

DEHP

Stellungnahme der Beratungskommission der Gesellschaft für Toxikologie in der DGPT zu möglichen Gesundheitsgefahren durch Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) aus Medizinprodukten in neonatologischen Intensivstationen

(überarbeitete Fassung vom 18.10.2002)

Diese Stellungnahme stützt sich insbesondere auf die vorangegangenen ausführlichen Stellungnahmen des Center for Devices and Radiological Health der U.S. Food and Drug Administration (1), des Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction des National Toxicology Program (2) und den Entwurf eines Risk Assessment Reports der EU für DEHP von 2000 (3). Ebenfalls herangezogen wurde eine von Schulte-Hermann und Parzevall im Auftrag des österreichischen Ministeriums für Soziale Sicherheit und Generationen verfasste Stellungnahme (4).

Expositionsquellen

Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) wird als Weichmacher bei der Herstellung von Kunststoffen aus Polyvinylchlorid (PVC) verwendet. Weich-PVC enthält je nach Spezifikation 20 bis 80% DEHP. Es wird nicht kovalent an das PVC gebunden und kann ausgasen bzw. ausgewaschen werden. Als Expositionsquellen für den Verbraucher kommen Innenraumluft (Ausgasen aus Fußböden und Einrichtungsgegenständen), Nahrung, Verpackungsmaterial, Trinkwasser und Bedarfsgegenstände (z.B. PVC-Handschuhe, Kinderspielzeug, Babyartikel) in Betracht. Eine zusätzliche bedeutsame Expositionsquelle sind Medizinprodukte, insbesondere Schlauchmaterial. Demnach kann der Aufnahmeweg inhalativ, oral, dermal und intravenös sein. Besonderen Anlass zur Sorge gibt die mögliche DEHP-Belastung aus Medizinprodukten für die Patienten in Früh- und Neugeborenenstationen. Die wichtigsten DEHP-Quellen bei dieser Patientengruppe sind Schlauchmaterialien für Ernährung, Beatmung, extrakorporale Membranoxygenation (ECMO) und Infusionen (*1).

Die Angaben zur Expositionshöhe in der wissenschaftlichen Literatur schwanken. Das Ausmaß der Auswaschung aus PVC-Beuteln und Schlauchmaterial hängt von der Lagerungs- und Anwendungsdauer, von der Temperatur, vom Schütteln des Mediums und insbesondere von der Zusammensetzung des Mediums ab. DEHP ist lipid löslich und wird von fetthaltigen Lösungen in erheblichem Umfang aus dem Kunststoffmaterial des Schlauches herausgelöst, während rein wässrige Lösungen ein geringeres Problem darstellen. Eine Reihe von Arzneimitteln verstärkt die Auswaschung (*2). In verschiedenen Studien ergaben sich für Vollblut Mittelwerte zwischen 40 und 80 mg/L (in 1). Der höchste publizierte Wert für DEHP in Erythrozytenkonzentraten betrug 174 mg DEHP/l (in 5), Mittelwerte aus verschiedenen Studien lagen zwischen 14 und 40 mg/L (in 1). Im Plasma wurden Mittelwerte zwischen 5 und 475 mg DEHP/L gefunden (1); der höchste publizierte Wert war <890 mg/L (in 5). Berechnungen für einzelne medizinische Eingriffe ergeben folgendes Bild: Für Bluttransfusionen bei Neugeborenen werden DEHP-Belastungen zwischen 1 und 4 mg/kg Körpergewicht pro Eingriff genannt (6). Im Risk Assessment Report der EU (3) wird ein Wert von 1,7 mg/kg Körpergewicht pro Tag für Bluttransfusionen angenommen. Nach 3 (10) Tagen ECMO wurde von Schneider et al. (7) die Belastung mit 42 (140) mg DEHP/kg Körpergewicht gleich 14 mg/kg Körpergewicht und Tag angegeben; die Berechnungen von Karle et al. (8) kamen mit 5-10 (15-35) mg/kg Körpergewicht für 3 (10) Tage ECMO auf Belastungen, die eine Größenordnung niedriger liegen. Karle et al. (8) fanden

keine Freisetzung, wenn heparinbeschichtete Schläuche verwendet wurden. In einer experimentellen Arbeit zur Auswaschung mit typischen Lösungen zur parenteralen Ernährung, Blutprodukten und Infusionen rechneten kürzlich Loff et al. (9) die Belastung eines Frühgeborenen auf mindestens 10 mg pro Tag hoch (*3). Durch Hydrolyse zum Monoethylester entsteht der aktive Metabolit Monoethylhexylphthalat (MEHP), der zumindest für die testikulären Wirkungen von DEHP das eigentliche Wirkprinzip darstellt (10). Diese Hydrolyse kann durch Darm lipasen effizient katalysiert werden, so dass bei oraler Applikation neben DEHP auch bedeutende Mengen MEHP aufgenommen werden. Die Spaltung durch Plasmaenzyme während der i.v. Applikation verläuft wesentlich langsamer; MEHP kann auch in vitro aus ausgewaschenem DEHP entstehen. In Blutprodukten wurden zwischen 0 und 22,5 Mikrogramm MEHP/mL gefunden (in 1). Die unterschiedliche Freisetzung des aktiven Metaboliten MEHP bei oraler und parenteraler Verabreichung gibt zu der Vermutung Anlass, dass die MEHP-Belastung und somit die Empfindlichkeit bei einer parenteralen DEHP-Zufuhr geringer ist als bei einer oralen DEHP-Zufuhr. Verwertbare Befunde zur Bildung von MEHP beim Menschen liegen nicht vor; bei der Weiterverstoffwechslung von MEHP bestehen Unterschiede zu Nagern (10,11), deren Bedeutung für die Bioverfügbarkeit des Metaboliten jedoch unklar ist.

Toxikologie

Verwertbare Daten aus Fallbeschreibungen oder epidemiologischen Studien zur Toxizität von DEHP bei wiederholter Verabreichung liegen für den Menschen nicht vor. Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen geben jedoch Anlass dazu, mögliche Gesundheitsgefahren auch für den Menschen in Betracht zu ziehen.

Die Testes sind das empfindlichste Zielorgan der Toxizität von DEHP. Betroffen ist die Sertolizelle und damit auch die Spermio-genese. Zahlreiche tierexperimentelle Untersuchungen belegen einen dosis-abhängigen adversen Effekt von DEHP auf den Hoden und auf die männliche Fertilität (zusammengestellt in 1,2,3,4). Bei hoher Dosierung und langer Anwendungsdauer waren die testikulären Schäden nicht reversibel (13). Der in dem Risk assessment-Entwurf der EU (3) und der Stellungnahme von Schulte-Hermann und Parzefall (4) zu Grunde gelegten NOAEL-Wert (no observed adverse effect level, Dosis ohne beobachtete schädliche Wirkung im Tierexperiment) von 3,7 mg/kg Körpergewicht/Tag für die testikuläre Schädigung ist einer von Poon et al. 1997 publizierten oralen 90 Tage-Studie an jungen Sprague-Dawley Ratten entnommen, die unter vergleichbaren Bedingungen wie eine Guideline-Studie durchgeführt wurde (14). Darin wurde eine Vakuolisierung der Sertolizellen bei 37,6 mg DEHP/kg Körpergewicht/Tag (LOAEL, lowest observed adverse effect level, niedrigste Dosis, bei der schädliche Wirkungen im Tierexperiment beobachtet wurden) und eine Atrophie der Samenkanälchen mit komplettem Verlust der Spermio-genese bei 376 mg DEHP/kg Körpergewicht/Tag gefunden; bei 3,7 mg DEHP/kg Körpergewicht/Tag wurden keine adversen Effekte beobachtet.

Es gibt zahlreiche Hinweise darauf, dass junge Ratten eine höhere Empfindlichkeit gegenüber den testikulären Effekten von DEHP aufweisen als ältere Tiere. Diese

Altersabhängigkeit der Empfindlichkeit könnte z.T. pharmakokinetische Gründe haben, spiegelt sich jedoch auch in Sertoli-Zellkulturen bei Behandlung in vitro wider (16). Der niedrigste LOAEL für eine Hodenschädigung, der in der Literatur genannt wird, wurde an Jungtieren nach prä- und postnataler Gabe von DEHP gefunden; er lag bei 3,0-3,5 mg/kg/Tag. In dieser Studie (16) wurde DEHP in Dosierungen von 3-3,5 bzw. 30-35 mg/kg/Tag über das Trinkwasser an trächtige

Long Evans-Ratten von Tag 1 bis 21 der Trächtigkeit verabreicht. Anschließend erhielten die laktierenden Muttertiere noch für 8 Wochen DEHP in den gleichen Dosierungen über das Trinkwasser. Ob eine Komplexierung des DEHP in der Muttermilch stattfand, wurde nicht untersucht. Die Untersuchung der Jungtiere erfolgte zu den Zeitpunkten 3, 4, 5, 6 und 8 Wochen. Histologisch wurde in beiden Dosisgruppen eine Schädigung des Samenepithels, Ablösung der Spermatogonien von der Basalmembran und Fehlen von Spermatozyten gesehen, die auch am Ende der Beobachtungsperiode noch bestanden. Erwachsene Männchen, die die gleichen Dosen über 6

Wochen erhielten, zeigten nur geringfügige Veränderungen in den Testes. Die Validität dieser Nagerstudie ist hinsichtlich der tatsächlich aufgenommenen Dosis in Zweifel gezogen worden. Argumente sind das Fehlen von Angaben zur Zubereitung und zum Verbrauch des Trinkwassers sowie die Tatsache, dass bei den Muttertieren erhöhte Lebergewichte gefunden wurden, was auf eine höhere effektive Dosierung als angegeben hinweist. Wegen ihrer Mängel wird diese Studie von FDA, NTP und EU nicht für die Risikoabschätzung herangezogen; sie dient aber als Hinweis auf Hodenschädigung durch DEHP gerade bei sehr jungen Tieren.

Eine Multigenerationenstudie ist das geeignete Studiendesign zur Erfassung der Sensitivität dieser Altersgruppe. Zwar imitiert eine solche Studie nicht genau das Expositionsszenario in der Früh- und Neugeborenenstation, nämlich die direkte Belastung des Jungtieres gegenüber großen Mengen DEHP; zudem kann die pränatale Exposition während der Reifung der Testes und der Reifezustand der Testes bei den Jungtieren nicht ohne Weiteres auf die neonatologischen Patienten übertragen werden. Über die indirekte prä- und postnatale Belastung wird aber der vermutlich sensitivste Zeitraum mit erfasst. Kürzlich wurde von der Firma BASF eine nach OECD-Richtlinien angelegte Multigenerationenstudie an Ratten zu Ende geführt (Schilling et al., unveröffentlicht). Diese Studie ergibt nur für die höchste verabreichte Dosierung von ca. 1000 mg/kg Körpergewicht/Tag DEHP-bedingte Effekte, nämlich fortgeschrittene Stadien von tubulärer Atrophie in den Hoden und Aspermie in den Nebenhoden bei einem Teil der Tiere der F0- und F1-Generation sowie ein verringertes Hodengewicht in den Würfen der F2-Generation; der NOAEL liegt damit bei der nächst niedrigeren Dosierung von ca. 340 mg/kg Körpergewicht /Tag. Die Gründe für den um 2 Größenordnungen höheren NOAEL-Wert im Vergleich zu der Studie von Poon et al. (14) liegen nicht auf der Hand. Der NTP-CERHR-Report (2) wägt die Ergebnisse der Vorstudie zu Schilling et al. gegen die der Studie von Poon et al. (14) gegeneinander ab und kommt nicht zu einer Erklärung der Differenz; nach Heranziehen einer Studie an der Maus (17), die einen NOAEL von 14 mg/kg Körpergewicht/Tag ergab, nimmt dieses Expertengremium einen NOAEL im Bereich 3,7 ? 14 mg/kg Körpergewicht /Tag an. Auch nach unserer Auffassung muss bei der Wichtung berücksichtigt werden, dass der von Schilling et al. angegebene Wert am oberen Rand aller in Rattenstudien bisher gefundenen Werte liegt (*4).

Wegen der höheren Freisetzung von MEHP liegen gute Gründe für die Annahme einer höheren Empfindlichkeit gegenüber DEHP bei oraler verglichen mit parenteraler Gabe vor. Daher hat es das Center for Devices and Radiological Health der U.S. Food and Drug Administration (CDRH-FDA) (1) als geboten angesehen, nur tierexperimentelle Studien mit der klinisch relevanten parenteralen Applikation für die Ableitung eines NOAEL-Wertes zu verwenden. Zu diesem Applikationsweg liegen relativ wenige Studien vor, von denen das Gremium drei für die Bewertung heranzieht. Sjöberg et al. (18) wiesen nach sechs i.v.-Gaben von 500 mg/kg Körpergewicht jeden zweiten Tag an zu Versuchsbeginn 40 Tage alte Ratten elektronenmikroskopisch Läsionen der Sertolizellen und der Spermatozoen nach. Die nächst niedrigere Dosis war 50 mg/kg Körpergewicht, rechnerisch ergibt sich also ein NOAEL von 25 mg/kg Körpergewicht/Tag. Eine weitere Studie (19, zitiert nach 1) findet bei Behandlung von Ratten an den postnatalen Tagen 3-21 mit 62 mg/kg Körpergewicht/Tag keine histologischen Auffäl-

ligkeiten. In einer dritten Studie (20, zitiert nach 1) wird über histologische Veränderungen an Samenkanälchen und Keimepithel bei zu Versuchsbeginn 3-5 Tage alten Ratten nach einer 3 wöchigen Behandlung mit 300mg/kg Körpergewicht/Tag berichtet; der NOAEL war 60 mg/kg Körpergewicht/Tag.

Speziesunterschiede und Übertragbarkeit der tierexperimentellen Befunde auf den Menschen unter mechanistischen Gesichtspunkten

Testikuläre Effekte von DEHP wurden bei Ratten, Mäusen, Meerschweinchen, Hamstern und Frettchen nachgewiesen. An Primaten wurde diese toxische Wirkung bisher nicht beschrieben. Dabei muss allerdings berücksichtigt werden, dass Jungtiere, die altersmäßig den Patienten auf neonatologischen Stationen entsprechen, nicht untersucht wurden. In einer Studie an Marmosets wurde ab Versuchsbeginn 12-15 Monate alte (d.h. pubertierende) Tiere über 90 Tage bis zu 2500 mg DEHP/kg Körpergewicht/Tag per Schlundsonde verabreicht (21). Rhodes et al. (22) behandelten 12-18 Monate alte Marmosets über 14 Tage entweder mit 2000mg DEHP/kg Körpergewicht/Tag per Schlundsonde oder mit 1000mg DEHP/kg Körpergewicht/Tag intraperitoneal. In einer Studie an 2-jährigen (präpubertären) Cynomolgusaffen betrug die Versuchsdauer 14 Tage; 500 mg/kg Körpergewicht/Tag wurden per Schlundsonde verabreicht (23). Die niedrige Empfindlichkeit von Primaten könnte pharmakokinetisch bedingt oder mitbedingt sein; bei Marmosets und Cynomolgusaffen wurde eine geringere Bioverfügbarkeit von DEHP (10 ? 20 %) gefunden als bei Ratten (21). Auf pharmakodynamischer Ebene ist zu berücksichtigen, dass Ratten gegenüber einer Reihe anderer hodentoxischer Stoffe eine höhere Empfindlichkeit aufwiesen als andere Spezies (zusammengestellt in 1).

Daten über das Auftreten testikulärer Schäden bei Menschen, bei denen in der Neugeborenenperiode Behandlungen mit Schlauchmaterial aus Weich-PVC durchgeführt wurden, sind bisher nicht erhoben worden. Eine Risikoabschätzung für den Einsatz von Weich-PVC in der neonatologischen Intensivstation kann sich daher nur auf die publizierte Information aus Tierversuchen stützen. Bei der Diskussion einer Übertragbarkeit der tierexperimentellen Befunde auf den Menschen ist die Frage anzusprechen, ob es Unterschiede im Wirkungsmechanismus von DEHP zwischen den Versuchstieren, bei denen die Substanz Hodenschädigungen hervorrief, und dem Menschen gibt, die eine Übertragung der Daten aus dem Tierversuch ausschließen oder eine geringere Empfindlichkeit des Menschen nahe legen.

DEHP ist ein Agonist am Peroxisomen-Proliferator-aktivierenden Rezeptor alpha (PPAR-alpha). Speziesunterschiede in der Dichte und Funktionalität von PPAR-alpha spielen derzeit eine entscheidende Rolle bei der Diskussion zur krebserzeugenden Wirkung von DEHP und anderen Phthalaten.

PPAR sind liganden aktivierte Transkriptionsfaktoren aus der Familie der nukleären Rezeptoren, die als heterodimere Komplexe mit dem Retinoid-X-Rezeptor-alpha (RXR-alpha) an Peroxisomen-Proliferator-responsive Elemente (PPRE) in der Promotorregion unterschiedlicher Gene binden und die Ablesung dieser Gene aktivieren. Einige der von PPAR-alpha regulierten Gene kodieren für Enzyme der beta-Oxidation von Fettsäuren in den Peroxisomen. Mit der Induktion peroxisomaler Enzyme geht insbesondere in der Nagerleber eine Proliferation der Peroxisomen einher. Der aktivierte PPAR-alpha interferiert außerdem mit zentralen Signaltransduktionswegen und nimmt auf diese Weise Einfluss auf Prozesse der Proliferation. An Leberzellen vom Menschen wurde eine Peroxisomenproliferation in vitro nicht beobachtet (24). Auch in der Leber von Patienten, die über Jahre Fibrate

zur Lipidsenkung erhalten, ist die Evidenz für eine Peroxisomenproliferation schwach (25,26). Die Dichte an PPAR-alpha mRNA in Hepatozyten vom Menschen wurde mit 10% derjenigen im Rattenhepatozyten angegeben (27). Bei Ratte und Maus korreliert die Peroxisomenproliferation mit einer hepatokarzinogenen Wirkung. Die gewichtete Datenlage erweist DEHP dabei als nicht genotoxisch. Vielmehr wird die krebserzeugende Wirkung als Tumorpromotion aufgefasst. Es wird vielfach angenommen, z.B. von IARC (28), dass Peroxisomenproliferation und Tumorpromotion über die Wirkung auf den PPAR-alpha kausal zusammenhängen. Diese Interpretation stützt sich auch auf Befunde an PPAR-alpha-/- Mäusen, bei denen DEHP weder Peroxisomenproliferation noch Leberkrebs hervorrief. Daraus wird geschlossen, dass für DEHP in einer Spezies wie dem Menschen, in dem die Substanz keine Peroxisomenproliferation hervorruft, eine krebserzeugende Wirkung nicht erwartet werden muss. Epidemiologische Studien an mit Fibraten, die ebenfalls als Liganden des PPAR-alpha wirken, behandelten Patienten weisen kein erhöhtes Krebsrisiko aus, werden allerdings von einigen Kommentatoren als nicht hinreichend aussagekräftig eingeschätzt (26,29).

Die Annahme einer prinzipiellen Insensitivität des Menschen für die krebserzeugende Wirkung von Peroxisomenproliferatoren ist nicht unumstritten (3,30). Es wird argumentiert, dass eine kausale Beziehung zwischen Peroxisomenproliferation und Hepatokarzinogenität nicht bestehen muss, sondern dass wachstumsfördernde Wirkungen parallel zu der Peroxisomenproliferation, aber unabhängig von ihr, existieren können, die durch die PPAR-alpha-regulierte Expression von Proteinen mit bekanntem Einfluss auf Zellproliferation und Apoptose oder auch durch einen PPAR-alpha-unabhängigen Mechanismus ausgelöst werden. Dass beim Menschen Wirkungen von "Peroxisomenproliferatoren" unabhängig von einer Peroxisomenproliferation auftreten, wird ja ohnehin an der erfolgreichen Lipidsenkung bei mit Fibraten behandelten Patienten deutlich, die auf eine PPAR-alpha-regulierte Induktion von Enzymen des Triglyzerid- und Cholesterintransports zurückgeführt wird. Das Versagen der Wirkung auf das peroxisomale Kompartiment der Leber beim Menschen wird auch mit funktionell inaktiven PPRE im Promotor humaner Gene in Zusammenhang gebracht, die allerdings bisher nur bei der Acyl-CoA-Oxidase, einem Enzym der beta-Oxidation, nachgewiesen wurden (31). In Betracht gezogen werden müssen auch Hinweise auf interindividuelle Empfindlichkeitsunterschiede des Menschen für "Peroxisomenproliferatoren", die aus einer 10fachen Variation der Abundanz von PPAR-alpha mRNA in der menschlichen Leber und aus dem Auftreten von abweichenden Sequenzen im PPAR-alpha-Gen (27) abgeleitet werden.

Der Mechanismus der testikulären Schädigung durch DEHP ist nicht aufgeklärt. Schultz et al. (32) wiesen PPAR-alpha-Immunreaktivität in Leydig-Zellen, Samenepithelzellen und Keimzellen verschiedener Stadien im Hoden des erwachsenen Menschen nach. Da mehr Keimzellstadien PPAR-alpha-positiv sind als bei der Ratte, nehmen diese Autoren eine wichtigere Rolle des Rezeptors in der Spermatogenese des Menschen als der Ratte an. Befunde an PPAR-alpha-/- Mäusen (33) zeigen, dass der Rezeptor nicht obligat für die Fertilität der Maus ist; über seine Rolle für die Fertilität des Mannes ist nichts bekannt. Ergebnisse von Ward et al. (34), die in DEHP-behandelten PPAR-alpha-/- Mäusen zwar keine Leberschäden, jedoch toxische Läsionen in Testes und Nieren demonstrierten, sprechen gegen eine obligate Rolle des PPAR-alpha bei der Hodenschädigung. Das Auftreten der testikulären Effekte war allerdings in den PPAR-alpha-/- Mäusen verzögert gegenüber den PPAR-alpha+/+ Mäusen, so dass angenommen werden muss, dass ein PPAR-alpha-abhängiger Mechanismus mitbeteiligt ist. Für die Bewertung des Wirkungsmechanismus hinsichtlich der Toxizität am Hoden beim Menschen müssen ähnliche Überlegungen angestellt werden wie für die krebserzeugende Wirkung an der

Leber: Sowohl ein PPAR-alpha-abhängiger als auch ein PPAR-alpha-unabhängiger Mechanismus der Hodenschädigung kann beim Menschen nicht ausgeschlossen werden.

Schlussfolgerungen

Bei der beschriebenen Datenlage ist nicht auszuschließen, dass die bei Ratten und Mäusen beobachteten Hodenschädigungen durch DEHP auch beim Menschen auftreten können. Dabei gibt angesichts der beim Nager nachgewiesenen Altersabhängigkeit der Empfindlichkeit und angesichts der Expositionshöhe insbesondere die Behandlung von Früh- und Neugeborenen mit Material aus DEHP-haltigem Weich-PVC Anlass zur Besorgnis. Die Ableitung eines zuverlässigen NOAEL-Wertes ist nach Auffassung der Beratungskommission aus den vorliegenden Daten nicht möglich. Von den internationalen Gremien, die sich zu dem Problem geäußert haben, sind unterschiedliche Wege des Versuchs einer Quantifizierung des Risikos eingeschlagen worden:

Das CDRH-FDA (1) verwendet einen NOAEL von 60 mg/kg Körpergewicht /Tag aus Studien mit parenteraler DEHP-Applikation und leitet aus diesen einen Tolerable Intake-Wert (TI) von 0.6 bis 0.8 mg/kg Körpergewicht/Tag ab, der in Beziehung zur tatsächlichen Exposition gesetzt wird. Dabei ergeben sich für das Neugeborene bei der totalen parenteralen Ernährung, bei der Austauschtransfusion und bei der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) TI/Dosis-Quotienten < 1 und damit Anlaß zur Besorgnis.

Das CERHR-Expertenpanel des NTP (2) geht von einem oralen NOAEL-Wert zwischen 3,7 und 14 mg/kg Körpergewicht/Tag bei der Ratte aus und stellt fest, dass bei schwerkranken Kleinkindern auf der Intensivstation die Exposition in die Nähe von Dosen, die bei der Ratte toxisch sind, kommen kann.

In dem Risk Assessment-Entwurf der EU für DEHP (3) wird der von Poon et al. (14) angegebene NOAEL-Wert von 3,7 mg/kg Körpergewicht/Tag zugrunde gelegt, und der Abstand zwischen diesem NOAEL-Wert und der tatsächlichen Exposition des Menschen errechnet. Dieser Abstand wird allgemein als MOS (margin of safety, Sicherheitsabstand) bezeichnet; ein MOS < 100 gilt als unzureichend. In Tab.1 wurden drei in der Literatur angegebene NOAEL-Werte, 1) der aus der Poon-Studie (14) abgeleitete NOAEL-Wert von 3,7mg/kg Körpergewicht/Tag, 2) der von der FDA (1) angenommene NOAEL-Wert von 60 mg/kg Körpergewicht und Tag und 3) deraus der Schilling-Studie (Schilling, unveröffentlicht) abgeleitete NOAEL-Wert von 340 mg/kg Körpergewicht/Tag benutzt, um MOS-Werte bei unterschiedlichen Expositionsszenarien, die dem Papier der EU (3) entnommen sind, zu berechnen.

Tab.1: Ableitung von Sicherheitsabständen (MOS) zwischen NOAEL- Werten aus Tierversuchen und tatsächlicher Exposition des Menschen (in Anlehnung an (3))

Studie NOAEL* MüOS für Erwachsene*** MOS für Kinder*** MOS für Erwachsene (Langzeit-Hömodialyse) MOS für Neugeborene (Transfusion)

Poon et al. (14) 3,7 (2**) 167** 9** 0,6** 1,1**

AdvaMed (20) 60 5010 270 18 33

Schilling (unveröffentlicht) 340 (170**) 14195** 765** 51** 94**

*Angaben in mg DEHP/kg Körpergewicht und Tag, **korrigiert für 50% Resorption bei oraler Verabreichung an der Ratte, (im Vergleich zu der 100%igen Bioverfügbarkeit bei parenteraler Aufnahme),

*** Innenraumlufte + PVC-Handschuhe+ Autointerieur, **** Innenraumlufte + Spielzeug + Autointerieur

Danach liegt der Sicherheitsabstand (MOS) für eine testikuläre Schädigung bei Langzeit-Hämodialysepatienten zwischen 0,6 und 51. Für Früh- und Neugeborene wurde eine Berechnung für das Szenario Bluttransfusion nach den Expositionsannahmen im Entwurf der risk Assessment Reports des EU (3) von 1,7 mg/kg Körpergewicht/Tag durchgeführt; es ergab sich ein Sicherheitsabstand(MOS) zwischen 1.1 und 94. Geht man davon aus, dass die Patienten in der neonatologischen Intensivstation außer bei Bluttransfusionen auch bei ECMO und totaler parenteraler Ernährung gegenüber DEHP exponiert sind, so läge für diese Patientengruppe vor allem für sehr kleine Frühgeborene - der MOS für begrenzte Zeiträume von Tagen bis Wochen unter ungünstigen Annahmen unter 1 und unter Zugrundelegung des höchsten in der Literatur angegebenen NOAEL-Wertes (Schilling, unveröffentlicht) noch unter 100.

Aus dieser Datenlage lässt sich wegen des vorhandenen Risikos für die Patienten der neonatologischen Intensivstation durch die Benutzung von DEHP-haltigem Weich-PVC ein dringender Handlungsbedarf ableiten. Nach Ansicht der Beratungskommission muss für die Anwender auf den Früh- und Neugeborenenstationen transparent werden, ob alternatives Plastikmaterial mit der für den Einsatz an Früh- und Neugeborenen zu fordernden technischen Qualität und toxikologischen Unbedenklichkeit verfügbar ist, und wenn dies nicht der Fall ist, ob derartiges Material von der Industrie zügig entwickelt werden kann.

(*1) Weich-PVC wird oder wurde verwendet für Aufbewahrungs-, Schlauch- und Kathetermaterial für i.v.-Infusionen und für Blutprodukte, PVC-Handschuhe, Hämodialyseschläuche, Schläuche für die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO), Beatmungs- und Endotrachealschläuche, Nasogastrosonden, Beutel und Schläuche für die enterale und parenterale Ernährung, Blasenkatheter, Absaugkatheter, Spritzen, Schlauchmaterial für kardiopulmonale Bypässe. Daten über den quantitativen Einsatz von Weich-PVC bzw. von alternativen Materialien für diese Verwendungszwecke in Deutschland liegen nicht vor.

(*2) Gezeigt für Cefoperazon, Chlordiazepoxid, Ciprofloxacin, Cimetidin, Cyclosporin, Etoposid, Fentanyl, Fluconazol, Metronidazol, Paclitaxel, propofol, Taxotere, Teniposid, Vitamin A (in 1,2).

(*3) 20%ige Lipidemulsion 10 mg/Tag, Aminosäure/Glucose-Gemisch 0.1 mg/Tag, Midazolamlösung 0.02 mg/Tag, Fentanylösung 0,1 mg/Tag, Propofollösung 6 mg/Tag, Erythrozytenkonzentrat bis 0.6 mg/20 mL, plättchenreiches Plasma 1 mg/20 mL, frischesgefrorenes Plasma bis 8 mg/20 mL. (*4) Allerdings kommt eine neue, unter Beteiligung des National Institute of Environmental Health Sciences entstandene Mehrgenerationenstudie, die bisher erst als Abstract vorliegt (Wolfe et al., 41th Annual Meeting of the Society of Toxicology, Nashville März 2002) ebenfalls zu höheren NOAEL-Werten als die Studie von Poonet al. (14); dort werden sicher behandlungsbedingte mikroskopische Veränderungen in den Testes bei 7500 ppm (ca. 750 mg/kg Körpergewicht/Tag), aber nicht mehr bei 1000 ppm (ca. 100 mg/kg Körpergewicht/Tag), vereinzelt, nicht sicher behandlungsbedingte Entwicklungsstörungen der männlichen Sexualorgane bei 300 ppm (ca. 30 mg/kg Körpergewicht/Tag), aber nicht mehr bei 100 ppm (ca. 10 mg/kg Körpergewicht/Tag) gesehen.

Literatur

1. Center for Devices and Radiological Health U.S: Food and Drug Administration (2001): Safety Assessment of Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) Released from PVC Medical Devices.
2. National Toxicology Program, U.S: Department of Health and Human Services, Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction(2000): NTP-CERHR Expert Panel Report on Di(2-ethylhexyl)phthalate.
3. EU Final Draft (December 2000): Risk Assessment Bis(2-ethylhexyl)phthalate.
4. Schulte-Hermann R, Parzefall W (2001): A comprehensive literature review and toxicological risk assessment of possible effects on reproduction of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and its metabolites from PVC-containing medical devices. Prepared for the Austrian Ministry for Social Security and Generations.
5. Huber WW, Grasl-Kraupp B, Schulte-Hermann R (1996): Hepatocarcinogenic potential of di(2-ethylhexyl)phthalate in rodents and its implications on human risk. *Crit Rev Toxicol* 26: 365-481.
6. Sjöberg PO, Bondesson UG, Sedin EG, Gustafsson JP (1985): Exposure of newborn infants to plasticizers. Plasma levels of di(2-ethylhexyl)phthalate and mono-2-ethylhexyl)phthalate during exchange transfusion. *Transfusion* 25: 424-428.
7. Shneider B, Schena J, Truog R, Jacobson M, Kevy S (1989): Exposure to di(2-ethylhexyl)phthalate in infants receiving extracorporeal membrane oxygenation. *N Engl J Med* 320: 1563.
8. Karle VA, Short BL, Martin GR, Bulas DI, Getson PR, Luban NLC, O'Brien AM, Rubin RJ (1997): Extracorporeal membrane oxygenation exposes infants to the plasticizer, di(2-ethylhexyl)phthalate. *Crit Care Med* 25: 696-703.
9. 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: 1775-1781.
10. Sjöberg P, Bondesson U, Gray TJB, Plöen L (1986): Effects of di(2-ethylhexyl)phthalate and five of its metabolites on rat testis in vivo and in vitro. *Acta Pharmacol Toxicol* 58:225-233.
11. Albro PW, Corbett JT, Schroeder JL, Jordan S, Matthews HB (1982): Pharmacokinetics, interactions with macromolecules and species differences in metabolism of DEHP. *Environ Health Perspect* 45: 19-25.
12. Dirven HAAM, van den Broek PHH, Peeters MCE, Peters JGP, Mennes WC, Blaauboer BJ, Noordhoek J, Jongeneelen FJ (1993): Effects of the peroxisome proliferator mono(2-ethylhexyl) phthalate in primary hepatocyte cultures derived from rat, guinea pig, rabbit and monkey. *Biochem Pharmacol* 45: 2425-2434.
13. Moore MR (1996): Oncogenicity study in rats with Di (-2ethylhexyl)phthalate including ancillary hepatocellular proliferation and biochemical analyses. Corning Hazleton Incorporated (CHV), 9200 Leesburg Pike, Vienna, Virginia 22182-1699. Laboratory Study Identification: CHV 663-134; Sponsor:

Eastman Chemical Company, First AmericaCenter, P.O. Box 1994 Kingsport, Tennessee 37662-5394, zitiert nach (3)..

14. Poon R, Lecavalier P, Mueller R, Valli VE, Procter BB, Chu I (1997): Subchronic oral toxicity of di-n-octyl phthalate and di(2-ethylhexyl)phthalate in the rat. *Food Chem Toxicol* 35:225-239.

15. Li LH, Jester WF, Orth JM (1998): Effects of relatively low levels of mono-(2-ethylhexyl) phthalate on cocultured Sertoli cells and gonocytes from neonatal rats. *Toxicol Sci* 153: 258-265.

16. Arcadi FA, Costa C, Imperatore C, Marchese A, Rapisarda A, Salemi M, Trimarchi GR, Costa G (1998): Oral toxicity of bis(2-ethylhexyl)phthalate during pregnancy and suckling in Long-Evans rat. *Food Chem Toxicol* 36: 963-970.

17. Lamb JC (1987): IV. Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 88:255-269.

18. Sjöberg P, Lindquist NG, Montin G, Plöen L (1985): Effects of repeated intravenous infusions of the plasticizer di-(2-ethylhexyl)phthalate in young male rats. *Arch Toxicol* 58: 78-83.

19. Baxter (2000) Report No TP062830535: Histopathological evaluation of testes from neonatal male rats and rabbits treated with saline or approximately 62 mg/kg di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) in 4% bovine serum albumin (BSA) during postnatal days 3-21 (rats) or 14-42 (rabbits), zitiert nach (1)

20. AdvaMed Study No. 11974 (2001) : 21-day repeat dose male reproductive tract study of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) administered either intravenously or orally to rats starting at neonatal age 3-5 days, with satellite recovery group through 90 days of age.

21. Rhodes C, Orton TC, Pratt IS, Batten PL, Bratt H, Jackson SJ, Elcombe CR (1986): Comparative pharmacokinetics and subacute toxicity of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) in rats and marmosets: extrapolation of effects in rodents to man. *Environ Health Perspect* 65:299-307

22. Kurata Y, Kidachi F, Yokoyama M, Toyota N, Tsuchitani M, Katoh M (1998): Subchronic toxicity of di-(2-ethylhexyl) phthalate in common marmosets: lack of hepatic peroxisome proliferation, testicular atrophy, or pancreatic acinar cell hyperplasia. *Toxicol Sci* 42: 49-56.

23. Pugh G, Isenberg JD, Kamendulis KM, Ackley DC, Clare LJ, Brown R, Lington AW, Smith JH, Klaunig JE (2000): Effects of di-isooctylphthalate, di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and clofibrate in cynomolgus monkeys. *Toxicol Sci* 56:181-188.

24. Bentley P, Calder I, Elcombe C, Grasso P, Stringer D, Wiegand H-J (1993): Hepatic peroxisome proliferation in rodents and its significance for humans. *Chem Toxicol* 31: 857-907.

25. Ganning AE, Brunk U, Edlund C, Elhammer A, Dallner G (1987): Effects of prolonged administration of phthalate esters on the liver. *Environ Health Perspect* 73: 251-258.

26. Ashby J, Brady A, Elcombe CR, Elliott BM, Ishmael J, Odum J, Tugwood JD, Kettle S, Purchase IF (1994): Mechanistically-based human hazard assessment of peroxisome proliferator-induced hepatocarcinogenesis. *Hum Exp Toxicol* 13, Suppl 2: S1-S117.
27. Tugwood JD, Aldridge TC, Lambe KG, McDonald N, Woodyatt NJ (1996): Peroxisome proliferator-activated receptors: structures and function. *Ann N Y Acad Sci* 804:252-265.
28. International Association for the Research on Cancer (IARC) (1996): Clofibrate. Gemfibrozil. In: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Some pharmaceutical drugs, vol.66, Lyon.
29. Newman TB, Hulley SB (1996) Carcinogenicity of lipid-lowering drugs. *JAMA* 275:55-60.
30. Melnick RL (2001): Is peroxisome proliferation an obligatory precursor step in the carcinogenicity of di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP)? *Environ Health Perspect* 109: 437-442.
31. Woodyatt NJ, Lambe KG, Myers KA, Tugwood JD, Robert RA (1999): The peroxisome proliferator (PP) response element upstream of the human acyl CoA oxidase gene is inactive among a sample human population: significance for species differences in response to PPs. *Carcinogenesis* 20: 369-372.
32. Schultz R, Yan W, Toppari J, Vökl A, Gustafsson J-A, Pelto-Huikko M (1999): Expression of peroxisome proliferator-activated receptor α messenger ribonucleic acid and protein in human and rat testis. *Endocrinology* 140: 2968-2975.
33. Lee S-T, Pineau T, Drago J, et al. (1995): Targeted disruption of the α isoform of the peroxisome proliferator-activated receptor gene in mice results in abolishment of the pleiotropic effects of peroxisome proliferators. *Mol Cellular Biol* 15: 3012-3022.
34. Ward JM, Peters JM, Perella CM, Gonzalez FJ (1998): Receptor and nonreceptor-mediated organ-specific toxicity of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) in peroxisome proliferator-activated receptor α -null mice. *Toxicol Pathol* 26: 240-246.

Autoren: R.Kahl*, G.Degen, H.Foth, P.-J. Kramer, W.Lilienblum, D.Schrenk, T.Schulz, H.Schweinfurth
 *Korrespondenz: Prof.Dr.Regine Kahl, Institut für Toxikologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Postfach 10 10 07, D-40001 Düsseldorf, e-mail kahl@uni-duesseldorf.de