

Müñch F¹, Demuth M¹, Kasten W¹, Göen T², Wittasseck M², Harig F³, Weisbach V⁴, Weyand M³

¹Kardiotechnik, Universitätsklinikum Erlangen, Krankenhausstr. 12, 91054 Erlangen

²Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Schillerstr. 25 + 29, 91054 Erlangen, Universität Erlangen-Nürnberg

³Herzchirurgische Klinik, Universitätsklinikum Erlangen, Krankenhausstr. 12, 91054 Erlangen

⁴Transfusionsmedizinische und Hämostaseologische Abteilung, Universitätsklinikum Erlangen, Krankenhausstr. 12, 91054 Erlangen

IN-VITRO-VERGLEICHSTUDIE ZWISCHEN STANDARDSET UND NEUEM PVC- UND WEICHMACHERFREIEM SCHLAUCHSYSTEM

Hintergrund: DEHP (Di-ethyl-hexyl-phthalat) gehört zu einer bestimmten Gruppe von Weichmachern, den sogenannten Phthalaten. DEHP wird von der EU auf Grundlage der vorhandenen tierexperimentellen Studien in Kategorie 2 „fortpflanzungsgefährdend“ eingestuft (2003/36/EG; 76/769/EWG). Als Stoff und in Zubereitungen müssen sie als „R 61: Kann das Kind im Mutterleib schädigen“ und „R 62: Kann möglicherweise die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen“ deklariert werden. Laut den gesetzlichen Bestimmungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zur Minimierung der Risiken durch, DEHP-haltige Medizinprodukte gilt:

- DEHP-haltige Produkte dürfen nicht bei Risikogruppen (Kinder vor Abschluss der Geschlechtsreife) eingesetzt werden.
- Falls alternative Stoffe ohne relevante nachteilige Effekte für den Patienten existieren, sollten diese verwendet werden.

DEHP ist das meist verwendete Phthalat in der PVC-Produktion und hat somit auch die höchsten Konzentration in der Umwelt. Wasser, Raumluft und Lebensmittel sind stark mit Phthalat belastet. Die toxikologischen Wechselwirkungen im menschlichen Körper sind bekannt. Da DEHP nicht über eine stabile chemische Bindung an das PVC gebunden ist, sondern physikalisch in die PVC-Matrix eingelagert ist kann es sich aus dem PVC-Produkt lösen bzw. ausgasen. DEHP kann deshalb kontinuierlich ausgasen. Der Kontakt mit lipophilen oder lipidhaltigen Flüssigkeiten (Blut) bewirkt eine vermehrte Herauslösung aus der PVC Matrix. In tierexperimentellen Studien an Mäusen und Ratten zeigten sich durch die Phthalate Effekte auf die Entwicklung der Fortpflanzungsorgane (testikulär pathologische Effekte, verminderte Spermienanzahl).

Einleitung: DEHP wird auch durch Medizinprodukte, die in der Kardiotechnik Verwendung finden wie Schlauchsysteme für die extrakorporale Kreisläufe und deren funktionelle Einheiten (Oxygenator, Hämofilter, Plasmafilter, Cell Saver, Blutbeutel, Filter, Verlängerung usw.) freigesetzt. Als Alternative zu DEHP kommen Polyolefine in Betracht. Wichtige Polyolefine sind z.B. Polyethylene und Polypropylene. Diese Polyolefine sind photoabbaubar und frei von Schadstoffen. Polyolefin-haltige Schlauchsets sind zugelassen und haben erste klinische Einsätze absolviert. In der hier vorliegenden Versuchs wurde ein kommerziell erhältliches beschichtetes Standard KIDS Schlauchsystem PVC-haltig, Gruppe A mit einem beschichteten Polyolefin KIDS Schlauchsystem ohne PVC, Gruppe B (beide Systeme: Sorin Group) verglichen. Da bei Säuglingen, die sich einer Herzoperation mit Anwendung der Herz-Lungen-Maschine unterziehen müssen, nahezu immer Blutprodukte benötigt werden, haben wir außerdem die DEHP Konzentrationen in den Blutbeuteln getestet. Ziel dieses Versuches war es, zu einen die Gesamtbelastung mit DEHP in beiden Gruppen zu ermitteln, und den Anteil der Blutkonserven daran zu bestimmen.

Methode: Beide Schlauchsysteme wurden auf eine alltagstaugliche HLM aufgebaut und mit einem standardisierten Priming gefüllt. Für das Priming wurden auch Erythrozytenkonzentrate (EK) und gefrorenes Frischplasma (FFP) verwendet. Für beide Systeme wurden das gleiche Blutprodukt in Anzahl und Zusammensetzung verwendet. Das EK- und FFP- wurde unmittelbar vor der Verwendung für das Priming die Konzentration der Stoffe DEHP und MEHP (Spaltprodukt von DEHP) getestet. Die in vitro Perfusion in einem geschlossenen System wurde für 3 h mit einem Fluss von 600 ml/min + 100ml/min über einen Hämofilter (ohne Filtrat) aufrecht erhalten. Um optimale Simulationsbedingungen herzustellen, wurde das Perfusat auf 25 °C abgekühlt und nach 1 h auf 37 °C wieder erwärmt. Aus dem Perfusat wurde stündlich eine Blutprobe zur Messung entnommen.

Ergebnisse:

Ergebnisse Blutbeuteln	Erythrozyten Konzentrat	Fresh Frozen Plasma
DEHP- Konzentration	33,10 mg/l	10,34 mg/l
MEHP- Konzentration	3,19 mg/l	0,48 mg/l
Ergebnisse Priming	Gruppe A (PVC-haltig)	Gruppe B (PVC-frei)
DEHP- Konzentration 0 h	10,15 mg/l	10,24 mg/l
DEHP- Konzentration 1 h	12,04 mg/l	10,35 mg/l
DEHP- Konzentration 2 h	14,27 mg/l	9,37 mg/l
DEHP- Konzentration 3 h	16,61 mg/l	9,82 mg/l
MEHP- Konzentration 0 h	0,52 mg/l	0,51 mg/l
MEHP- Konzentration 1 h	0,57 mg/l	0,47 mg/l
MEHP- Konzentration 2 h	0,79 mg/l	0,81 mg/l
MEHP- Konzentration 3 h	0,61 mg/l	0,61 mg/l

In den Messungen konnten wir nachweisen, dass der Ausgangswert des DEHP sowie das MEHP in den Blutkonserven das Ergebnis maßgeblich beeinflusst. Der MEHP war in beiden Gruppen gleich, da kein Verbraucher (Patient) angeschlossen war. In der Polyolefin-Gruppe B zeigte sich kein Anstieg der DEHP-Werte. Die Unterschiede führen wir auf die Messtoleranz zurück.

Dabei nahm die Konzentration der Phthalate bei der PVC-haltigen Gruppe A um ca. 20 % je Stunde vom Ausgangswert gemessen zu.

Schlussfolgerung: In dieser In-vitro-Studie konnte festgestellt werden, dass Weichmacher aus den PVC-haltigen Schlauchsets ins Perfusat diffundieren und messbar sind. Die PVC-freien Sets in Gruppe B zeigten keinen zusätzlichen Anstieg des DEHP außer die über den Blutbeutel ins Perfusat gelangten Phthalat-Konzentrationen. Der Einfluss der Blutlagerungsbeutel ist allerdings so erheblich das mit der Menge der gegebenen Blutprodukte die nur aus den Schlauchsets freigesetzt werden vernachlässigbar ist. Daher sind Testreihen über Weichmacher in HLM-Schlauchsets im klinischen Anwendungsbereich erst dann sinnvoll, wenn Phthalat-freie Transportbeutel für Blutprodukte zur Verfügung stehen. Unter den jetzigen Bedingungen werden die Ergebnisse durch die Blutprodukte verfälscht.