



# Weekmakers in bloedproducten: relevantie voor de praktijk van de bloedtransfusie

Auteur: Dr. D. de Korte<sup>1</sup>

Trefwoorden: bloedtransfusie, DEHP, erythrocyten, ftalaten, plasma, trombocyten, weekmakers

## Samenvatting

Ftalaten worden wereldwijd gebruikt als weekmakers en worden al sinds 1955 gebruikt voor medische hulpmiddelen, waaronder bloedzaksystemen. Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) is de meest gebruikte ftalataat weekmaker en als zodanig aanwezig in heel veel producten. DEHP heeft ook de voorkeur als weekmaker voor het medische hulpmiddelen, waaronder het plastic voor bloedzaksystemen. Op basis van dierproeven is er bezorgdheid over toxische effecten van DEHP op de mannelijke vruchtbaarheid, hoewel er geen studies zijn waarin bewijzen zijn gevonden dat blootstelling aan DEHP ook bij mensen dergelijke effecten geeft. Dit artikel geeft een overzicht

van de toxiciteit van DEHP en overwegingen betreffende het gebruik van DEHP in de context van bloedtransfusie. De voordelen van het gebruik van DEHP worden besproken en afgezet tegen de mogelijkheid om alternatieve weekmakers te gebruiken. De hoeveelheid blootstelling aan DEHP door bloedtransfusie wordt ook vergeleken met de standaard blootstelling aan DEHP door middel van ons voedsel en onze omgeving. Het artikel geeft ook inzicht in de Europese regelgeving voor DEHP gebruik in medische toepassingen en de aanbevelingen aan de producenten van bloedzaksystemen bij het zoeken naar alternatieve weekmakers.

*(Tijdschr Bloedtransfusie 2013;6:58-61)*

## Inleiding

Om Poly-vinyl-chloride (PVC; een type plastic), zachter en flexibeler te maken, worden weekmakers toegevoegd. Ftalaten zijn de meest gebruikte weekmakers ter wereld en komen voor in allerlei producten zoals schoenen, verpakkingsmaterialen, kabels en vloerbedekking. Van de ftalaten is Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) de meest toegepaste weekmaker, vooral vanwege de goede verwerkings eigenschappen van PVC met deze weekmaker. Dankzij deze eigenschappen is DEHP ook de belangrijkste weekmaker die wordt gebruikt in PVC voor medische toepassingen. Het is de enige weekmaker die door de Europese Pharmacoeia wordt genoemd voor gebruik in farmaceutische en medische producten. Voorbeelden van het gebruik in medische producten

zijn onder andere dialysemachines, hart-longmachines, katheters en zuurstofmaskers.

Een van de eerste toepassingen van PVC met DEHP in de medische industrie was bij de introductie van bloedzakken halverwege de vorige eeuw om de glazen flessen die tot die tijd gebruikt werden te vervangen. Al snel werd het gebruik van plastic bloedzakken en slangen algemeen ingevoerd, maar het duurde tot na 1970 voordat er zorgen kwamen over mogelijke verontreiniging van bloedproducten met DEHP en mogelijke toxiciteit en/of carcinogeniciteit van DEHP.

Sinds 1970 zijn er veel studies uitgevoerd naar toxiciteit en/of carcinogeniciteit van DEHP, de resultaten hiervan zullen in dit artikel besproken worden. Tot nu toe zijn er echter geen studies beschikbaar die aantonen dat intra-

<sup>1</sup>biochemicus, manager Product en Proces Ontwikkeling Bloedbank en senior onderzoeker Bloedcelresearch, Stichting Sanquin Bloedvoorziening, Divisies Bloedbank en Research, Plesmanlaan 125, 1066 CX Amsterdam, tel: 020 512 30 00, e-mailadres: d.dekorte@sanquin.nl. Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld. De inhoud van dit artikel geeft de mening van de auteur weer en niet die van de Stichting Sanquin Bloedvoorziening.

## Correspondentieadres

Tabel 1. Kwetsbare groepen patiënten.

Groep
Te vroeg geboren baby's die intensieve medische behandeling ondergaan
Neonaten die wisseltransfusies en/of ECMO krijgen
Neonaten met parenterale voeding
Patiënten die gecompliceerde hartoperatie ondergaan
Patiënten die frequent hemodialyse krijgen
Ontvangers van veel bloedtransfusies (trauma patiënten)
Intensive Care-patiënten die veel transfusies krijgen in combinatie met ECMO

veneuze toediening van DEHP aan mensen toxisch is of carcinogeen. Op basis van ongerustheid over mogelijke langetermijneffecten van DEHP bij kinderen en zwangeren heeft de Europese Unie het gebruik van DEHP voor speelgoed en cosmetica verboden en zijn er beperkingen opgelegd voor het gebruik binnen de voedingsindustrie. Naar aanleiding van de zorgen rond DEHP-gebruik werd wel ontdekt dat het lekken van DEHP uit het plastic een rol speelde bij het bewaren van erythrocyten. Nadat men bloed bewaard had in bloedzakken zonder DEHP, blijkt dat DEHP het membraan van de erythrocyten tijdens bewaren stabiliseert, met als gevolg een bescherming tegen hemolyse.

Voor een juiste interpretatie van dit artikel is het belangrijk dat u zich realiseert dat blootstelling aan DEHP via medische behandelingen slechts een klein deel van de totale individuele blootstelling aan DEHP is en dat de hoeveelheid via bloedtransfusie daar weer een klein deel van is.

### Toxiciteit van DEHP

DEHP werd lang verdacht als carcinogeen, omdat het levertumoren induceerde in ratten en muizen. Omdat het mechanisme waardoor deze tumoren ontstaan specifiek is voor ratten en muizen (via peroxisome-proliferator activated receptor) wordt DEHP niet als carcinogeen voor mensen beschouwd.<sup>1</sup>

De grens voor acute toxiciteit van DEHP is hoog, in dierproeven was de LD<sub>50</sub> >25 g/kg (letale dosis voor 50% van de ontvangers) voor ratten en muizen na oraal toedienen en ongeveer 250 mg/kg bij intraveneuze toediening aan ratten.

Van meer belang is de toxiciteit bij herhaaldelijke en/of langdurige blootstelling aan de weekmaker, waarvoor het van belang is om te weten dat DEHP met behulp

van lipase snel afgebroken wordt tot de mono-vorm (MEHP) en dat dit MEHP de toxische component is, die echter ook niet carcinogeen is. Voor het afbraakproduct MEHP is de acute toxiciteit ongeveer een factor 10 lager dan voor DEHP. Het enzym lipase is vooral actief in het maag-darmkanaal, bij intraveneuze toediening gaat de omzetting langzamer. Voor de rest van het metabolisme van DEHP is er geen verschil tussen oraal en intraveneus toedienen. Voor de langetermijntoxiciteit is het ook van belang om te weten of er stapeling van afbraakproducten plaats vindt. Voor DEHP en zijn metabolieten zijn er geen bewijzen van stapeling in het menselijk lichaam, alles wordt via de urine uitgescheiden.

Bij het onderzoek naar toxiciteit van DEHP werden negatieve effecten op de mannelijke voortplantingsorganen gevonden, vooral de testis. Deze effecten zijn onderzocht bij ratten, muizen, hamsters, fretten en marmotten en konden toegeschreven worden aan het afbraakproduct MEHP en/of verdere afbraakproducten van MEHP. Bij hoge doseringen DEHP werden effecten op de testis ontwikkeling bij zowel knaagdieren als bij niet-knaagdieren aangetoond, vooral in de embryonale en vroege ontwikkelingsfasen. Gebaseerd op de zorg over blootstelling tijdens zwangerschap en neonataal werden voortplantingsstudies uitgevoerd volgens het daarvoor standaard gebruikte Continuous Breeding Protocol. In deze studies worden, gedurende meerdere generaties, proefdieren continue blootgesteld aan oplopende concentraties DEHP via orale toediening. De studies resulteerden in een dosis voor ratten van 4,8 mg/kg/dag, waarbij geen waarneembare problemen optraden ('NO Adversed Events Level'; NOAEL).<sup>2,3</sup> Deze NOAEL werd vervolgens omgezet naar een voor mensen toepasbare dagelijks toelaatbare dosis (Engelse afkorting TDI) van 48 µg/kg/dag met een veiligheidsfactor van 100 voor

**Tabel 2.** DEHP-gehalte in bloedproducten (ongepubliceerde Sanquin-resultaten) en berekende blootstelling aan DEHP door transfusie.

Product	DEHP-concentratie ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Dosis DEHP ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$ ) voor 70 kg volwassene#	Dosis DEHP ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$ ) voor 4 kg neonaat#
ontdooide plasma-unit (vers)*	$15,6 \pm 6,4$ (n=6)	71 (320 ml)	78 (20 ml)
ontdooide plasma-unit 5 dagen bewaard bij 4°C	$68,1 \pm 5,3$ (n=5)	311 (320 ml)	341 (20 ml)
Erytrocyten-unit dag 0*	$8,2 \pm 1,6$ (n=6)	38 (320 ml)	40 (20 ml)
Erytrocyten-unit na 35 dagen bewaren bij 4°C	$24,9 \pm 5,3$ (n=6)	114 (320 ml)	125 (20 ml)
trombocyten in plasma op dag 1*	$15,0 \pm 5,9$	64 (300 ml)	75 (20 ml)
trombocyten in plasma na 7 dagen bewaren bij 22°C**	$30,3 \pm 12,9$	130 (300 ml)	121 (20 ml)
samengesteld volbloed voor wisseltransfusie (vers)*	$8,3 \pm 1,2$ (n=4)	niet van toepassing	1.660 (800 ml)
samengesteld volbloed voor wisseltransfusie na 24 uur bewaren bij 4°C	$13,3 \pm 0,5$ (n=4)	niet van toepassing	2.660 (800 ml)

# = tussen haakjes het volume waarmee gerekend is, \* = de DEHP in deze producten is op dag 1 afkomstig van de afnamesystemen, \*\* = de toename ten opzicht van dag 1 is afkomstig van onderdelen die nog DEHP bevatten.

volwassenen en 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$  voor pasgeborenen en kinderen tot 1 jaar met een veiligheidsfactor van 250.<sup>3,4</sup> Het is echter de vraag of de resultaten van studies waarbij DEHP oraal werd toegediend, een bruikbare basis vormen om te extrapoleren naar een risico voor mensen na intraveneuze toediening, wat toch de hoofdroute is voor blootstelling via medische behandelingen. Gebaseerd op het verschil in omzetting van DEHP naar MEHP en tussen orale en intraveneuze toediening, is in Verenigde Staten (VS) de TDI voor intraveneuze toediening ongeveer tien keer hoger dan voor orale toediening, dit terwijl in Europa geen onderscheid gemaakt wordt tussen de manier van toedienen.<sup>4,5</sup> Tot op heden zijn geen rapporten beschikbaar over toxische effecten op de voortplanting bij mensen na blootstelling aan hoge doses DEHP door werk (bijvoorbeeld in de plasticindustrie) of medische behandelingen (bijvoorbeeld langdurige dialyse of intensieve medische zorg bij te vroeg geboren).

Omdat de beschreven toxiciteit vooral de vroege ontwikkeling betreft is er extra aandacht voor toxiciteit bij neonaten en wordt deze groep als risicogroep gezien. Tevens is de farmokinetiek van DEHP bij jonge kinderen anders dan bij volwassenen, met een verhoogde omzetting naar MEHP. Vooral te vroeg geboren baby's die op de Intensive Care behandeld worden, lopen het risico op een hoge blootstelling aan DEHP, vooral door extracorporeel membraan oxygenation (ECMO) en

parenterale voeding. Door een combinatie van medische handelingen, inclusief bloedtransfusies, ontvangen deze kinderen vaak hoge doses DEHP op een  $\text{mg}/\text{kg}$  basis die tijdelijk de TDI kunnen overtreffen.

### Ontwikkelingen rond het gebruik van DEHP

In Europa werd DEHP in 2001 geclassificeerd als toxisch voor de menselijke gezondheid, met effecten op mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid en ontwikkeling (categorie 2, alleen bewijs uit dierproeven, R60 en R61; 28th Addendum on Technical Progress of Dir. 67/548/EEC zoals gepubliceerd in EU Directive 2001/59/EC-6 Augustus 2001).<sup>6</sup> Naar aanleiding van deze classificatie werd door een commissie van de Europese Unie een kort rapport uitgebracht onder de titel '*Opinion on DEHP In Medical Devices*', waarvan de conclusie was dat voor veel medische hulpmiddelen de voordelen van DEHP de nadelen overtroffen.<sup>1</sup> Dit werd in 2008 gevolgd door een definitieve en uitgebreide versie over de veiligheid van medische hulpmiddelen die DEHP of andere weekmakers bevatten voor neonaten en andere risicogroepen met relatief hoge blootstelling (SCENIHR rapport).<sup>4</sup> In het rapport wordt beschreven dat er een veelvoud van blootstellingen aan DEHP en andere weekmakers is voor een patiënt, zowel door medische behandelingen als door de omgeving. Op basis van uitvoerige literatuurstudies werd de blootstelling aan DEHP in de dagelijkse omgeving (door voeding en opname uit de lucht) vast-

gesteld en werd voor zoveel mogelijk medische behandelingen de extra blootstelling aan DEHP bepaald. Er werd geen bewijs gevonden dat patiënten die langdurig en herhaald werden blootgesteld aan verhoogde hoeveelheden DEHP, bijvoorbeeld door dialyse of bloedtransfusies, daar negatieve effecten van vertoonden die toegeschreven konden worden aan de DEHP. Wel werd vastgesteld dat ondanks dit gebrek aan bewijs, de hoge blootstelling bij bepaalde groepen kwetsbare patiënten een reden tot bezorgdheid was. *Tabel 1* op pagina 59 geeft een overzicht van deze kwetsbare groepen. In december 2013 wordt een nieuwe versie van het SCENIHR-rapport verwacht, waarin specifiek de sinds het eerste rapport gepubliceerde nieuwe wetenschappelijke informatie over DEHP in relatie tot toxiciteit bij mensen zal worden beoordeeld.

Het SCENIHR rapport benadrukt dat de uiteindelijke afweging om een medische procedure uit te voeren met hulpmiddelen die DEHP bevatten, wordt gemaakt door de arts. De voor- en nadelen van de procedure moeten overwogen en vergeleken worden met die van een alternatieve procedure waarbij DEHP-bevattende hulpmiddelen worden vermeden of geminimaliseerd.

Tot slot worden in dit SCENIHR-rapport toxiciteit en mate van lekkage uit het plastic voor alternatieve weekmakers besproken. Over het algemeen is van deze alternatieve weekmakers nog onvoldoende bekend om op een vergelijkbare manier als voor DEHP het risico te kunnen bepalen voor wat betreft menselijke blootstelling aan deze weekmakers. In het rapport wordt verder erkend dat het moeilijk zal zijn om dezelfde, gewenste, eigenschappen als voor DEHP te behouden met alternatieve weekmakers.

De algemene tendens sinds langere tijd, zowel in Europa als in VS en Canada, is dat er een noodzaak is om het risico voor gebruikers van medische toepassingen te reduceren, waarbij specifieke doelgroepen worden genoemd.<sup>4,5</sup> Daarbij geldt echter nog steeds dat de grootste bron voor blootstelling aan DEHP via de voedselketen en de atmosfeer is, waarbij medische handelingen tijdelijk voor piekbelasting kunnen zorgen. Door diverse maatregelen, zoals het gebruik van heparine coating op PVC-slangen, alternatieve materialen voor zakken die parenterale voeding of infuusvloeistoffen bevatten, en het gebruik van DEHP-vrije toedieningssets voor bloedtransfusie, is de blootstelling aan DEHP in de huidige medische praktijk al sterk aan het verminderen.

### Achtergronden bij gebruik van DEHP voor bloedzaksystemen

Een belangrijk punt bij de keuze voor DEHP als weekmaker in PVC om folie voor bloedzaksystemen te maken, is dat de verwerkbaarheid van dit materiaal

groot is. Dankzij het gebruik van DEHP kan worden voldaan aan de hoge eisen zoals die aan bloedzaksystemen worden gesteld in internationale standaarden (ISO 3826, deel 3). De producenten van bloedzaksystemen geven aan dat met de alternatieve weekmakers het voldoen aan deze standaarden een moeilijke uitdaging is die nog niet gehaald wordt. Voor erythrocyten zijn verschillende alternatieven in onderzoek, dit betreft o.a. PVC met butyryl-tri-hexyl-citrate (BTHC) als weekmaker of Di-iso-nonyl-1,2-cyclohexanedicarboxylate (DINCH), maar op dit moment is nog geen van deze alternatieven daadwerkelijk beschikbaar. Naast onderzoek naar alternatieve weekmakers voor PVC is er ook onderzoek gestart naar alternatieven die geen PVC meer bevatten (onder andere binnen een door de Europese Unie gesubsidieerd project). Ook hierbij is het belangrijkste probleem de verwerkbaarheid tot slangen en zakken die voldoen aan de internationale standaarden voor bloedzaksystemen. Ook als alternatieve weekmakers voor PVC of PVC-vrije materialen resulteren in beschikbare bloedzaksystemen die voldoen aan de internationale standaarden is er nog steeds het probleem van de hogere hemolyse. Recentelijk onderzoek in het laboratorium heeft aanwijzingen opgeleverd dat dit mogelijk opgelost kan worden door het gebruik van alternatieve bewaarvloeistoffen voor de erythrocyten, maar voor dat dit in de praktijk toepasbaar zal zijn, is er nog een lange weg te gaan.

Sinds lange tijd is bekend dat DEHP uit het plastic in de bloedproducten lekt die daarin bewaard worden. Omdat DEHP lipofiel is, zal het extra lekken bij producten die veel plasma bevatten. Pas toen men uit bezorgdheid over toxiciteit van DEHP alternatieven ging testen, kon geconcludeerd worden dat DEHP een belangrijke rol speelde in de houdbaarheid van erythrocyten. Zonder DEHP gingen de erythrocyten veel sneller kapot en vertoonden ze tot 50% meer hemolyse dan wanneer ze met DEHP werden bewaard.<sup>7,8</sup> Dit was een rechtstreeks gevolg van de aanwezigheid van DEHP, want als DEHP werd toegevoegd aan erythrocytenconcentraat in een alternatieve zak was de hemolyse normaal. De aanwezigheid van DEHP gaf ook een ongeveer 10% hogere recovery 24 uur na de transfusie.<sup>9,10</sup> Tot nu toe is nog geen alternatieve weekmaker gevonden die bij bewaren van erythrocyten een vergelijkbare hemolyse geeft als in DEHP-bevattende zakken.

Waar mogelijk wordt voor bloedproducten al gebruik gemaakt van alternatieven. Voor het bewaren van trombocyten zijn vrijwel geen zakken meer in omloop die DEHP als weekmaker bevatten, maar slangen en poorten zijn vaak nog wel van PVC-DEHP gemaakt. Voor het bewaren van trombocyten worden meestal zakken gemaakt van PVC met BTHC of DINCH gebruikt of



Figuur 1. Symbolen die gebruikt moeten worden op DEHP-bevattende producten.

polyolefine, een PVC en weekmaker-vrij materiaal. Een belangrijk punt bij het zoeken naar alternatieven is de opmerking die ook in het SCENIHR-rapport wordt gemaakt, namelijk dat dit per toepassing moet worden beoordeeld op alle voordelen en risico's, waarbij alternatieven voor DEHP een vergelijkbare wetenschappelijke beoordeling moeten ondergaan als voor DEHP voordat ze toegelaten worden.<sup>4</sup> Ook als uitvoerige toxiciteitstudies aantonen dat het alternatief niet toxisch is, moeten echter geen bijkomende risico's (anders dan toxiciteit) geïntroduceerd worden die kunnen leiden tot een lagere functionaliteit, bijvoorbeeld zwakkere lassen en minder sterke zakken. De functionaliteit van folies met alternatieve weekmakers zal in detail moeten worden beoordeeld voordat ze als alternatief voor DEHP in PVC voor bloedzakken kunnen worden gebruikt.

### DEHP-blootstelling door bloedproducten

Uit recentelijke studies (ongepubliceerd Sanquin-onderzoek) is bekend hoeveel DEHP de huidige bloedproducten in Nederland bevatten (zie *Tabel 2*, pagina 60). Voor erythrocyten zijn de analyses uitgevoerd op het totale concentraat en niet alleen op de vloeistoffractie, omdat een deel van de DEHP gebonden zal zijn aan erythrocyten. In *Tabel 2* op pagina 60 worden de DEHP-concentraties weergegeven zoals gemeten in verse en bewaarde (aan het einde van de standaard bewaartermijn) producten, met een berekening van de totale blootstelling aan DEHP na een enkelvoudige transfusie voor een volwassene of een baby. Aangezien ontdooid plasma soms bij 4°C wordt bewaard om direct ontdooid plasma beschikbaar te hebben, is ook voor deze procedure getest hoeveel DEHP extra in de unit lekt. Uit *Tabel 2* op pagina 60 is af te leiden dat voor transfusies van plasma of erythrocyten aan patiënten bij de kwetsbare groepen (zie *Tabel 1*, pagina 59) het zinvol kan zijn om zo vers mogelijke eenheden te gebruiken. Omdat trombocyten bewaard worden in DEHP-vrije zakken maakt de leeftijd van dit product weinig verschil voor wat betreft de hoeveelheid DEHP in het product. De in

verse producten aanwezige DEHP is afkomstig van de afnamesystemen, vooral door het contact van plasma bevattend bloed met slangen en folies, zowel voor volbloed als voor aferese producten.

Bij deze berekeningen is geen rekening gehouden met extra blootstelling door DEHP als gevolg van de toediening. Bij gebruik van DEHP-bevattende toedieningsystemen kan bij een langzame toediening deze blootstelling de hoeveelheid DEHP die al in het bloedproduct aanwezig was gemakkelijk overtreffen, vooral als er veel plasma in het product aanwezig is.<sup>11,12</sup> Het gebruik van DEHP-vrije toedieningsystemen, wat in Nederland gebruikelijk is, is dan ook een belangrijke stap in het reduceren van de blootstelling aan DEHP. Wel moet rekening gehouden worden met het feit dat het lekken van DEHP uit de folie van de bewaarzakken temperatuur afhankelijk is, na opwarmen van het te transfunderen product tot kamertemperatuur kan per uur tot 3 µg DEHP/mL extra (voor puur plasma) in het product lekken. Voor erythrocytenconcentraten en voor trombocytenconcentraten in DEHP-vrije zakken is de toename door lekkage uit het zakmateriaal verwaarloosbaar tijdens de maximaal zes uur waarbinnen de bloedproducten getransfundeerd moeten zijn.

Om de verhouding tot de dagelijkse blootstelling die ieder individu heeft aan te geven is berekend hoeveel DEHP een patiënt ontvangt die chronisch erythrocytenconcentraten nodig heeft. Uitgaande van twee concentraten per maand zal deze patiënt intraveneus 3-8 µg/kg/dag binnenkrijgen, wat minimaal een verdubbeling is ten opzichte van de dagelijkse orale blootstelling uit de omgeving (2-5 µg/kg/dag voor volwassenen en 4-8 µg/kg/dag voor kinderen), maar nog ver onder de vastgestelde TDI van 48 µg/kg/dag.<sup>13,14</sup> Door bij deze patiënten verse (<2 weken oud) producten te selecteren, kan de hoeveelheid DEHP gehalveerd worden.

Tijdens het bewaren van bloedproducten kan een deel van de aanwezige DEHP omgezet worden in MEHP, de toxische metabooliet van DEHP. Omdat deze laatste

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Het toxisch zijn van de weekmaker Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) is gebaseerd op dierexperimenten, tot nu is er geen bewijs voor toxiciteit bij mensen.
2. De blootstelling aan DEHP als gevolg van bloedtransfusies is voor de meeste patiënten relatief gering ten opzichte van de totale blootstelling uit voedsel en omgeving.
3. Voor kwetsbare patiënten groepen kan de extra DEHP-blootstelling als gevolg van medisch handelen, inclusief bloedtransfusie, in bepaalde gevallen de acceptabele dagelijkse dosis overtreffen.
4. De beschikbare alternatieven voor DEHP voldoen voor bloedzaksystemen nog niet aan de daaraan gestelde eisen, zowel qua fysische eigenschappen van de folie met alternatieve weekmaker als qua onderdrukking van hemolyse tijdens bewaren van erythrocyten.
5. Het gebruik van DEHP-vrije toedieningsystemen draagt bij aan een vermindering van de blootstelling aan DEHP voor patiënten die een bloedtransfusie krijgen.
6. Om alternatieven voor DEHP in de praktijk in te kunnen voeren is nog veel onderzoek nodig, vooral omdat het veiligheidsprofiel bij grootschalig gebruik van de alternatieven nog te onbekend is, terwijl PVC-DEHP grootschalig gebruikt is en nog steeds wordt gebruikt zonder aantoonbare onveiligheid.

metaboliet moeilijk te analyseren is, zijn hierover weinig data bekend. Tijdens bewaren bij 4°C of in bevroren toestand is er uitermate weinig tot geen omzetting van DEHP in MEHP.<sup>15</sup> Bewaren bij 22°C geeft een significante omzetting van DEHP in MEHP. Trombocyten zijn de enige bloedproducten die bij temperaturen >4°C worden bewaard en deze producten bevatten tegenwoordig maar weinig DEHP, zodat de omzetting naar MEHP toch beperkt blijft. Als trombocyten echter wel in DEHP-bevattende zakken worden bewaard (bijvoorbeeld bij productie van enkelvoudige concentraten uit volbloed zoals in Nederland tot 1995 de gewoonte was, maar wat elders nog vaak toegepast wordt) is de hoeveelheid DEHP-lekkage aanzienlijk en zijn na zes dagen bewaren gehalten tot wel 500 µg/mL gevonden, waarbij ook nog tot 100 µg/ml MEHP aanwezig was (gegevens eigen onderzoek van Sanquin). De geringe toename die nog wordt gevonden tijdens bewaren van trombocyten in plasma (zie *Tabel 2*, pagina 60) in bewaarzakken die niet van PVC-DEHP-folie zijn gemaakt, is afkomstig van DEHP-bevattende onderdelen van de bewaarzakken. Verder kan nog opgemerkt worden dat de mate van lekkage van DEHP in de bloedproducten niet beïnvloed wordt door bestraling van erythrocyten of de manier van ontdooien van plasma.

### Wetgeving over weekmakers

De Europese wetgeving betreffende medische hulpmiddelen vereist onder andere dat producenten voor zover mogelijk het risico beperken dat veroorzaakt wordt door

stoffen die uit het hulpmiddel lekken. Tevens is een vereiste dat als er ftalaten als weekmakers in de gebruikte materialen zitten het product als zodanig gelabeld moet zijn (zie *Figuur 1*). Dit is vastgelegd in Medical Devices Directive 93/42/EC en amendement Directive 2007/47/EC die 21 maart 2010 van kracht ging.<sup>16,17</sup> Aanvullend moet voor hulpmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van kinderen en zwangere of borstvoeding gevende vrouwen, het gebruik van ftalaten verantwoord worden in de documentatie samen met informatie over risico en voorzorgsmaatregelen. Op deze manier kunnen de risico's van de behandeling afgewogen worden tegen de voordelen van het gebruik van het product.

Een complicerende factor is dat de Europese wetgeving over DEHP in medische hulpmiddelen niet van toepassing is voor bloed en bloedproducten. Dit maakt dat een lege zak van DEHP-bevattend materiaal gelabeld moet worden met een waarschuwing dat het product DEHP bevat terwijl dezelfde zak na vulling met erythrocyten, plasma of ander bloedproduct deze waarschuwing niet nodig heeft. Dit is een gevolg van het feit dat bloed en bloedproducten niet als medisch hulpmiddel beschouwd worden door de Europese wetgeving, met als uitzondering solvent- detergent behandeld plasma (in Nederland op de markt als OmniplasmaLG), omdat dit als een geneesmiddel is geregistreerd.

### Conclusie

De meest gebruikte weekmaker DEHP is geclassificeerd als toxische stof op basis van dierexperimenten, maar er



is geen direct bewijs voor toxiciteit bij mensen. Het gebruik van PVC met DEHP als weekmaker in bepaalde medische hulpmiddelen zoals bloedzaksystemen is in overeenstemming met Europese regelgeving onder omstandigheden waar de klinische voordelen van het gebruik van dit materiaal de mogelijke nadelen overtreft. In veel gevallen is het risico voor een patiënt om een benodigde transfusie of medische behandeling niet te ontvangen groter dan het risico dat geassocieerd is met blootstelling aan DEHP. Voor kwetsbare groepen patiënten moeten voorzorgsmaatregelen genomen worden om de blootstelling aan DEHP te verminderen zoals het selecteren van verse bloedproducten en het gebruik van toedieningssytemen zonder DEHP.

De beschikbaarheid van een alternatief hulpmiddel zonder DEHP betekent niet noodzakelijk dat vervanging in specifieke klinische procedures mogelijk is zonder de veiligheid voor de patiënt in gevaar te brengen. Met de huidige beschikbare alternatieven voor DEHP kunnen de fysische eigenschappen die voor sommige hulpmiddelen essentieel zijn (nog) niet bereikt worden.

## Referenties

1. European Commission, Scientific Committee on Medicinal Products and Medical Devices (SCMPMD). (2002) *Opinion on Medical Devices Containing DEHP Plasticised PVC; Neonates and Other Groups Possibly at Risk from DEHP Toxicity*. Te raadplegen op: [http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/scmp/documents/out43\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/scmp/documents/out43_en.pdf) (Geraadpleegd op 4 mei 2013).
2. Blystone CR, Kissling GE, Bishop JB, Chapin RE, Wolfe GW, Foster PMD. *Determination of the di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) NOAEL for reproductive development in the rat: Importance of the retention of extra animals to adulthood*. *Toxicology Sciences*, 2010;116:640-646.
3. European Commission, Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (CSTEE). *Opinion on the result of a second Risk Assessment of bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP), Human Health Part 2004*. Te raadplegen op: [http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/sct/documents/out214\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sct/documents/out214_en.pdf) (Geraadpleegd op 4 mei 2013).
4. European Commission, Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks (SCENIHR). *Opinion on the safety of medical devices containing DEHP-plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk 2008*. Te raadplegen op: [http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/04\\_scenihhr/docs/scenihhr\\_o\\_014.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihhr/docs/scenihhr_o_014.pdf) (Geraadpleegd op 4 mei 2013).
5. FDA U.S. Food and Drug Administration. *Safety assessment of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) released from medical devices, FDA Centre for Devices and Radiological Health 2002*. Te raadplegen op: <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM080457.pdf> (Geraadpleegd op 4 mei 2013).
6. European Commission, Council Directive 67/548/EEC of 27 June 1967 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labelling of dangerous substrates. Annex 1 1967. Te raadplegen op: <http://www.reach-compliance.eu/english/legislation/docs/launchers/launch-annex-1-67-548-EEC.html> (Geraadpleegd op 4 mei 2013).
7. Horowitz B, Stryker MH, Waldman AA, Woods KR, Gass JD, Drago J. *Stabilization of red blood cells by the plasticizer, diethylhexylphthalate*. *Vox Sanguinis*, 1985;48: 150-155.
8. Labow RS, Card RT, Rock G. *The effect of the plasticizer di(2-ethylhexyl)phthalate on red cell deformability*. *Blood* 1987;70:319-323.
9. Myhre BA, Johnson D, Marcus CS, Demaniew S, Carmen R, Nelson E. *Survival of Red Cells Stored for 21 and 35 Days in a Non-Di-(2-Ethylhexyl)Phthalate Plastic Container*. *Vox Sanguinis* 1987; 53:199-202.
10. Aubuchon JP, Estep TN, Davey RJ. *The effect of plasticizer Di-2-ethylhexyl phthalate on the survival of stored RBCs*. *Blood* 1988;71:448-452.
11. Loff S, Kabs F, Witt K, Sartoris J, Mandl B, Niessen KH, Waag KL. *Polyvinylchloride infusion lines expose infants to large amounts of toxic plasticizers*. *Journal of Pediatric Surgery* 2000; 35:1775-1781.
12. Loff S, Subotic U, Reinicke F, Wischman H, Brade J. *Extraction of Di-ethylhexyl-phthalate from Perfusion Lines of Various Material, Length and Brand by Lipid Emulsions*. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2004; 39:341-345.
13. Wittassek M, Heger W, Koch HM, Becker K, Angerer J, Kolossa-Gehring M. *Daily intake of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) by German children – A comparison of two estimation models based on urinary DEHP metabolite levels*. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 2008; 210:35-42.
14. Wittassek M, Wiesmuller GA, Koch HM, Eckard R, Dobler L, Muller J. et al. *Internal Phthalate exposure over the last two decades – A retrospective human biomonitoring study*. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 2007; 210:319-333.
15. Rock G, Secours VE, Franklin CA, Chu I, Villeneuve DC. *The accumulation of Mono-2-ethylhexylphthalate (MEHP) during storage of whole blood and plasma*. *Transfusion* 1978;18:553-558.
16. European Commission, Official Journal of the European Union. Council Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices 1993. Te raadplegen op: <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31993L0042:EN:HTML> (Geraadpleegd op 4 mei 2013).
17. European Commission, Official Journal of the European Union. Directive 2007/47/EC Of The European Parliament And Of The Council of 5 September 2007. Te raadplegen op: <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:247:0021:0055:EN:PDF> (Geraadpleegd op 4 mei 2013).

Ontvangen 06 mei 2013, geaccepteerd 06 september 2013.