

Migration von Additiven (DEHP & TOTM) aus Ph.i.s.i.o.[®]-beschichteten PVC-Materialien in Medizinprodukten

ZUSAMMENFASSUNG

Diethylhexylphthalat (DEHP) gehört chemisch zu den Phthalaten und gilt als Weichmacher. Diese Substanzen werden benötigt, um Polyvinylchlorid (PVC) formbar zu machen. Die EU stuft DEHP in ihren Richtlinien 2003/36/EG und 76/769/EWG in Kategorie 2 als fortpflanzungsgefährdend ein. Alternative Weichmacher sollen in der Lage sein, das Gesundheitsrisiko bei Exposition zu minimieren. Zusätzlich sollen Beschichtungen dafür sorgen, dass Additive so wenig wie möglich während der Behandlung in den Blutkreislauf der Patienten gelangen.

In vitro wurden in 6 Versuchsreihen je 3 Gruppen getestet. Die EKZ-Sets unterschieden sich in PVC- mit DEHP (Gruppe X), PVC mit TOTM (Gruppe Y), sowie Polyolefin-Schläuche (Gruppe Z). Alle Systeme wurden mit einer Ph.i.s.i.o.-Beschichtung (LivaNova, München) versehen. Die Auswaschung der Weichmacher wurde anhand verschiedener Analysen ermittelt. Ein definiertes Schlauchstück von 1 m Länge wurde aus jedem Set mittels Präzisionswaage vor und nach einer 24 h Testphase gewogen (Sartorius, Göttingen). Die Oberflächen wurden mittels Rasterkraftmikroskopie untersucht. Zusätzlich wurden Blutproben abgenommen, um die quantitative Menge an zirkulierenden Weichmachern (DEHP & TOTM) und deren Abbauprodukte (MEHP, MEHTM & TEHTM) im Zeitverlauf zu analysieren.

Alle Gruppen zeigten Gewichtsverluste der untersuchten Schlauchsegmente. Signifikante Unterschiede wurden in Gruppe X vs. Gruppe Y ($p < 0,001$) gemessen. Gruppe Z zeigte mit $1,55 \pm 3,36$ mg den geringsten Gewichtsverlust. Nach der Perfusion zeigte sich in allen Gruppen eine veränderte Oberflächenstruktur. Die Laboranalyse der Gruppen X vs. Y wies eine signifikant höhere Auswaschung von DEHP vs. TOTM ($p < 0,05$) auf. In der TOTM-Gruppe betrug die Additiv-Migration ca. 0,46 % der

DEHP-Gruppe. Mit 95,10 mg/l/d DEHP würde einem 5 kg Säugling das 380-fache der zulässigen TDI von DEHP verabreicht werden. Für TOTM mit 0,45 mg/l/d bedeutet das das 0,09-fache des TDI von TOTM. Die Ph.i.s.i.o.-Beschichtung kann die Migration von DEHP und TOTM nicht verhindern. Hauptmerkmal der Beschichtung ist nicht die Verhinderung der Migration von Weichmachern, sondern die Verbesserung der Biokompatibilität von PVC. Die Ph.i.s.i.o.-Beschichtung kann die Migration von Phthalaten aus der PVC-Matrix nicht verhindern. Um die gesundheitsschädlichen Effekte von DEHP zu minimieren, sollten daher alternative Weichmacher wie z. B. TOTM verwendet werden.

SCHLÜSSELWÖRTER

Phthalate Migration, DEHP, TOTM, Beschichtung, Polyolefin, PVC

ABSTRACT

Diethylhexylphthalat (DEHP) belongs chemically to the phthalates and is considered a plasticizer. These substances are needed to make polyvinyl chloride (PVC) moldable. The EU classifies DEHP within its guidelines 2003/36/EG and 76/769/EWG as category 2 "toxic to reproduction". Alternative plasticizers are supposed to minimize health risk during exposure. Surface coatings shall additionally ensure that phthalates will not get access to blood circulation.

Three groups were tested in-vitro within six test series. The EKZ-Sets differ in PVC including DEHP (group X), PVC including TOTM (group Y) as well as tubes made of polyolefin (group Z). All systems were refined with Ph.i.s.i.o.-surface coating (LivaNova, Munich). Washout of plasticizers is evaluated by different analyses. A tubing segment of 1 m length taken out of each set is weighed by analytical scale before and after a 24 hour test phase (Sartorius, Göttingen). The surfaces were examined by

atomic force microscopy. Blood tests were run additionally in order to analyze the quantitative amount of plasticizers (DEHP & TOTM) and their degradation products (MEHP, MEHTM & TEHTM) at different times.

All groups showed loss of weight of the examined tubing segments. Significant differences were measured within group X vs. group Y ($p < 0.001$). Group Z with 1.55 ± 3.36 mg showed the lowest loss of weight. After 24 h of perfusion, a different surface structure could be seen in all groups. The laboratory analysis of groups X vs. Y showed a significantly higher washout of DEHP vs. TOTM ($p < 0.05$). Migration within the TOTM-group was approximately 0.46 % of the DEHP-group. Based on a 5 kg infant arise with 95.10 mg/l/d DEHP the 380 times allowable TDI of DEHP. For TOTM with 0.45 mg/l/d it means 0.09 times the TDI of TOTM.

The Ph.i.s.i.o.-surface coating cannot prevent the migration of DEHP and TOTM. The main feature of the surface coating is not preventing the migration of plasticizers but improving PVC biocompatibility. The Ph.i.s.i.o.-surface coating cannot prevent migration of phthalates from the PVC matrix. Alternative plasticizers should be used for example TOTM in order to minimize the noxious effects of DEHP.

KEYWORDS

Phthalate migration, DEHP, TOTM, surface coating, polyolefins, PVC

EINLEITUNG

Polyvinylchlorid (PVC) ist ein vielseitig einsetzbares Polymer, das aufgrund seiner guten Materialeigenschaften häufig im medizinischen Bereich Anwendung findet. Durch Zusätze lässt sich PVC gut verarbeiten. Über ein Extrudieren, Spritzgießen, Blasformen, Sintern oder Pressen ist PVC beliebig formbar. Mit Hilfe von sogenann-

ten Weichmachern erhält PVC die nötigen Eigenschaften für medizinische Anwendungen. Weichmacher gehen keine chemische Bindung mit dem PVC ein, daher können diese aus der PVC-Matrix heraus migrieren. Die verwendeten Additive können durchaus gesundheitsschädlich sein. Diethylhexylphthalat (DEHP) und Non-Phthalat-Trimellitate-Weichmacher Tri-(Octyl)-trimellitat (TOTM), oder besser Tri-(2-Ethylhexyl)-Trimellitat (TEHTM), sind derartige Additive, welche in medizinischem Einmalmaterial Verwendung finden [1–7].

Die Europäische Union (EU) regelt die Verwendung und Kennzeichnung von Phthalaten und Weichmachern in der Richtlinie EG Nr. 1907/2006 vom 18. Dezember 2006 und der Aktualisierung EU 2015/326 vom 2. März 2015 [8, 9].

Beschichtungen werden verwendet, um die Biokompatibilität der EKZ-Schläuche zu erhöhen. Aktuell sind unterschiedliche Beschichtungen für EKZ-Systeme erhältlich. Sie bilden eine Schicht zwischen PVC-Schlauch und Blut, um einen direkten Kontakt zu verhindern. Durch Beschichtungen soll die Gerinnungs- und Komplementaktivierung sowie die Absorbierung von Medikamenten verhindert werden [10–15].

2005 konnten Hildenbrand et al. zeigen, dass die Carmeda-Beschichtung die Migration von Weichmachern reduziert. In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, ob dieser Effekt auch auf die Ph.i.s.i.o.-Beschichtung von LivaNova zutrifft [16].

THEORETISCHE GRUNDLAGEN FÜR KUNSTSTOFFE IN DER MEDIZINISCHEN ANWENDUNG

Polyvinylchlorid (PVC)

Durch Zugabe von Weichmachern wird PVC zu Weich-PVC, so dass es in medizinischen Bereichen angewendet werden kann [17, 18]. Diese Eigenschaften ermöglichen die Herstellung von z. B. Infusions- und Blutbeuteln oder medizinischen Kathetern. Angepasst an die Menge von Zusätzen sind verschiedene Shore-Härten zu erzielen, die z. B. in EKZ-Schlauchsystemen und Ernährungssystemen Anwendung finden [17–19]. Medizinisches PVC wird sehr häufig angewendet, da es sehr kostengünstig und leicht sterilisierbar ist [20]; außerdem ist es sicher, transparent und chemisch stabil. Hart-PVC findet meist in Form von Gerätegehäusen, Spritzen und vielem mehr Anwendung [5].

Ernährungslösungen enthalten Lipide, die ein Auswaschen der Weichmacher aus dem Schlauch begünstigen, was bei Pati-

enten zu einer hohen Dosisexposition führen kann [21]. Pharmazeutische Wirkstoffe werden von PVC adsorbiert, wodurch die exakte Dosierung von Wirksubstanzen schwierig ist. Dies kann, vor allem bei Frühgeborenen, problematisch sein [5, 22].

Polyolefine

Polyolefine ist ein Sammelbegriff für Kunststoffe, die Polyethylen (PE) und Polypropylen (PP) enthalten. Sie werden aus Öl und Naturgas erzeugt. Chemisch handelt es sich um Alkene (Olefine). Polyolefin-Schläuche (LivaNova, Mirandola) besitzen die CE-Zulassung für den Einsatz am Menschen. Sie können als Alternative für Schlauchsysteme der EKZ verwendet werden und kommen ohne Phthalate aus [6, 18, 23–26]. Sie sind durchsichtig, über einen weiten Temperaturbereich flexibel, haben eine hohe Säurefestigkeit und geringe Medikamentenaufnahme. In Roller-pumpen zeigen sie gute Klemmeigenschaften und weisen keine Knickprobleme und keinen Abrieb auf.

GRUNDLAGEN UND PATHOPHYSIOLOGIE DER WEICHMACHER

Weichmacher sind Additive, die bei der Produktion dem PVC zugegeben werden, um die Eigenschaften des PVC für den gewünschten Einsatzbereich zu erreichen. Hierzu sind viele Stoffe auf dem Markt erhältlich. Man unterscheidet chemisch zwischen innerer und äußerer Weichmachung. Als äußere Weichmachung bezeichnet man das Einbringen von nicht kovalent gebundenen Weichmachern in das Polymer. Hier tritt der Weichmacher über seine polaren Gruppen mit dem Polymer in Verbindung und erhöht dessen Kettenbeweglichkeit. Die chemische Struktur des Kunststoffes wird nicht verändert. Die Weichmacher können aber an die Oberfläche gelangen und in andere Kunststoffe und Medien migrieren. Lipide bzw. lipidhaltige Flüssigkeiten (z. B. Blut, Fett, Lipide, Ernährungslösungen) sorgen für eine höhere Migration von Weichmachern aus der PVC-Matrix. Bei der inneren Weichmachung wird der Weichmacher ein Teil des PVC-Makromoleküls. Hierdurch bleibt der Kunststoff auf Dauer weich und es kommt nicht zum Ausdiffundieren des Weichmachers [5, 17, 27–33].

Der Weichmacher DEHP fällt entsprechend Art. 57 der REACH-Verordnung der EU Direktive 67/548/ECC CMR2 Anhang XIV (besorgniserregende Stoffe) unter Art. 33 der REACH-Verordnung. DEHP, wegen seines Strukturnamens Di-n-Octylphthalat auch als DOP bezeichnet, ist

ein Weichmacher auf Phthalat-Basis bzw. ein Diester aus Phthalatsäure und racemischem 2-Ethylhexanol (Molekularformel: $C_{24}H_{38}O_4$) [34, 35].

Bei dem Trimellitate-Weichmacher TOTM (Trioctyl)trimellitat, oder besser Tri-(2-Ethylhexyl)-trimellitat, der auch als TEHTM bezeichnet wird, handelt es sich um einen alternativen, speziell von Raumedic für Medizinprodukte entwickelten Weichmacher [7]. Er fällt nicht unter Art. 33 der REACH-Verordnung und ist nach Direktive 93/42/ECC nicht kennzeichnungspflichtig. Die zur Herstellung benötigte Ausgangs-carbonsäure unterscheidet sich von DEHP nur durch eine zusätzliche Carboxylgruppe am C₄-Atom (Molekularformel: $C_{33}H_{54}O_6$) [34–36].

Raumedic konnte nachweisen, dass EKZ-Schläuche mit dem Alternativweichmacher TOTM eine weniger starke Auswaschung des Weichmachers aufweisen. Der von ihnen verwendete Schlauch mit TOTM wird unter dem Markennamen noDOP (Raumedic, Helmbrechts) vertrieben [37, 38].

Die Europäische Union hat im Rahmen eines Kooperationsvorhabens PVC sowohl mit DEHP als auch mit TOTM als Weichmacher auf seine Bioverträglichkeit untersucht und mit anderen Kunststoffmaterialien verglichen. Beide enthielten 40 % niedermolekulare Additive, wovon jeweils 38 % Weichmacher und 2 % Stabilisatoren waren. Oberflächenanalysen zeigten, dass DEHP relativ schnell zur Oberfläche nachdiffundiert, wohingegen TOTM dort nicht nachgewiesen werden konnte [5].

Tierexperimentell ließ sich nachweisen, dass Weichmacher, die in den Organismus gelangen, reproduktionstoxische Eigenschaften besitzen. Bei männlichen Organismen kann es zu Störungen der Geschlechtsdifferenzierung und Krankheitsbildern wie dem testikulären Dysgenese-Syndrom kommen. Bei weiblichen Organismen ist die Rate an Fehlgeburten erhöht und die Schwangerschaftsrate reduziert. Bei diesen Untersuchungen konnte das Phthalat DEHP in verschiedenen Körperflüssigkeiten nachgewiesen werden [17, 39, 40].

Eine Studienübersicht von REHAU (heute RAUMEDIC) belegt die höhere Thrombogenität sowie schlechtere biokompatible und toxikologische Eigenschaften von DEHP im Vergleich zu TOTM [38].

RECHTLICHE GRUNDLAGEN ZU WEICHMACHERN

Die Verwendung von Weich-PVC mit DEHP ist für Lebensmittelverpackungen

erlaubt. Für Kinderspielzeug ist die Verwendung von Phthalaten von der EU seit Januar 2007 verboten [17, 35, 41].

In der Medizin deckt Weich-PVC mit Phthalaten einen breiten Anwendungsbe- reich ab. Die EU-Richtlinie 93/42/EWG bildet die gesetzliche Grundlage für den Einsatz im medizinischen Bereich. Zur Minimierung der DEHP-Exposition empfiehlt die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) Alternativen zu verwenden, sofern dies möglich ist [17, 36, 42].

Um das potenzielle Risiko für den Men- schen zu minimieren, wurden Toxizitäts- Grenzwerte ermittelt. Hierbei wurden u. a. Werte festgelegt, bis zu denen keine nega- tiven Effekte (No Observed Adverse Effect Level = NOAEL) nachgewiesen werden konnten bzw. ab denen erste schädliche Ef- fekte (Lowest Observed Adverse Effect Le- vel = LOAEL) beobachtet wurden [43]. Aus diesen Grenzwerten ermittelt sich der Grenz- wert für die tägliche Aufnahme (acceptable bzw. tolerable daily intake = ADI- bzw. TDI- Wert), bei denen nach aktuellem Kenntnis- stand keine gesundheitlichen Schäden zu er- warten sind. Die Grenzwerte für die tägliche Aufnahme wurden von der Europäischen Kommission in Zusammenarbeit mit der European Food Safety Authority (EFSA), der European Medicines Evaluation Agency (EMA), dem European Centre for Disease prevention and Control (ECDC) und der Eu- ropean Chemicals Agency (ECHA) heraus- gegeben [17, 39, 44].

Für DEHP liegt der NOAEL-Wert für Entwicklungstoxizität bei 4,8 mg/kg/d. Da- raus errechnet sich ein TDI-Wert von 48 µg/ kg/d, welcher durch die Europäische Kom- mission auf 50 µg/kg/d aufgerundet wurde. Als mögliche Alternative wurde TOTM von der Europäischen Kommission bereits 1994 unter der Ref.-Nr. 94800 im Synoptic Do- cument Nr. 7 in der Liste der „Additives for Plastic and Coating“ aufgeführt. Ein ak- tuelles Update des „Scientific Committee for Consumer Safety“ (SCCS) empfiehlt TOTM als Alternative. Doch zur Bewertung wurden nur Studien ausgewertet, die die ora- le Aufnahme untersucht hatten. Daher wer- den vom SCCS weitere Studien gefordert, welche die parenterale Aufnahme untersu- chen. Für TOTM wurde ein NOAEL-Wert von 100 mg/kg/d ermittelt. Daher ergibt sich hier ein TDI-Wert von 1 mg/kg/d für TOTM, was dem 20-fachen des Wertes von DEHP entspricht [39, 45–47].

UMWELTBELASTUNG/ENTSORGUNG

PVC-Abfälle aus medizinischen Einrich- tungen gelten meist als infektiös. Daher

wird PVC aus medizinischen Bereichen, welcher unter den Schlüssel 18-01-02 der Abfallverwertungsverordnung (AVV) fällt, der Sondermüllverbrennung zugeführt. Bei der thermischen Behandlung entstehen große Mengen an Chlorwasserstoffen, Di- oxine und Furane sowie geringe Mengen an Chlorkohlenwasserstoffen (insbeson- dere Vinylchlorid), welche als krebserzeu- gend eingestuft werden [5, 48–53].

Polyolefine sind photoabbaubar und frei von Schadstoffen. Bei der Verbrennung entstehen Alkane, Alkene, Alkohole, Al- dehyde, Ketone und Carbonsäure-Deriva- te sowie aromatische Kohlenwasserstoffe [23, 49].

GRUNDLAGEN UND PHYSIOLOGIE VON BESCHICHTUNGEN

Schlauchsysteme zu beschichten ist die Methode der Wahl, um Materialien unter Beibehaltung aller Materialeigenschaften biokompatibel zu machen [4, 54, 55]. Posi- tive Effekte der Beschichtung sind neben einer geringeren Nachblutung sowie ge- ringeren zerebralen Komplikationen, eine kürzere Krankenhaus-Liegezeit, weniger Post-Perfusions-Syndrome, kürzere Intu- bations- und ICU-Liegezeiten [55].

Die chemische Bindung der Beschich- tung kann durch Ionen- oder kovalente Bindung (Atombindung) erfolgen. Für die Beschichtung von Schlauchsystemen be- deutet dies, dass sowohl die Atome an der Schlauchoberfläche als auch die an der Be- schichtung Elektronen an ein anderes Atom abgeben bzw. aufnehmen [56, 57]. Die Ionenbindung ist ein Spezialfall der kovalen- ten Bindung, in der Elektronen von einem auf ein anderes Atom übergehen. Es kommt hier zur ungleichen Verteilung der Elek- tron. Für die Beschichtung von Schlauch- systemen ist es notwendig, dass sich positiv und negativ geladene Ionen gegenüberste- hen [56, 57]. Zur Beschichtung von EKZ- Komponenten kommen im Wesentlichen Heparin, Polymere, Polyethylen-Glykol (PEG), Polyethylen-Oxid und Phospholi- pide zum Einsatz [58].

Hildenbrand et al. konnten nachweisen, dass eine Beschichtung auf Heparin-Basis die Migration von DEHP aus PVC redu- ziert. Die DEHP-Migration war bei ionisch gebundenem Heparin deutlich höher als bei kovalent gebundenem Heparin.

Die kovalent gebundene Hydrogelbe- schichtung, eine Polymerbeschichtung, zeigte nach Alterung eine relevante Migra- tionshemmung [16, 59].

PEG ist ein unbegrenzt wasserlöslicher, linearer oder verzweigter Polyether und

bildet eine hydrophile Oberfläche. Laksh- mi et al. konnten für die PEG-Beschichtung nachweisen, dass diese die Migration von Weichmachern verringert und die Biokom- patibilität verbessert [60, 61].

Verschiedene auf dem Markt befindliche Beschichtungen wurden entwickelt, um PVC-Schlauchsysteme biokompatibler zu machen. Die Carmeda-Beschichtung stellt eine der ersten und auch weit verbreiteten Oberflächenveredelungen dar. Sie wird aus einer Kombination von Heparin und Albumin gebildet. Albumin wird auf das Schlauchsystem aufgebracht und die He- parin-Moleküle am Endpunkt kovalent mit dem Albumin verbunden, so dass der akti- ve Teil der Heparin-Moleküle mit dem Blut interagieren kann. Dadurch bildet sich eine hydrophile Oberfläche [12, 62].

Die Trillium-Beschichtung ist eine He- parin-Beschichtung aus hydrophilem Polyethylenoxid und negativ geladenen Sulfaten und Sulfonaten. An deren Mole- külketten-Enden ist kovalent Heparin ge- bunden, das den Effekt von Heparin-Sulfat des natürlichen Endothels imitiert [13, 62].

Die kovalent gebundene Beschichtung mit Phospholipiden, wie sie von Eurosets als PC-coated und von LivaNova bei der Ph.i.s.i.o.-Beschichtung verwendet wird, dient dazu, die Protein- und Zelladhäsion am Schlauchsystem zu verhindern. Die hy- drophile Phospholipidoberfläche verhin- dert bei dem Kontakt mit Blut das Aktivie- ren des Gerinnungssystems [15].

Die Funktion aller Beschichtungen be- ruht auf der Schaffung einer hydrophilen Oberfläche, die den Kontakt von Blutbe- standteilen mit dem EKZ-System verhin- dert soll.

MATERIAL UND METHODEN

Für den In-vitro-Versuch wurden 6 Ver- suchsreihen mit jeweils 3 Gruppen durch- geführt. Alle Gruppen waren Ph.i.s.i.o.-be- schichtet und unterschieden sich nur in den verwendeten Kunststoffkomponenten für die Schlauchsets (Tab. 1).

PVC-Schläuche mit dem Weichmacher DEHP (Gruppe X) und PVC-Schläuche mit dem alternativen Weichmacher TOTM (Gruppe Y) wurden primär untersucht. Als Kontrollgruppe Z wurde ein Polyole- fin-Schlauchset verwendet, welches ohne Weichmacher auskommt. Die Schlauch- sets wurden auf eine Standard-Herz-Lun- gen-Maschine (HLM) SIII (LivaNova, München) aufgebaut und mit Schafsblut gefüllt. Die Perfusion erfolgte für 24 h mit 400 ml/min bei 37 °C. Zu 10 definierten Zeit- punkten wurden Blutproben entnommen,

Gruppe	Schlauch (mit Ph.I.S.I.O.-Beschichtung)
X	Standard PVC mit DEHP (LivaNova)
Y	Standard PVC noDOP mit TOTM (Raumedic AG, LivaNova)
Z	Polyolefin-Schläuche ohne Weichmacher (LivaNova)

Tab. 1: Versuchsgruppenübersicht

um eine quantitative Analyse durchzuführen. Hierzu wurden 5 ml Blut entnommen (Zeitpunkte T0: vor Priming; T1: 5 min; T2: 1h; T3: 2h; T4: 3h; T5: 4h; T6: 5h; T7: 6h; T8: 10h; T9: 24h). Die Blutproben wurden bis zur Analyse bei minus 80 °C in Lagerröhrchen aus Glas aufbewahrt.

Um Auswaschungen zu erkennen, wurde ein definiertes Schlauchsegment (Länge 1 m) (Abb. 2 – Segment Nr. 6) vor und nach 24 h Perfusion mittels Präzisionswaage (Sartorius, Göttingen) gewogen. Für die korrekte Analyse wurde das vorab gewogene Schlauchsegment wieder entnommen und mit destilliertem Wasser per Schwerkraft ausgespült und 24 h bei Raumtemperatur luftgetrocknet.

Die quantitative Auswertung der Weichmacher erfolgte nach der Methode von Eckert et al. [63]. In dieser Analyse der Weichmachermigration wurden DEHP und dessen Abbauprodukt MEHP sowie TOTM mit seinen Abbauprodukten DEHTM und MEHTM in den entnommenen Proben gemessen.

Eine Oberflächenanalyse zur topographischen Darstellung von Veränderungen der Schlauchsets wurde vor und nach der Perfusion mittels Rasterkraftmikroskopie (AFM) durchgeführt (Nanoscope, Digital Instruments, Santa Barbara, USA). Hierzu

Gruppe	vor (g)	nach (g)	SD (mg)	Differenzen (mg)
X 1-6	37,949	37,932	3,84	-16,65
Y 1-6	36,681	36,677	4,81	-3,55
Z 1-6	29,121	29,119	3,36	-1,55

Tab. 2: Gewichtsanalyse

wurden etwa 1x1 mm große Stücke aus den Schläuchen herausgeschnitten und mit dem AFM im Kontaktmodus abgebildet.

Für alle Gruppen wurde der Oxygenator D100 (LivaNova, Deutschland) mit Ph.i.s.i.o.-Beschichtung verwendet. Für einige Bestandteile des Versuchssets, die nicht als noDOP-Variante verfügbar waren, wurde Polyurethan verwendet. Aufgrund der positiven Eigenschaften wurden die Pumpensegmente für die Rollerpumpen in Silikon ausgeführt. Silikon, wie auch Polyurethan, sind frei von Weichmachern.

Die 3 gleich konfigurierten Schlauchsets wurden gemeinsam auf einer Herz-Lungen-Maschine (HLM) SIII (LivaNova, München) aufgebaut (Abb. 3). Diese einem Kinderperfusionsset für Säuglinge bis 5 kg nachempfundenen Sets, haben eine blutführende Kontaktfläche des Schlauchmaterials von 0,194 m².

Nach dem Aufbau der Versuchssets erfolgte das Priming mit jeweils 500 ml Jono steril (Fresenius Kabi) und 25.000 I.E. Heparin-Natrium. Anschließend folgte das Erwärmen des Primings auf 37 °C, das Entfernen der Priminglösung aus dem Reservoir und ein gleichzeitiges Einfüllen von Blut (gepooltes Schafsblut, gelagert in Glasflaschen). Das Priming des EKZ-Systems entspricht dem Standard für einen 5 kg schweren Säugling am Universitätsklinikum Erlangen. Die Perfusion erfolgte mit 400 ml/min bei 37 °C.

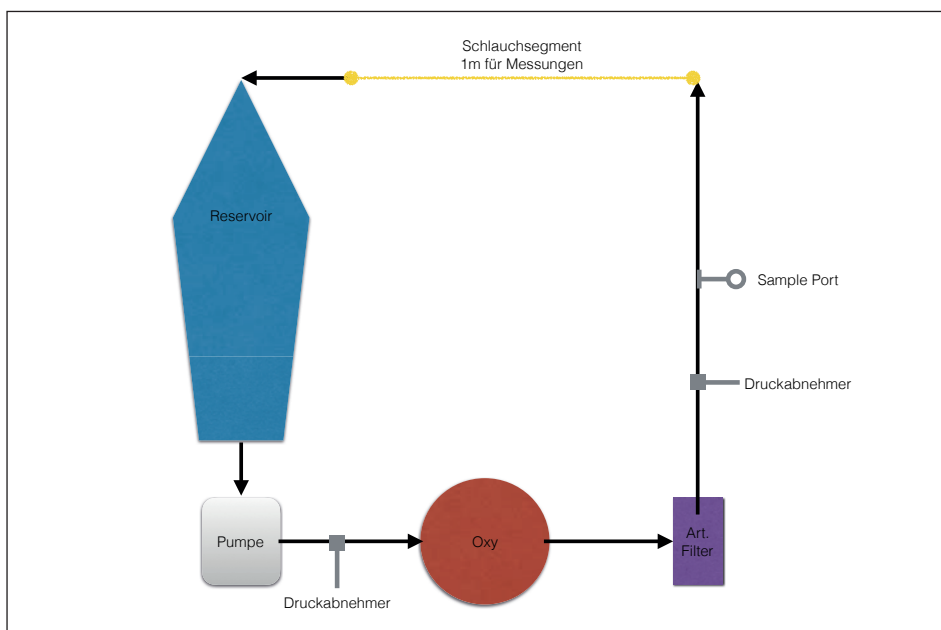


Abb. 1: Schemazeichnung des Versuchsaufbaus

STATISTIK

Die Ergebnisse wurden statistisch mittels Zweistichproben-t-Test (Microsoft EXCEL) ausgewertet. Bei einem p-Wert von $p < 0,05$ wurde von statistischer Signifikanz ausgegangen.

ERGEBNISSE

Gewichtsanalyse

Die nach der Perfusion gewogenen Schlauchsegmente zeigten in allen Gruppen verschiedene Gewichtsverluste. Signifikante Unterschiede wurden in Gruppe X vs. Gruppe Y [(16,65 ± 3,84 mg vs. 3,55 ± 4,81 mg); $p < 0,001$], sowie Gruppe X vs. Gruppe Z [(16,65 ± 3,84 mg vs. 1,55 ± 3,36 mg); $p < 0,001$] festgestellt. Keine signifikanten Unterschiede wurden in der Gruppe Y vs. Gruppe Z [(3,55 ± 4,81 mg vs. 1,55 ± 3,36 mg); $p = 0,42$] verzeichnet (Tab. 2).

Oberflächenanalyse

In der Oberflächenanalyse der Schlauchsegmente konnte nachgewiesen werden, dass die Oberflächen sämtlicher untersuchter Proben nach 24 Stunden deutliche Veränderungen aufwiesen.

Die rasterkraftmikroskopische Aufnahme des PVC mit DEHP (Abb. 4) zeigt eine homogene topographische Verteilung mit einem Höhenunterschied Δh von 3–7 nm. Bei Versuchsende (Abb. 5) ist eine deutliche Oberflächenstrukturveränderung zu erkennen. Der gemessene Höhenunterschied des untersuchten Probenstückes hat sich auf $\Delta h = 25 \pm 5$ nm erhöht.

Die Topographie des PVC mit noDOP (Abb. 6) zeigt bei Versuchsbeginn eine homogene Verteilung mit einem Höhenunterschied von $\Delta h = 15$ –20 nm. Bei Versuchsende (Abb. 7) ist eine deutliche strukturelle Veränderung zu erkennen. Der gemessene Höhenunterschied des untersuchten Probenstückes hat sich, je nach Messlinie, auf $\Delta h = 25 \pm 5$ nm bzw. 55 ± 5 nm erhöht.

Die Aufnahme des Polyolefin Schlauchsegmentes vor dem Versuch (Abb. 8) zeigt eine gleichmäßige, plattenförmige Topographie. Nach 24 h Perfusion (Abb. 9) ist die bei Versuchsbeginn erkennbare plattenförmige Anordnung der Beschichtung nicht mehr zu erkennen. Die Messung zeigt eine optisch weichere Oberfläche ohne Kanten.

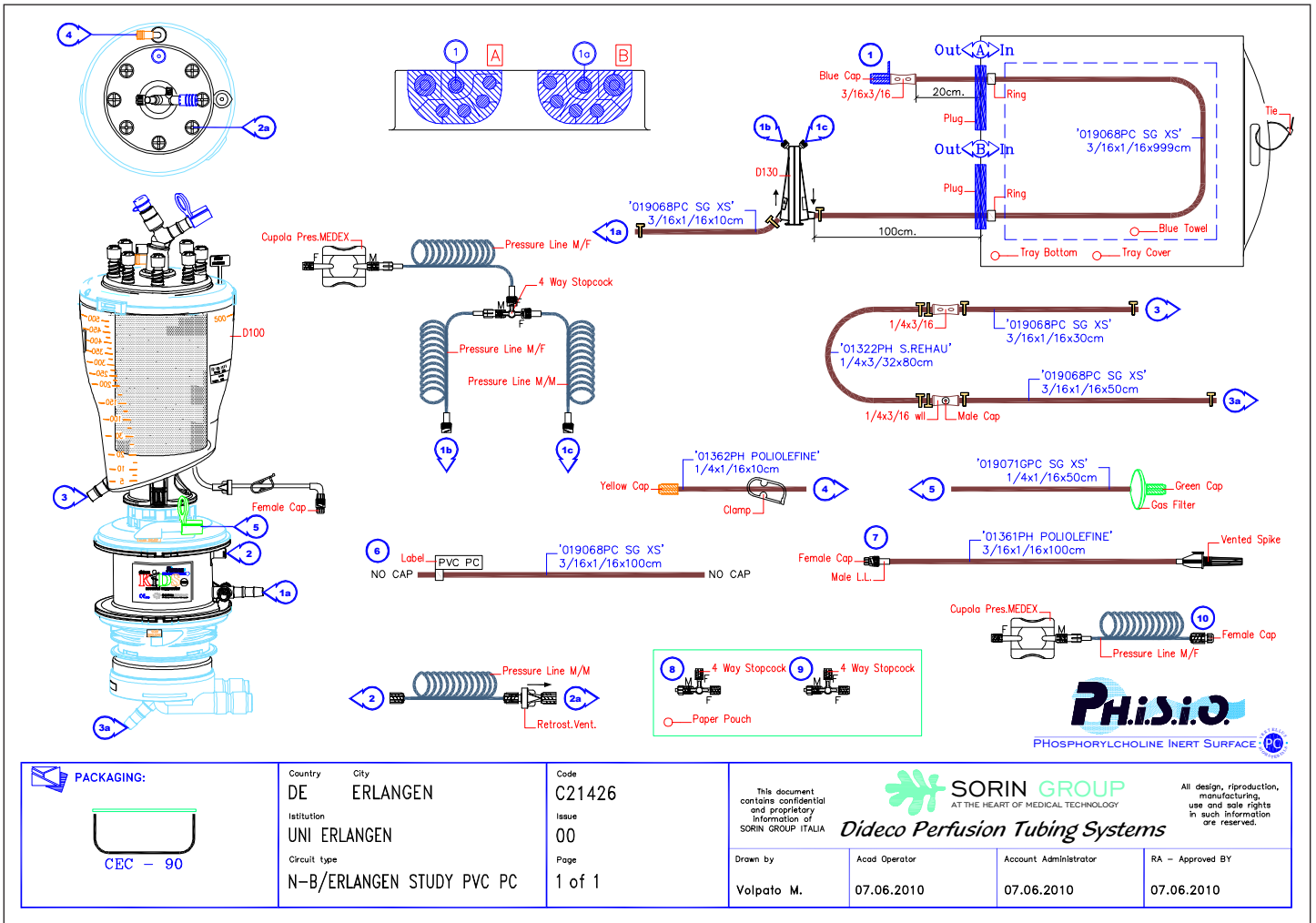


Abb. 2: Versuchssset

Laboranalye

In der quantitativen Blut-Analyse wurden DEHP und TOTM sowie deren Metaboli-

ten MEHP und DEHTM + TEHTM analysiert und ausgewertet. Es konnten weder DEHP in der noDOP-Gruppe noch TOTM

in der DEHP-Gruppe nachgewiesen werden. Durch die Hintergrundverschmutzung wie z. B. Umweltbelastung konnten im Schafsblut Weichmacher nachgewiesen werden. Das Limit of Quantification (LOQ; Nachweisgrenze) liegt für DEHP und MEHP bei 0,002 mg/l. Beides konnte im Schafsblut nachgewiesen werden [DEHP (0,159 ± 0,107 mg/l) und MEHP (0,002 ± 0,002 mg/l)]. Für TOTM mit dessen Metaboliten DEHTM und TEHTM konnten im Schafsblut keine Werte oberhalb der LOQ von 0,005 mg/l nachgewiesen werden.



Abb. 3: Versuchsaufbau

Nach 24 h Perfusion zeigte sich in der Gruppe Y, verglichen mit der Gruppe X, signifikant weniger Weichmacher-Auswaschung [(0,434 ± 0,473 mg/l [CI95 0,056; 0,813]) vs. (95,1 ± 15,415 mg/l [CI95 82,766; 107,434]); p < 0,001]. Auch nach 1 h [(0,034 ± 0,037 mg/l [CI95 0,004; 0,063]) vs. (11,495 ± 2,348 mg/l [CI95 9,616; 13,374]); p < 0,001], nach 2 h [(0,057 ± 0,067 mg/l [CI95 0,003; 0,111]) vs. (19,143 ± 4,340 mg/l [CI95 15,671; 22,615]); p < 0,001] & nach 6 h [(0,205 ± 0,258 mg/l [CI95 -0,001; 0,412])

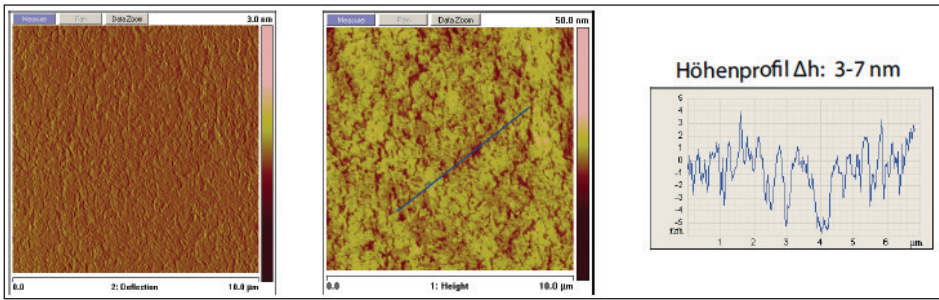


Abb. 4: PVC-DEHP bei Versuchsbeginn

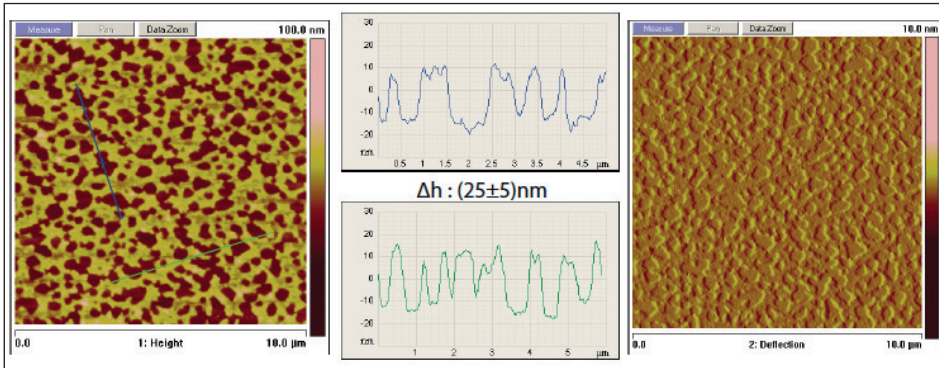


Abb. 5: PVC-DEHP bei Versuchsende

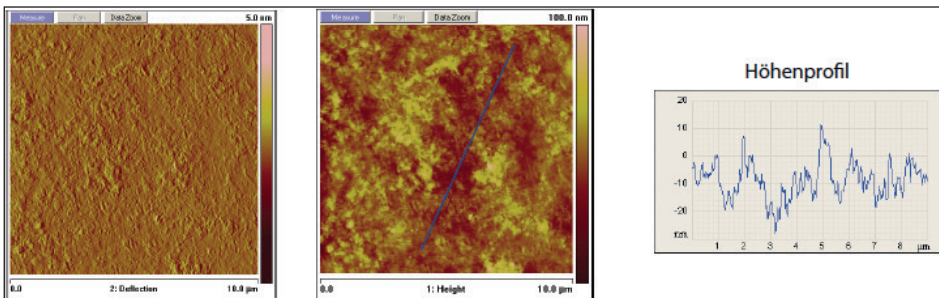


Abb. 6: PVC-noDOP bei Versuchsbeginn

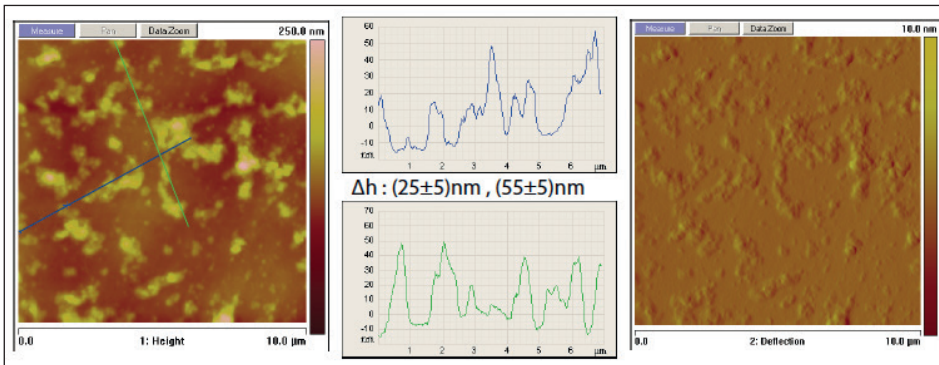


Abb. 7: PVC-noDOP bei Versuchsende

vs. $(42,183 \pm 4,226 \text{ mg/l [CI95 } 38,802; 45,564])$; $p < 0,001$) zeigten sich signifikante Unterschiede.

In der Kontrollgruppe Z mit Polyolefinen konnten zu keiner Zeit Weichmacher nachgewiesen werden.

DISKUSSION

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob eine Ph.i.s.i.o.-Beschichtung die Migration von Weichmachern aus der PVC-Matrix hemmt.

In allen Gruppen zeigten sich relevante Gewichtsverluste bei den Schlauchsystemen (Tab. 2). Nachdem mechanische Einflüsse ausgeschlossen wurden, gingen wir zu diesem Zeitpunkt der Analyse bereits von einer Auswaschung der Weichmacher aus der PVC-Matrix aus. Hochsignifikante Unterschiede zeigten sich in Gruppe X (DEHP) vs. Gruppe Y (TOTM) ($p < 0,001$). Der Substanzverlust in der TOTM-Gruppe betrug ca. 21 % des Substanzverlustes der DEHP-Gruppe. Wir gehen anhand der vor-

liegenden Ergebnisse davon aus, dass dies hier zumindest teilweise auf eine Abwaschung der Beschichtung zurückzuführen ist. Polyolefin-Schläuche mit Ph.i.s.i.o.-Beschichtung zeigten mit $1,55 \pm 3,36 \text{ mg}$ den geringsten Gewichtsverlust auf 1 m Schlauch. Dies könnte die Größenordnung der Gewichtsverluste durch die Beschichtungsabwaschung sein, da Polyolefin-Schläuche keine Weichmacher enthalten.

Die Oberflächenanalysen zeigten nach 24-stündiger Perfusion in allen Gruppen eine deutlich veränderte Oberflächenstruktur. Eine spezifische Untersuchung der abgetragenen Materialien fand nicht statt. Den Darstellungen zufolge scheint sich die Beschichtung als erstes oder eventuell zusammen mit den Weichmachern zu lösen.

Die Laboranalyse der Gruppen X vs. Y zeigte eine signifikant höhere Auswaschung von DEHP vs. TOTM ($p < 0,05$). Die Weichmachermigration in der TOTM-Gruppe betrug zu Beginn ca. 0,3 % der Migration in der DEHP-Gruppe, nach 24 h betrug diese ca. 0,46 %. Der Unterschied des Weichmacher-Äquivalents (Muttersubstanz plus Metaboliten), wie er auch von Eckert et al. 2016 durchgeführt wurde, betrug in der TOTM-Gruppe $< 1 \%$ ($< 0,8 \%$ nach 1 h bis $< 0,6 \%$ nach 24 h) der durchschnittlichen Migration der DEHP-Gruppe [64]. Die Ergebnisse zeigen einen Konzentrationsanstieg im Untersuchungszeitraum von 24 h, sowohl bei den Muttersubstanzen als auch bei den Metaboliten. Dieser fällt für DEHP und seine Metaboliten, im Vergleich zu TOTM und seinen Metaboliten DEHTM bzw. MEHTM, signifikant höher aus ($p < 0,005$). Bezogen auf einen Säugling mit 5 kg Körpergewicht ergäben sich für die DEHP-Gruppe mit 95,10 mg/l/d das 380-fache des zulässigen TDI von DEHP, für TOTM mit 0,45 mg/l/d bedeutet es 0,09-fache des TDI (Tab. 3).

EINFLUSS DER BESCHICHTUNG AUF DIE MIGRATION VON DEHP

Bei der Untersuchung von Hildenbrand et al. 2005 konnte gezeigt werden, dass mit ionisch gebundenem Heparin beschichtete Schläuche die DEHP-Migration im Vergleich zu unbeschichteten Schläuchen um ca. 55 % ($21,4 \pm 3,1 \text{ mg/l}$ vs. $47,8 \pm 6,1 \text{ mg/l}$) verringern können. In der Gruppe mit kovalent gebundenem Heparin konnte eine DEHP-Migration um ca. 15,5 % ($40,4 \pm 5,6 \text{ mg/l}$ vs. $47,8 \pm 6,1 \text{ mg/l}$) im Vergleich zu unbeschichteten Schläuchen verringert werden. Die untersuchte Hydrogelbeschichtung konnte die Migration im Vergleich zu unbeschichteten Schläuchen

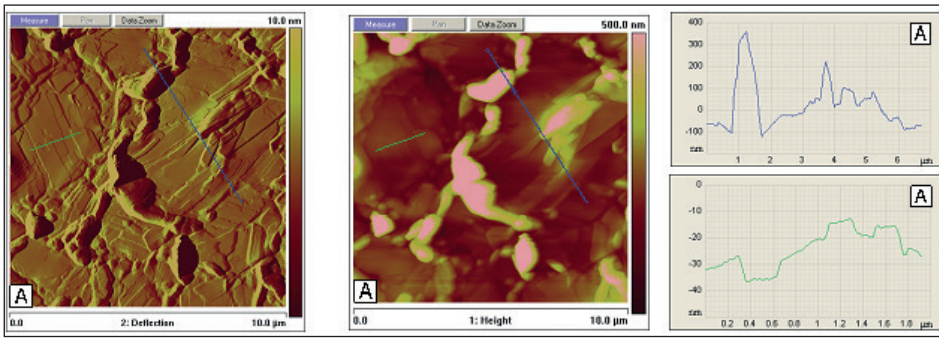


Abb. 8: Polyolefine bei Versuchsbeginn

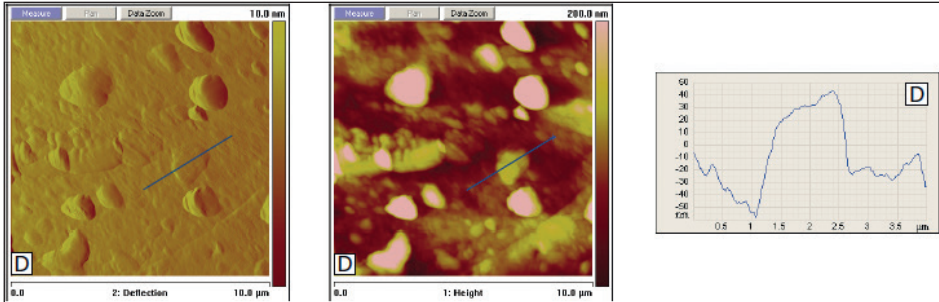


Abb. 9: Polyolefine bei Versuchsende

um ca. 6 % reduzieren ($44,9 \pm 12,5$ mg/l vs. $47,8 \pm 6,1$ mg/l) [16].

Bei der Firma Medtronic wurde die Auswirkung ihrer beiden kovalent gebundenen Heparin-basierten Beschichtungen Carmeda BioActive Surface und Trillium Biosurface auf die Migration von DEHP aus der PVC-Matrix untersucht. Als Kontrolle dienten unbeschichtete PVC-Schläuche. Die Arbeitsgruppe konnte nachweisen, dass die Carmeda-Beschichtung die Weichmachermigration signifikant reduziert ($p < 0,05$); DEHP-Reduktion nach 2 h um 96,6 %; 6 h 97,9 %; 24 h 97,7 % im direkten Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Trillium-Beschichtung konnte die Migration von DEHP ebenfalls reduzieren. Medtronic konnte in ihrer Studie nachweisen, dass die kovalent ge-

bundene Heparin-Beschichtung Carmeda BioActive Surface die Migration effektiv reduzieren kann. Für die ebenfalls auf Heparin-Basis und kovalent gebundene Trillium Biosurface-Beschichtung konnte die DEHP-Migration nur um ca. 12 % verringert werden [62]. In der Untersuchung von Hildenbrand et al. konnte kein Nachweis erbracht werden, dass kovalent gebundenes Heparin die Migration effektiv verhindert. Beide Beschichtungen von Medtronic konnten die Migration in unterschiedlichem Ausmaß verringern. Da beide Beschichtungen kovalent aufgebracht wurden, sind hier andere Ursachen für die Verringerung der Migration zu suchen.

Lakshmi et al. konnten anhand des Gewichtsverlustes von PVC-Schläuchen

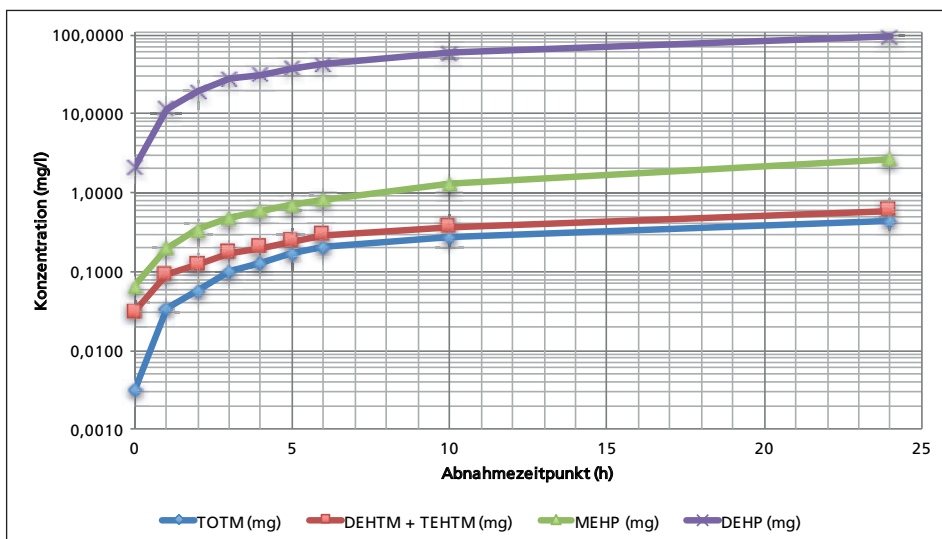


Abb. 10: Laborergebnisse

nachweisen, dass die kovalente Beschichtung mit PEG, im Vergleich zu unbeschichteten Schläuchen, die Migration von Weichmachern effektiv verringern kann (nach 72 h 1,35 % vs. 32,03 %) [60]. Die Studien zeigen, dass sowohl kovalent als auch ionisch gebundene Beschichtungen die Migration von Weichmachern effektiv verringern können. Die einzige getestete Beschichtung mit ionisch gebundenem Heparin konnte die Migration am ausgeprägtesten hemmen. Bei den kovalent gebundenen Beschichtungen konnten eine Heparin- und die PEG-Beschichtung die Weichmacher-Migration reduzieren.

Für die Ph.i.s.i.o.-Beschichtung unserer Vergleichsgruppen konnte dies nicht nachgewiesen werden.

EINFLUSS VON STOFFEN UND KÖRPEREIGENEN FLÜSSIGKEITEN AUF DIE MIGRATION

Welle et al. untersuchten die Migration von Weichmachern in handelsüblichen Ernährungslösungen; die DEHP-Migration war am höchsten, TETHM deutlich geringer. Ist die Ernährungslösung in ebenfalls DEHP-haltigen Beuteln aufbewahrt, nimmt die Migration um weitere 20 % im Vergleich zu Ethylen-Vinyl-Acetat-Beuteln (EVA) zu. Zur Ernährung eines 60 kg Patienten betrug die Migration 24 $\mu\text{g/kg}$ DEHP im Vergleich zu 0,027 $\mu\text{g/kg}$ TEHTM. Für Neugeborene mit 2 kg würden hierbei 726 $\mu\text{g/kg}$ DEHP und 0,8 $\mu\text{g/kg}$ TEHTM freigesetzt. Bei DEHP beträgt der spezifische Migrationsgrenzwert (SML, Specific Migration Limit) in der Arbeit von Welle et al. für Erwachsene mit 60 kg 0,48 $\mu\text{g/kg}$ DEHP. Für Säuglinge bedeutet dies eine ca. 14,5-fache Überschreitung des Grenzwertes von Neugeborenen, die aus einer Lebensmittelverpackung in das Lebensmittel übertragen werden [65].

Sevela et al. konnten 2007 in ihrer Arbeit nachweisen, dass der Lipidanteil (Cholesterin & LDL) im Blut die Migration der Weichmacher aus dem PVC direkt beeinflusst. Durch einen Cholesterinabfall von 8,5 mmol/l auf 3,3 mmol/l konnte die DEHP-Migration um 48–56 % reduziert werden. Ein LDL-Anstieg von 1,5 mmol/l auf 5,2 mmol/l führt ebenfalls zu einem signifikanten Anstieg der DEHP-Migration ($p < 0,05$). Eine fettarme Diät vor einer OP mit EKZ führt zu einer geringeren DEHP-Exposition [21]. Gleichzeitig konnte der Einfluss von Natrium auf die DEHP-Migration nachgewiesen werden, der umgekehrt proportional zum Natrium-Gehalt im Blut ist. Ein Na^+ -Anstieg von 135 mmol/l

auf 145 mmol/l reduziert DEHP-Migration um 45–50 % ($p < 0,02$) [66].

Es bleibt zu klären, ob der Lipidanteil der Ph.i.s.i.o.-Beschichtung von LivaNova Einfluss auf die Migration von Weichmachern hat.

AUSWIRKUNGEN DER WEICHMACHER-MIGRATION AUF DEN ORGANISMUS

In vielen Studien wurden die negativen Auswirkungen von Phthalaten bzw. Weichmachern auf den Körper und dessen Organe

Schläuchen durch die Ph.i.s.i.o.-Beschichtung reduziert ist. Die lipophilen Eigenschaften der Ph.i.s.i.o.-Beschichtungen könnten ein Grund für die vermehrte DEHP- und TOTM-Migration aus dem Schlauchsystem sein.

Allerdings dient die Beschichtung von medizinischem PVC nicht zur Verhinderung einer Weichmacher-Migration, sondern einer verbesserten Biokompatibilität. Die Ph.i.s.i.o.-Beschichtung von LivaNova kann die Migration von DEHP aus PVC nicht verhindern. Um gesundheits-

Migration	2 h (mg/l)	6 h (mg/l)	24 h (mg/l)
DEHP (TDI 50µg/kg/d)	19,14 ± 4,33	42,18 ± 4,22	95,1 ± 15,41
Überschreitung TDI	78-fach	168-fach	380-fach
TOTM (TDI 1mg/kg/d)	0,06 ± 0,07	0,21 ± 0,26	0,45 ± 0,46
Überschreitung TDI	0,012-fach	0,042-fach	0,09-fach
mögliches Szenario	VSD-Verschluss	komplexes Herzvitium	ECMO oder ECLS

Tab. 3: Theoretische Migration – Säugling mit 5 kg Körpergewicht

nachgewiesen. Die meisten befassen sich mit den negativen Auswirkungen auf die Fortpflanzungsorgane. Da hier jedoch von einer Gefährdung auszugehen ist, gibt es keine entsprechenden Langzeitversuche und Studien am Menschen. In einigen Versuchen wurden Organschäden an Leber und Niere nachgewiesen. Langzeit-Beobachtungsstudien zeigten, dass weibliche Jugendliche, die im Säuglingsalter eine ECMO-Therapie hatten, ein vermehrtes Brustwachstum aufwiesen [9, 42, 47, 67, 68].

In mehreren Tierversuchen wurden Grenzwerte ermittelt. Der für DEHP von der Europäischen Kommission ausgegebene Grenzwert von 50 µg/kg/d (TDI) wird in der Herzchirurgie bereits bei kurzen Eingriffen um ein Vielfaches überschritten [39, 47].

Für einen Säugling mit 5 kg bedeutet dies, dass bei längeren Eingriffen und Ersatzverfahren die Überschreitung nochmals deutlich höher ist und bei ECMO oder ECLS bereits das 380-fache des TDI beträgt. Bei der Verwendung von TOTM, für den von der Europäischen Kommission ein TDI von 1 mg/kg/d angegeben ist, wird selbst bei Prozeduren wie z. B. ECMO oder ECLS nur das 0,09-fache des TDI erreicht. Bei herzchirurgischen Kurzeingriffen wie z. B. einem VSD-Verschluss wird das 0,012-fache des TDI erreicht (Tab. 3) [39].

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob die DEHP-Migration aus PVC-

schädliche Effekte von DEHP auszuschließen, sollten daher alternative Weichmacher bzw. alternative Materialien, die ohne Weichmacher auskommen, zur Anwendung kommen. Zwar fehlen zum aktuellen Zeitpunkt noch aussagekräftige Langzeitstudien zu alternativen Weichmachern, diese sind aber in Kürze zu erwarten. TOTM wird in der Liste der möglichen Alternativen geführt. Die BfArM empfiehlt bis zum Erscheinen entsprechender Arbeiten, auf Materialien aus der „List of Additive“ umzustellen, falls dies ohne relevante Nachteile für Patienten möglich ist [31, 46].

Bei Erythrozyten-Konzentraten (EK) wird bereits Polyolefin statt PVC zur Kryokonservierung empfohlen, da die Lagerung in PVC-Beuteln zu mehr Hämolyse und Zellschädigung führt. Aufgrund seiner vielen positiven Eigenschaften kann Polyolefin auch zur Verwendung in HLM-Sets empfohlen werden und könnte somit als Zukunftskunststoff für medizinische Anwendungen dienen [69].

LITERATUR

[1] Braun JM, Sathyanarayana S, Hauser R: Phthalate exposure and children's health. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25(2): 247–54
 [2] Calafat AM et al: Exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate among premature neonates in a neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 2004. 113(5): e429–434
 [3] Ha SW, Wintermantel E, Maier G: *Medizintechnik – Life Science Engineering*. 4. Aufl. ed. 2008, Berlin, Heidelberg: Springer: 1761

[4] Koltzenburg S, Maskos M, Nuyken O, Polymere: *Synthese, Eigenschaften und Anwendung*. Berlin Heidelberg: Springer 2014: 610
 [5] Lemm W: *Grundlagen der Chemie für Studierende der Medizinischen Fachberufe*. Akademie für Kardiotechnik 2003: 188–189
 [6] *PlasticsEurope*. Polyolefine. 2006, unter: <http://www.plasticseurope.de/das-ist-kunststoff/kunststoffsorten/polyolefine.aspx>.
 [7] Gimeno, P et al: Identification and quantification of 14 phthalates and 5 non-phthalate plasticizers in PVC medical devices by GC-MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2014; 949–950: 99–108
 [8] *Europäisches Parlament: Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates 2006, Europäisches Parlament: Brüssel*
 [9] *Europäisches Parlament: Verordnung (EG) Nr. 2015/326 des Europäischen Parlaments und des Rates 2015, Europäisches Parlament: Brüssel*
 [10] Urban K, Redford D and Larson DF: Insulin binding to the cardiopulmonary bypass biomaterials. *Perfusion*, 2007. 22(3): 207–210
 [11] Harig, F et al: Phosphorylcholinecoated cardiopulmonary bypass in paediatric cardiac surgery improves biocompatibility: reduced contact activation and endothelin-1 release. *Critical Care* 2001
 [12] *Medtronic-Inc.: Carmeda Bioactive Surface*. 2006: Minneapolis
 [13] *Medtronic-Inc.: Trillium*. 2011: Minneapolis
 [14] *Terumo-Cardiovascular-Group: Xcoating™ Surface Coating*. 2015; unter: http://www.terumo-cvs.com/doc/861103_Xcoating-Brochure_JUN2015_FINAL_lowRes.pdf.
 [15] *Vertellus-Specialities-Inc.: Phosphorylcholin Technology*, Hampshire: Vertellus Specialities Inc. 2011
 [16] Hildenbrand SL et al.: PVC-plasticizer DEHP in medical products: do thin coatings really reduce DEHP leaching into blood? *Perfusion*, 2005; 20(6): 351–357
 [17] *PlasticsEurope: Kunststoff und Phthalate*. 2006
 [18] Kucklick, TR, Swick J, and Wehman T: *The Medical Device R&D Handbook*. Boca Raton: CRC Press Taylor & Francis Group 2006: 339
 [19] *Polymer-Service-GmbH-Merseburg: Shore-Härte. Lexikon der Konstoffprüfung 2016*, unter: <http://wiki.polymerservice-merseburg.de/index.php/Shore-Härte> (15.05.2016)
 [20] *NIR-Board: PVC in medical application. In: The Complete Book on Medical Plastics*. Delhi: Asia Pacific Business Press Inc.: 2006: 293–301
 [21] Sevela K, Jarossová A, Krusová D: The influence of blood lipid level on the transition of diethylhexylphthalate (DEHP) from PVC tubes of extracorporeal circulation into blood during hemodialysis. *Artif Organs* 2007; 31(10): A79
 [22] Koch HM et al: Intravenous exposure to di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP): metabolites of DEHP in urine after a voluntary platelet donation. *Arch Toxicol* 2005. 79(12): 689–693
 [23] Münch, F: *Erfahrungsbericht: Neues PVC- und weichmacherfreies Schlauchsystem*, Universitätsklinikum Erlangen 2007: Mantua
 [24] Crangle A: Polyolefine fibres – Industrial and medical applications. In: *Ugboleu SCO (Hg.)*. Woodhead Publishing in Textiles, Cam-

- bridge: Woodhead Publishing Limited 2009: 424
- [25] NIIR-Board, Opportunities for pvc replacement in medical solution containers, in *The Complete Book on Medical Plastics*. 2006, Asia Pacific Business Press Inc.: Delhi. p. 193-7.
- [26] Kim, Y.K., *The use of polyolefins in industrial and medical applications*, In: Ugbolue SCO (Hg.). Woodhead Publishing in Textiles, Cambridge: Woodhead Publishing Limited 2009: 144–147
- [27] Efferth T: *Molekulare Pharmakologie und Toxikologie*. Berlin Heidelberg: Springer 2006: 231
- [28] Rösler J, Harders H, Bäker M: *Mechanisches Verhalten der Werkstoffe*. Wiesbaden: Vieweg+Teubner 2008: 527
- [29] Welle F Wolz G, Franz R: *Migration von Weichmachern aus PVC-Schläuchen in enterale Nahrungslösungen*. *Pharma International*, 2005. 3/2005: 17–21
- [30] Pohle H: *Additive in PVC und Umwelt. Eine Bestandsaufnahme*. In: Pohle H (Hg), Berlin Heidelberg: Springer 1997: 222
- [31] Bundesinstitut-für-Arzneimittel-und-Medizinprodukte: *Empfehlung des BfArM – DEHP als Weichmacher in Medizinprodukten aus PVC, B.f.r.a.u.M.-A. Medizinprodukte, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte – Abteilung Medizinprodukte*: Bonn, 2013
- [32] ChemSpider. DEHP 2015; unter: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.21106505.html?rid=a519613d-8106-4334-9590-2ed0e1bald2>.
- [33] ChemSpider. TEHTM 2015; unter: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.17681.html>.
- [34] Europäisches Parlament: *Richtlinie 67/548/EWG des Rates, Europäisches-Parlament 2009*: Brüssel
- [35] Raumedic AG, *PVC Kompetenz. Vom Rohstoff bis zur Produktion – alles aus einer Hand*. 2016, Raumedic AG: Helbrechts
- [36] Europäisches Parlament: *Richtlinie 93/42/EWG des Rates 1993, Europäisches-Parlament*: Brüssel
- [37] Raumedic AG, *noDOP – Die bessere Alternative*. 2007, Raumedic AG: Helbrechts
- [38] Rehau-AG+Co, *noDOP – Literatur zum Thema*. Rehau AG+Co: Rehau
- [39] European-Commission: *The Savety of Medical Devices Containing DEHP-Plasticized PVC or other Plasticizers on Neonates and other Groups Possibly at Risk, H.a.C. Protection, Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks*, 2008: Brüssel.
- [40] Shelby, MD: *NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)*. NTP CERHR MON, 2006 (18): p. v, vii-7, II-iii-xiii passim
- [41] Europäisches-Parlament, *Richtlinie 2005/84/EG des Europäischen Parlaments und des Rates, in Amtsblatt der Europäischen Union*, 2005
- [42] FDA, U.S.-F.-a.-D.-A.: *FDA Public Health Notification: PVC Devices Containing the Plasticizer DEHP*, U.S.D.o.H.a.H. Service, Editor 2002
- [43] *Agency-for-Toxic-Substances-and-Disease-Registry. Glossary of Terms*. 2016
- 26.01.2106 [cited 2009 17.07.2016]; unter: <http://www.atsdr.cdc.gov/about/index.html>.
- [44] Münch F et al, *Verhindern alternative „Weichmacher“ im medizinischen PVC toxische Nebenwirkungen? Weimar: Universitätsklinikum Erlangen 2013*:
- [45] Münch F et al, *Weichmacherexposition über Blutproduktgabe in der Herzchirurgie*. *Kardiotechnik*, 2011(1): 8–14
- [46] European-Commission, *Synoptic Documents N. 7 – Draft of Provisional List of Monomers and Additives used in the Manufacture of Plastics and Coatings Intended to Come into Contact with Foodstuffs*, European-Commission, Commission of the European Communities: Brüssel, Editor 1994
- [47] Testai E et al: *The safety of medical devices containing DEHP plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk (2015 update)*. *Regul Toxicol Pharmacol* 2016; 76: 209–210
- [48] Pohle H: *Thermische Verwertung / Müllverbrennung, in PVC und Umwelt. Eine Bestandsaufnahme*. Berlin Heidelberg: Springer 1997: 222
- [49] Ornter, Hensler: *Beurteilung von Kunststoffbränden*, B.L.f. Umwelt. Wielenbach: Bayerisches Landesamt für Umwelt 1995
- [50] Bund/Länder-Arbeitsgemeinschaft-Abfall, *Vollzugshilfe zur Entsorgung von Abfällen aus Einrichtungen des Gesundheitsdienstes, K.u.E.B.-W. Ministerium für Umwelt*. Stuttgart: Bund/Länder-Arbeitsgemeinschaft Abfall 2015
- [51] Europäisches Parlament: *Entscheidung der Kommission vom 3. Mai 2000 zur Ersetzung der Entscheidung 94/3/EG über ein Abfallverzeichnis*. In: L226/3, European Commission: Brüssel, Editor 2000
- [52] *Berufsgenossenschaft-für-Gesundheitsdienst-und-Wohlfahrtspflege, Abfallentsorgung: Informationen zur sicheren Entsorgung von Abfällen im Gesundheitsdienst, Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege*: Hamburg 2012
- [53] Verbraucherschutz, B.d.J.u.f.r.: *Verordnung über das Europäische Abfallverzeichnis (Abfallverzeichnis-Verordnung - AVV)*; 2016
- [54] Klee D, Lahann J, Plüster W: *Medizintechnik – Life Science Engineering*. Vol. 4. Aufl., Berlin Heidelberg: Springer 2008: 1761
- [55] Wendel HP and Ziemer G: *Coating-techniques to improve the hemocompatibility of artificial devices used for extracorporeal circulation*. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999. 16(3): 342–50
- [56] Giancoli DC: *Physik*. 2010, Hallbergmoos: 1614
- [57] Schatt W, Worch H: *Werkstoffwissenschaft*. Weinheim: Wiley-VCH 2002. 564
- [58] NIIR-Board: *Performance properties of metallocene polyethylen, eva, and flexible pvc films*. In: *The Complete Book on Medical Plastics*. Delhi: Asia Pacific Business Press Inc. 2006: 158–168
- [59] Voit B, *Biokompatible und bioaktive polymere Beschichtungen*. In: *Dresdner Transferbrief*, T. Dresden, Editor. 2011, Leibniz-Institut für Polymerforschung Dresden e. V.: Dresden
- [60] Lakshmi S, Jayakrishnan A: *Migration resistant, blood-compatible plasticized polyvinyl chloride for medical and related applications*. *Artif Organs* 1998. 22(3): 222–229
- [61] Bücker P: *Integration von Rezeptoren in inerte Matrices zur markierungsfreien und quantitativen Detektion biospezifischer Wechselwirkungen mit LSPR-aktiven Nanopartikeloberflächen*, in *Naturwissenschaftlich-mathematischen Fakultät*. 2007, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg: Heidelberg. 454
- [62] Medtronic Inc.: *Reducing DEHP leaching from PVC extracorporeal circulation circuits*. 2005: Minneapolis
- [63] Eckert E, Müller J, Goen T: *Simultaneous determination of polyvinylchloride plasticizers di(2-ethylhexyl) phthalate and tri(2-ethylhexyl) trimellitate and its degradation products in blood by liquid chromatography-tandem mass spectrometry*. *J Chromatogr A*, 2015. 1410: 173–180
- [64] Eckert E et al: *Comparative study on the migration of di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) and tri-2-ethylhexyl trimellitate (TOTM) into blood from PVC tubing material of a heart-lung machine*. *Chemosphere*, 2016. 145: 10–16
- [65] Bundesamt-für-Verbraucherschutz-und-Lebensmittelsicherheit. *Glossar - SML (Specific Migration Limit)*. 2016; unter: <http://www.bvl.bund.de/DE/Service/Glossar/Functions/glossar.html?nn=1401288&lv2=1401760&lv3=1821944>.
- [66] Sevela K, Jarossová A, Krusová D: *The influence of sodium on the transition of diethylhexylphthalate (DEHP) from PVC tubes of extracorporeal circulation into blood during hemodialysis*. *Artif Organs* 2007. 31(10): A79.
- [67] European Commision: *Tolerable Daily Intake, P. Health, Editor, European Commission*: Brüssel Luxemburg
- [68] Europäisches-Parlament: *Richtlinie 76/769/EWG des Europäischen Parlaments und des Rates*. 2006, Europäisches-Parlament: Brüssel
- [69] Josephson CD and Shaz BH: *Frozen Blood Products, in Transfusionmedicine and Hemostasis. Clinical and Laboratory Aspects*. In: Hillyer CD et al., Burlington Elsevier Inc. 2009: 223

INTERESSENKONFLIKT

Die Autoren danken Martin Hampl für die technische Mitwirkung bei den AFM-Messungen.

Die Autoren danken der Firma LivaNova für die finanzielle Unterstützung der Studie. Sorin hatte keinerlei Einfluss auf die Durchführung und Aufarbeitung der Auswertungen. Die Autoren haben keine finanziellen Interessen oder Beziehungen, die möglicherweise zu irgendwelchen Interessenkonflikten führen könnten.

Frank Münch ECCP, MCT
Kinderherzchirurgie / Kardiotechnik
Universitätsklinikum Erlangen
Loschgestrasse 15
91054 Erlangen
E-mail: frank.muench@uk-erlangen.de