braun-Str. 3-5 | 2344 Maria Enzersdorf | Österreich
 Tel. +43 2236 465 41-0 | Fax +43 2236 484-79 | www.bbraun.at

B. Braun Medical AG | Seesatz 17 | 6204 Sempach | Schweiz
 Tel. +41 58 258 50-00 | Fax +41 58 258 60-00 | www.bbraun.ch