

**Antwort
der Bundesregierung**

**auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Frau Wilms-Kegel und der Fraktion
DIE GRÜNEN**
— Drucksache 11/4566 —

Krebserregende Weichmacher in medizinischen Gegenständen

Der Parlamentarische Staatssekretär beim Bundesminister für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit hat mit Schreiben vom 23. Juni 1989 namens der Bundesregierung die Kleine Anfrage wie folgt beantwortet:

In zahlreichen medizinischen Gegenständen, wie z. B. in Transfusions- und Beatmungsschläuchen, in Blutbeuteln und Bypässen, ist die Konzentration des Weichmachers Diethylhexylphthalat (DEHP) besonders hoch. Dieser Stoff wird in einer BGA-Schrift von 1987 als mutagen und krebsauslösend eingestuft (A. Basler et al., Erbgutverändernde Gefahrenstoffe, BGA-Schrift 3/87). Vor kurzem allerdings soll das BGA nach Abschluß einer Studie zu dem Schluß gekommen sein, daß dem Einsatz DEHP-haltiger Stoffe in medizinischen Gegenständen keine grundlegenden Bedenken entgegenstünden. Gleichzeitig mit dieser Entwarnung wird vom BGA jedoch die Entwicklung und Prüfung von weichmacherfreien Kunststoffen befürwortet.

Vorbemerkung

Die in dem Vorwort zur Kleinen Anfrage zitierte „bga-Schrift“ 3/87 enthält Literaturrecherchen, aufgrund derer den zuständigen Gremien der Europäischen Gemeinschaften Vorschläge zur Einstufung von Stoffen wegen erbgutverändernden Eigenschaften gemacht werden. In dieser Schrift wird eine Arbeit aus dem Jahre 1974 (Singh et al.) aufgeführt, die im Dominant-Letal-Test (DLT) positive Reaktionen zeigte.

Die Schrift zielte darauf ab, eine Diskussion über Einstufungskriterien bezüglich mutagener Wirkungen gemäß dem Chemikaliengesetz herbeizuführen. Diese Diskussion über Einstufungskriterien ist noch nicht abgeschlossen.

In einer aktuellen Übersichtsarbeit von Adler und Ashby [Mutation Research 212 (1989), 55–66] wird zu dem positiven Dominant-Letal-Test mit DEHP folgendermaßen Stellung genommen:

– zu Singh et al., 1974: „The actual untransformed means of early fetal deaths per female and their standard errors“ (entspr. Rate an Dominant-Letal-Mutationen) „present no indication of an induced dominant lethal effect throughout the whole series of doses and matings.“ [Übersetzung: „Die tatsächlichen durchschnittlichen frühen fetalen Todesraten pro Weibchen – und die dazugehörigen Standardabweichungen – (entspr. Rate an Dominant-Letal-Mutationen) ergeben keinen Hinweis auf die Induktion eines Dominant-Letal-Effektes über eine ganze Reihe von Dosierungen und Verpaarungen“].

Die in Fachpublikationen teilweise positiv interpretierten Befunde sind sehr umstritten. Bei Berücksichtigung der Gesamtdatenlage, insbesondere der negativen Ergebnisse von Mutagenitätsprüfungen an Soma- und Keimbahnzellen *in vivo* sowie der Tatsache, daß die umstrittenen Befunde aus Dominant-Letal-Tests nur bei toxisch wirkenden Dosierungen auftraten, ist nach Auffassung des Bundesgesundheitsamtes ein mutagener Risiko nicht ableitbar.

Wie das Bundesgesundheitsamt feststellt, ist DEHP mittlerweile eine der am ausführlichsten auf Mutagenität geprüften Substanzen. Die überwältigende Mehrheit der mit DEHP durchgeföhrten Tests hat negative Resultate ergeben. So wurde DEHP u. a. unter Beteiligung der UNO (UNEP, ILO, WHO) in einem „International Programme on Chemical Safety“ weltweit in mehr als 100 Testsystemen *in vitro* und *in vivo* auf mutagene Wirkung untersucht. Die zusammenfassende Beurteilung durch das Bundesgesundheitsamt ergab, daß für DEHP kein Verdacht auf eine mutagene Wirkung vorliegt. Auch die US-Behörde für Public Health Service kommt in einem Stoffbericht vom März 1988 zu einem entsprechenden Schluß: „The weight of the evidence suggests that DEHP is not mutagenic in bacterial or mammalian test systems.“

1. Welche Erkenntnisse liegen dem BGA vor, die die zunächst vorhandenen Vorbehalte gegen die Unbedenklichkeit von DEHP in medizinischen Gegenständen ausgeräumt haben?

Anlaß für die kürzlich vom Institut für Arzneimittel des Bundesgesundheitsamtes (BGA) erhobenen Bedenken und für die Einleitung eines Stufenplanverfahrens zur Ermittlung möglicher Risiken DEHP-haltiger medizinischer Gegenstände war eine Veröffentlichung von Roth et al. (Eur. J. Pediatr. 147, 41–46, 1988) über Lungenfunktionsstörungen bei frühgeborenen Kindern unter Intensivtherapie inkl. künstlicher Beatmung. Die Auswertung aller dem BGA im Zusammenhang mit dieser Publikation bekanntgewordenen Fakten ergab, daß eine Kausalität zwischen DEHP-Exposition und Verlauf der Behandlung vom Bundesgesundheitsamt nicht abgeleitet werden kann. Die für eine solche Schlußfolgerung notwendigen Daten wurden entweder nicht oder unzureichend erhoben. Der Direktor der Kinderklinik der Univer-

sität Köln ist daher in einem Schreiben vom 17. Februar 1988 an das Bundesgesundheitsamt von den ursprünglich gegenüber den Medien gemachten Aussagen abgerückt. Aus dieser o. g. Veröffentlichung konnte das Bundesgesundheitsamt kein neues und unvertretbares Risiko bei der Anwendung von DEHP als Weichmacher von PVC-haltigen Kunststoffen im medizinischen Bereich ableiten.

Die nach Einleitung des Stufenplanverfahrens nach § 63 des Arzneimittelgesetzes zur Ermittlung möglicher Risiken DEHP-haltiger medizinischer Gegenstände dem Bundesgesundheitsamt zur Verfügung gestellten Unterlagen sowie die Auswertung international zugänglicher Literatur und der Austausch von Informationen mit Experten und Fachkreisen (s. a. Antwort zur Frage 3) haben das Bundesgesundheitsamt zu der Auffassung geführt, daß unvertretbare Risiken, die direkt auf toxische Wirkungen von DEHP zurückgeführt werden können, bei medizinischen Gegenständen und Bedarfsgegenständen nicht abgeleitet werden konnten. Indirekte Risiken, wie z. B. bei Spielzeug aus Weichplastik, sind durch Versprödung kleiner Teile nach dem Verschlucken getrennt davon zu sehen.

2. Ist es richtig, daß von zwei Abteilungen des BGA, nämlich vom Institut für Arzneimittel und vom Max-von-Pettenkofer-Institut unterschiedliche Risikobeurteilungen für DEHP abgegeben wurden? Wenn ja, worin bestehen die Unterschiede in den Beurteilungen, und mit welcher Begründung wurde von wem letztlich die Entscheidung zugunsten der „Unbedenklichkeit“ des Weichmachers DEHP getroffen?

Zwischen den Instituten des Bundesgesundheitsamtes, hier insbesondere dem Institut für Arzneimittel und dem Max-von-Pettenkofer-Institut, bestehen keine Unterschiede im wissenschaftlichen Kenntnisstand über die Toxizität, Mutagenität und Tumorigenität von DEHP und in der Beurteilung und Bewertung. Das Arzneimittelinstitut hat sich deshalb im Bundesgesundheitsblatt (2/89) zu „DEHP in medizinischen Geräten aus Kunststoffen (PVC)“ geäußert, weil für diese Medikalprodukte die Risikobeurteilung im Rahmen des Stufenplanes nach § 63 des Arzneimittelgesetzes abgeschlossen ist (siehe Antwort zu Frage 1). Die Bewertung des Instituts für Arzneimittel bezieht sich nur auf die Verwendung von DEHP in einem speziellen Bereich (Medizin) unter Berücksichtigung bekannter Alternativen. Damit wird nicht eine prinzipielle Unbedenklichkeit von DEHP attestiert. Das Max-von-Pettenkofer-Institut hat sich gegenüber der Öffentlichkeit noch nicht zu der Beurteilung von DEHP geäußert, da das Institut wegen noch ausstehender Daten die Abschätzung der DEHP-Aufnahme aus unterschiedlichen Quellen – außer Medikalprodukten – noch nicht abgeschlossen hat. Nach dem Kenntnisstand des Bundesministers für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit ist nicht zu erwarten, daß die Ergebnisse aus dem Geschäftsbereich des Max-von-Pettenkofer-Instituts Bedeutung für die Beurteilung der Unbedenklichkeit (Nutzen/Risiko-Abwägung) von PVC/DEHP in Medikalprodukten haben werden.

3. Haben auch externe Wissenschaftler bei der Beurteilung von DEHP eine Rolle gespielt?

Wenn ja, welche, und nach welchen Kriterien wurden sie beauftragt und ausgewählt?

Das Bundesgesundheitsamt hat in persönlichen, telefonischen und schriftlichen Kontakten mit Wissenschaftlern, Kommissionen, Behörden und Vertretern der Industrie die Anwendungsgebiete, Risiken und Alternativen von PVC/DEHP erörtert. Im Bundesanzeiger (BAnZ Nr. 14 vom 22. Januar 1988) wurden die Fachkreise aufgefordert, zur Abschätzung des möglichen Risikos von PVC/DEHP dem Bundesgesundheitsamt entsprechende Berichte mitzuteilen, die dann ausgewertet wurden.

Die Kontakte mit den Personenkreisen wurden unter folgenden Gesichtspunkten aufgenommen:

- Anwendungsgebiete von PVC/DEHP
- Risiken von PVC/DEHP
- Alternativen zu PVC/DEHP, ihre Verwendbarkeit und ihr Risikopotential:

Folgende Experten und Fachkreise wurden u. a. angesprochen:

- Ärzte der Kinderklinik Köln
- Wissenschaftler der Freien Universität Berlin
- Vertreter der MAK Kommission
- ein Wissenschaftler der Universität Münster
- dem BGA vergleichbare Behörden der USA, Schweiz, Schweden
- Kunststoffkommission des BGA
- Arzneibuchkommission (Arbeitsgruppe für Blutpräparate beim Ausschuß Mikrobiologie, Arbeitsgruppe Kunststoffbehältnisse beim Ausschuß Pharmazeutische Chemie)
- Landesgesundheitsbehörden
- Deutsches Rotes Kreuz
- ein Hersteller eines zu PVC/DEHP alternativen Weich-PVC
- ein Vertreter des BUND.

Zusätzlich wurden die vom Bundesminister für Forschung und Technologie im Rahmen der Projektförderung „Biomaterialien, Blutersatzstoffe und Reinigungsverfahren“ geförderten Forschungsvorhaben im Ergebnis berücksichtigt.

4. Welche Erkenntnisse liegen bislang über die Unbedenklichkeit von Ersatzmaterialien, wie z. B. Silikon oder Polyurethan, vor?

Sowohl der Begriff „Silikon“ als auch der Begriff „Polyurethan“ stellen chemische Sammelbegriffe dar, die eine ganze Reihe von individuellen chemisch definierten Stoffen zu einer Gruppe zusammenfassen. Deshalb kann man nach Ansicht des Bundesgesundheitsamtes nicht generell von der Unbedenklichkeit von „Silikon“ bzw. „Polyurethan“ ausgehen, vielmehr ist jeder Einzel-

fall gesondert zu prüfen, bevor aus toxikologischer Sicht eine Empfehlung zum Ersatz von PVC/DEHP-haltigen Materialien durch „Silikone“ oder „Polyurethane“ gegeben werden kann.

Auch wenn gegen einzelne Produkte aus Materialien dieser Gruppen keine Bedenken aus gesundheitlicher Sicht vorliegen sollten, spielen bei der Auswahl der Materialien auch noch andere Gesichtspunkte, z. B. Abriebfestigkeit, Beständigkeit gegen Chemikalien und Strahlen eine Rolle, die Einfluß auf das für den Einzelfall geeignete Material und demzufolge auch Einfluß auf die anwendungsbezogene Unbedenklichkeit haben.

5. Nach dem Arzneimittelgesetz kann ggf. ein höheres individuelles Risiko bei der Zulassung eines Stoffes dann in Kauf genommen werden, wenn der Nutzen eines Stoffes gegenüber den zu erwartenden Risiken überwiegt.

Wieso konnte dennoch ein Stoff wie DEHP, dessen Kanzerogenitätsnachweis in zahlreichen Tierversuchen bestätigt wurde und der keinen therapeutischen oder diagnostischen Nutzen hat, grundsätzlich als unbedenklich für den Einsatz bei medizinischen Gegenständen eingestuft werden?

DEHP ist ein technischer Hilfsstoff, der bestimmte ärztliche Instrumente (hier Infusionsschläuche, Dialyseschläuche, Atemschläuche etc.) flexibel und damit überhaupt einsetzbar macht.

Dieser Stoff ist nach der Feststellung des Bundesgesundheitsamtes der mit Abstand am besten untersuchte Weichmacher, dessen Risiken als bekannt und einschätzbar angesehen werden können.

Nach den vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnissen geht nach Ansicht des Bundesgesundheitsamtes von dem Weichmacher DEHP in medizinischen Gegenständen für den Menschen keine krebsfördernde Wirkung aus.

Die bei Mäusen und Ratten beobachteten kanzerogenen Wirkungen sind nach Ansicht des Bundesgesundheitsamtes nicht auf den Menschen übertragbar, da in diesen Fällen nach gegenwärtigem Wissensstand bei diesen Tieren ein anderer Mechanismus des Stoffwechsels vorliegt als beim Menschen. Auf diese Unterschiede und den sich daraus ergebenden Schlüssen wurde bei der Beantwortung der Frage Nr. 59 des Abgeordneten Conradi am 4. Februar 1988 (Drucksache 11/1825 S. 28) näher eingegangen.

Der Nutzen Weichmacher-haltiger Kunststoffe ist in vielen Fällen für eine gute Patientenversorgung außerordentlich groß.

Unter Berücksichtigung besonderer Risiko-Nutzen-Überlegungen in therapeutisch wichtigen medizinischen Anwendungsbereichen stehen nach Ansicht des Bundesgesundheitsamtes dem Einsatz DEHP-haltiger Gegenstände insbesondere dort keine grundlegenden Bedenken entgegen, wo entsprechende Alternativen nicht vorhanden sind; entsprechend unterschiedlich und anwendungsbezogen ist deswegen die Verwendung. So werden Arzneimittelverpackungen überwiegend ohne DEHP hergestellt und in Verkehr gebracht. Jedoch stehen, insbesondere für Blutbeutel und Schlauchsysteme nach Ansicht des Bundesgesundheitsamtes

alternative Materialien nur unzureichend zur Verfügung, d. h., daß sie entweder nicht die geforderten Eigenschaften aufweisen oder hinsichtlich ihrer Toxizität nicht ausreichend untersucht sind.

- So sollen nach Ansicht des Bundesgesundheitsamtes Blutbeutel aus TOTM-(Trioctyltrimellat)PVC zwar günstige Eigenschaften für Thrombozytenkonzentrate aufweisen, während bei Vollblut eine verstärkte Hämolyse stattfinden soll. Die Toxizität von TOTM ist praktisch nicht untersucht.
- Für Polyurethan ist nach Ansicht des Bundesgesundheitsamtes die Dampfsterilisierbarkeit als eine wichtige Voraussetzung zur Verwendung als Blutbeutel nicht gegeben;
- EVA (Ethylen-Vinylacetat-Copolymere): diese Materialien sind nach Ansicht des Bundesgesundheitsamtes nicht walkfest und damit nicht geeignet für Pumpaggregate. Toxische Wirkungen können durch Freisetzung von Essigsäure entstehen;
- Silikon: Für Wunddrainagen ist nach Ansicht des Bundesgesundheitsamtes Silikon in vielen Fällen nur mit Einschränkung anwendbar, weil die mechanischen Eigenschaften nicht allen Anforderungen für deren Einsatz gerecht werden.

Insgesamt sind die dem Bundesgesundheitsamt vorliegenden Kenntnisse über derartige Materialien sehr lückenhaft. Deswegen weist das BGA (Institut für Arzneimittel) darauf hin, daß es weiter Aufgabe bleibt, an der Entwicklung und toxikologischen Prüfung geeigneter weichmacherfreier Kunststoffe, die für diese Zwecke geeignet sind, zu arbeiten.

