

Jörg Vienken

Was hat eine Polymeralterung mit Demographie zu tun?

Einleitung

Die bekannten Veränderungen in der Zusammensetzung der Altersstruktur in der Bevölkerung der westlichen Industrienationen hat nicht nur Konsequenzen für die Sozial- und Versicherungssysteme. Auch die veränderte physiologische Situation älterer Menschen, die oft mit Begleiterkrankungen verbunden ist, beeinflusst die Medikation von Pharmaka und den Einsatz von Medizinprodukten. Sie erfordert damit ein besonderes Augenmerk auf deren Anwendung.

Die meisten älteren Patienten leiden außerdem an chronischen Krankheiten. Dazu gehören Diabetes, Rheuma, Arterienverkalkung oder Nieren- und Herzversagen. Sie sind dabei dauerhaft auf besondere Therapieverfahren oder die Hilfe von Medizinprodukten angewiesen, die zu Beginn ihres 'Entwicklungszyklus' jedoch nicht gezielt für die Behandlung älterer Menschen entwickelt worden sind. Es ist daher geübte Praxis, dass diese in klinischen Untersuchungen erneut charakterisiert und an diese besondere Situation angepasst werden.

Die Themen „Langzeitexposition und Biostabilität“ haben daher bei Kunststoffen für die Medizintechnik zunehmend Aufmerksamkeit erlangt. Im Rahmen einer Umfrage unter Herstellern und Wissenschaftlern wurde die Frage „Können Extrakte aus Pharmaka und Medizinprodukten ein Problem sein?“ positiv von 67% der Befragten im Jahr 2010 und im Jahr 2015 sogar von 75% der Befragten bewertet [1].

Denn auch Kunststoffe unterliegen Alterungsprozessen, die besonders unter den harschen Bedingungen des menschlichen Körpers und den damit möglichen Korrosionsprozessen zu Abbaureaktionen führen können.

Beispielhaft soll hierauf Untersuchungen der mechanischen Stabilität des Isolationsmaterials von implantierten Herzschrittmachern hingewiesen werden. Bedingt durch die typische Langzeitexposition können in der physiologischen Umgebung des Körpers Strukturveränderungen im Grundgerüst des Kunststoffes auftreten, die die Stabilität dieses Medizinprodukts nachteilig beeinflussen [2]. Die Internationale Standardorganisation „ISO“ ist sich dieses Problems seit langem bewusst und hat in den von ihr veröffentlichten Serie von „ISO 10993“-Normen vorgegeben, dass bei der Herstellung und Testung von Kunststoffen für die Medizintechnik dem Problem der Biostabilität besondere Aufmerksamkeit gelten muss [3]. Es stellt sich daher die Frage: „Was ist Biostabilität und was hat das mit Medizinprodukten zu tun?“

Biostabilität und Blut als Kontaktmedium

Im März 1993 trafen sich die Meinungsführer zum Thema Blutverträglichkeit zur „Consensus Conference on Biocompatibility“ in Königswinter bei Bonn. Ein wesentliches Ziel der Konferenz war es, Begriffe und Definitionen zu formulieren, mit denen das Verhalten von Biomaterialien im Kontakt mit Körperflüssigkeiten charakterisiert werden kann [4]. Den Begriff „Biostabilität“ definierte man wie folgt: „Biostabilität ist die Eigenschaft einer Substanz, in einer gegebenen biologischen Umgebung unverändert zu bleiben.“ Es ist davon auszugehen, dass dieses Ziel, z.B. für Implantate oder Materialien, die im Kontakt mit Körperflüssigkeiten stehen, unter den folgenden beiden Rahmenbedingungen nur schwerlich erreicht werden kann: bei älteren Menschen müssen wir mit einer Langzeitanwendung rechnen, die unter den besonderen pathologischen Bedingungen des älteren Menschen zu chemischen Veränderungen des Biomaterials, sowie zur Beeinflussung von physiologischen Parametern des Anwenders führen können. Welche Rolle spielt das Medium „Blut“ in diesem Zusammenhang? Fünf bis sechs Liter Blut zirkulieren in den Adern des Menschen. Es setzt sich etwa je zur Hälfte aus dem flüssigen Plasma und den darin befindlichen Blutzellen zusammen. Wir gehen aber heute von etwa 1300 verschiedenen Inhaltsstoffen des Blutes aus, dessen Zusammensetzung **Tabelle 1** zeigt.

Tab 1: Inhaltsstoffe des Humanblutes.

Plasma(>1300 verschiedene Inhaltsstoffe)		Zellen	
1.	Proteine <i>Albumin: 55%</i> <i>Immunglobuline (Antikörper): 35%</i> <i>Fibrinogen: 5%</i> <i>Andere 5%</i>	1.	Erythrozyten: $4-5 \cdot 10^{12}$ L
2.	Wasser	2.	Blutplättchen: $200-300 \cdot 10^9$ L
3.	Anorganische Salze	3.	Leukozyten: $6-8 \cdot 10^9$ L
4.	Hormone	Leukozyten mit >20 verschiedenen Untergruppen, z.B.: T-Zellen, B-Zellen, Monozyten, Makrophagen, Killerzellen, Granulozyten, usw	
5.	Fette		
6.	Enzyme		

Humanblut ist mit seinen mehr als 1300 Inhaltsstoffen nicht nur ein wertvoller Rohstoff für die pharmazeutische Industrie und die Transfusionsmedizin. Seine Zusammensetzung erlaubt die Benetzung jeder Biomaterialoberfläche, unabhängig von der jeweiligen Oberflächeneigenschaft.

Diese Übersicht zeigt, dass Mephisto in Goethes *Faust II* mit seiner Feststellung „Blut ist ein ganz besonderer Saft!“ recht hatte. Humanblut ist mit seinen mehr als 1300 Inhaltsstoffen nicht nur ein wertvoller Rohstoff für die pharmazeutische Industrie und die Transfusionsmedizin. Seine Zusammensetzung erlaubt die Benetzung jeglicher Biomaterialoberfläche, unabhängig von der jeweiligen Oberflächeneigenschaft. Für den Einsatz von Polymeren im menschlichen Körper bedeutet dies, dass keine Rolle spielt, ob die Oberfläche eines Biomaterials eine hydrophile-, hydrophobe- oder lipophile-, oder eine Domänenstruktur aufweist. Blut ist in der Lage alle diese Oberfläche zu benetzen und damit besser als jedes chemische Lösungsmittel in der Lage ist, nicht kovalent gebundene Strukturen oder chemisch labile Komponenten aus einem Biopolymer herauszulösen. Entsprechend extrahierte Moleküle oder Substanzen können so über Arterien und Venen im Körper verteilt und unkontrolliert abgelagert werden. Solche Polymerextrakte sind dann in der Lage, Blutzellen, besonders Leukozyten, zu aktivieren. Als Folge werden Botenstoffe (z.B. Zytokine) freigesetzt und entzündliche Reaktionen provoziert.

Für die Charakterisierung von Kunststoffen, die später im menschlichen Körper zum Einsatz kommen sollen, gelten daher besondere Vorgaben, die bereits bei deren Produktion eingehalten werden müssen. Sie sollen laut ISO 10993-12 mit solchen Lösungsmitteln auf extrahierbare Substanzen getestet werden, die blut-ähnliche Eigenschaften haben [3]. Auf diese Weise ist die mögliche Extraktion von möglicherweise schädlichen Substanzen durch Blut bereits im Vorfeld der späteren Anwendung zu simulieren. Leider ist bis heute noch kein chemisches Lösungsmittel verfügbar, mit dem alle Extraktionseigenschaften von Humanblut simuliert werden können. Polymerhersteller und Produzenten von Medizinprodukten folgen daher den in ISO 10993-12 vorgegebenen Rahmenbedingungen für die Testung von Biomaterialien: es werden regelmäßig drei verschiedene Medien eingesetzt, die zusammen genommen Bluteigenschaften simulieren sollen: polare Lösungen (z.B., Wasser, oder entsprechende wässrige Lösungen), unpolare Medien (z.B., Sesam-Öl, usw.) sowie Ethanol/Wasser-Gemische, Serum oder Poly-ethylen-glykol (PEG). Spätere klinische Nebenwirkungen auf der Basis von Polymerextrakten können trotzdem nie mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Beispiele für klinische Nebenwirkungen nach Veränderungen bei Biomaterialien und Freisetzung von Extrakten

1. Alterung von Polymeren als Ursache für die Freisetzung von Extrakten

Wenn Polymere aus labilen chemischen Verbindungen bestehen, sind Alterungsprozesse nicht auszuschließen. Labile chemische Verbindungen können z.B. Ester sein, die je nach vorliegendem pH-Wert einer Verseifung unterliegen. Bei einer solchen chemischen Reaktion zerfallen Ester in ihre entsprechenden Ausgangsstoffe Alkohol und Säure.

Als Beispiel soll hier aus einer Arbeit zitiert werden, die im amerikanischen Medizinjournal JAMA im Jahr 2000 publiziert wurde [5]. Über schwere klinische Nebenwirkungen berichtete damals das „Centre of Disease Control (CDC)“ der USA, denn sieben Dialysepatienten klagten dort über schwere Beschwerden von Konjunktivitis, Kopfschmerzen und anderen neurologischen Symptomen, nachdem sie sich kurz vorher

einer Blutwäsche mit Hilfe der Hämodialyse unterzogen hatten. Fünf dieser sieben Patienten verstarben später innerhalb von 13 Monaten. Alle betroffenen Patienten, aber keine der nicht betroffenen Patienten waren mit Dialysatoren als Filter für die Blutwäsche behandelt worden, die älter als 11 Jahre waren und dessen Membran aus dem Ester Cellulose-azetat bestanden. In darauf einsetzenden Untersuchungen der CDC fand man heraus, dass beim Altern von Membranen aus Cellulose-azetat offenbar Abbauprodukte entstehen, wahrscheinlich Essigsäurederivate, die für diese schweren Reaktionen bei den Patienten verantwortlich gemacht werden konnten. Chemische Analysen ähnlich alter Dialysatoren ließen den Schluss zu, dass Abbauprodukte des Polymers entstehen, die, wenn sie direkt in Kaninchenaugen injiziert wurden, zum gleichen Ergebnis wie bei den betroffenen Patienten führten [5]. Medizinprodukte tragen daher auf ihrer Verpackung ein Verfallsdatum, bis zu dem das Produkt zu verwenden ist. Es setzt eine ordnungsgemäße Lagerung voraus, die die Produktbeschaffenheit im Hinblick auf Qualität und Wirkung nicht verändert.

2. Freisetzung von Polymer-Komponenten aus Medizinprodukten

Jeder kennt heute das Hormon Erythropoietin (EPO), das es als Dopingmittel für viele Sportler zu einer traurigen Berühmtheit gebracht hat. Die wenigsten wissen aber, dass dieses Hormon in den 1980iger Jahren ursprünglich als rekombinantes Protein zur Therapie der Anämie von Dialysepatienten unter gentechnischen Bedingungen entwickelt wurde. EPO hat nicht nur hormonähnliche Eigenschaften, sondern dient auch als Wachstumsfaktor im menschlichen Körper für die Bildung von roten Blutkörperchen. Es wird bevorzugt in der Niere gebildet. Dialysepatienten leiden an Blutarmut, da wegen des Versagens ihrer Nieren ein Mangel an EPO besteht, wodurch die Bildung von roten Blutkörperchen eingeschränkt ist. Durch Gabe von rekombinantem EPO an Dialysepatienten ist es heute möglich, deren Blutarmut erfolgreich zu therapieren und damit diesen Patienten eine höhere Lebensqualität zu bescheren. Wie groß war aber die Überraschung als in wissenschaftlichen Arbeiten von Antikörpern gegen dieses Hormon die Rede war. Deren Gegenwart führte im menschlichen Organismus zum Auftreten einer normalerweise seltenen „Pure red cell aplasia (PRCA)“ [6]. Dieses Krankheitsbild

manifestiert sich durch eine profunde Anämie, verbunden mit einer Reduktion in der Zahl von Retikulozyten im peripheren Blut und dem Fehlen von erythroiden Vorläuferzellen im Knochenmark. Diesen Patienten konnte nur mit zusätzlichen Bluttransfusionen geholfen werden.

Man rätselte lange über den zugrunde liegenden Mechanismus und dessen ursächlichen Zusammenhang mit der Gabe des rekombinanten Produkts. Schlussendlich haben genaue Untersuchungen mit einer „Reverse Phase Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)“ zu einem fast trivialen Ergebnis geführt: Verunreinigungen im Gummistempel der Spritze, in der die Lösung des Hormons aufbewahrt und verabreicht wurde, wurden von dieser Lösung im Verlauf der Lagerung (Alterung) extrahiert. Mit der Gabe von EPO gelangten diese Extrakte in den Patienten. Nach einer Oberflächenversiegelung des Spritzenstempels, mit der die Freisetzung dieses extrahierbaren Materials verhindert werden konnte, verschwanden diese schweren klinischen Nebenwirkungen vollständig [7, 8].

3. Der Fall der endokrinen Disruptoren

Im Jahr 2005 hat die europäische Union den permanenten Bann von Chemikalien beschlossen, die als Weichmacher im Kinderspielzeug eingesetzt werden, nachdem Gesundheitsgefahren bekannt geworden sind. Darunter fallen besonders einige Phthalat-Derivate, wie DEHP und BBP. Was war der Grund dafür? Chemische Verbindungen, die unter dem Namen „endokrine Disruptoren“ bekannt sind, wie Di-ethylhexylphthalat (DEHP), Di-butyl-phthalat (BBP) oder auch Bisphenol-A (BPA) und Bisphenol-S (BPS) zeichnen sich durch ihre Konformationsähnlichkeit mit Sexualhormonen, wie Estrogen und Testosteron aus.

Wegen ihrer geometrischen Ähnlichkeit können diese Moleküle ebenso wie die Sexualhormone Östrogen oder Testosteron an den für diese Hormone zuständigen Rezeptoren, z.B. an die Estrogenrezeptoren „ER α “ und „ER β “ binden, der sich an der Zelloberfläche oder auf der Zellkernmembran befindet. Obwohl sie chemisch gesehen keine Hormone sind, lösen sie nach Bindung hormonähnliche Signale in der biologischen Zelle aus und werden deshalb „exogene Hormone“ oder „Xenoestrogene“ genannt. Man hat herausgefunden, dass diese Verbindungen nicht nur die Sexualentwicklung, sondern auch die

Gehirnentwicklung bei Mäusen und Vögeln stören können. Männliche Hirschmäuse zeigen nach Behandlung mit Bisphenol-A weibliche Verhaltensweisen und werden von weiblichen Artgenossen gemieden [9]. Neue Untersuchungen haben gezeigt, dass auch die Gehirnentwicklung im Frühstadium der Entwicklung nach Exposition mit Bis-Phenole gestört wird [10].

Viele dieser Beobachtungen stammen aus Versuchen mit Nagern, Ratten und Mäusen. Sie sind nicht direkt auf den Menschen übertragbar, da die Abbaureaktionen von endokrinen Disruptoren nach anderen physiologischen Kaskaden ablaufen, finden wir zunehmend auch Publikationen, die den Einfluss dieser Substanzen auf biologische Reaktionen beim Menschen beschreiben [11–14].

Auch Medizinprodukte können endokrine Disruptoren enthalten, die im Verlauf einer medizinischen Anwendung extrahiert werden können. Die medizintechnische Industrie widmet sich intensiv diesem Thema besonders im Hinblick auf Neugeborene und Heranwachsende und stellt Schlauchsysteme für Infusionen mit Weichmachern her, die keine Wechselwirkung mit dem „ER α » und „ER β « zeigen.

Schlussfolgerungen

Kunststoffe altern und verändern sich auch bei korrekter Lagerung. Solche Alterungsprozesse können zum Verlust der Biostabilität führen und besonders in der Langzeitexposition bei älteren Patienten teils schwere Nebenwirkungen hervorrufen. Im Sinne der Patientensicherheit sind diese Nebenwirkungen durch eine vorausschauende toxikologische Betrachtungsweise zu reduzieren. Dies ist durch intensive Analysen und experimentelle Simulationen, die zugegebenermaßen schwierig durchzuführen sind, möglich.

Literatur

1. Bioprocess online:Newsletter vom 5. März 2015
2. Dolezil B et al. In vivo degradation of polymers. II. Change of mechanical properties and crosslink density in silicone rubber pacemaker lead insulations during long-term implantation in the human body. *Biomaterials*, 10: 387–392(1989)

3. International Standard Organisation (ISO): Normen ISO 10993-1, 10993-7, 10993-9, 10993-12, 10993-13, 10993-14, 10993-15 (2010)
4. Consensus Conference on Biocompatibility: Nephrol Dial Transplant, 9 (Suppl 2): 1–186 (1994)
5. Hutter J et al. Acute onset of decreased vision and hearing traced to hemodialysis treatment with aged dialyzers. *J Am Med Assoc*, 283: 2128–2134 (2000)
6. Casadevall N et al: Pure red cell aplasia and anti-erythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *New Engl J Med*, 346: 469–475 (2002)
7. Boven K et al., The increased incidence of pure red cell aplasia with an EPREX formulation in uncoated rubber stopper syringes. *Kidney Int*, 67: 2346–2353 (2005)
8. McDougall I et al. Incidence of erythropoietin antibody related pure red cell aplasia: the prospective immunogenicity surveillance registry (PRIMS). *Nephrol Dial Transplant*, 30: 460–466 (2015)
9. Rosenfeld C et al. Maternal exposure to Bisphenol A and genistein has minimal effect on Avy/a offspring coat color, but favours birth of agouti over nonagouti mice. *PNAS* 110: 537–542 (2013)
10. Kinch C et al. Low-dose exposure to bisphenol A and replacement bisphenol S induces precocious hypothalamic neurogenesis in embryonic zebrafish. *PNAS*, 112: 1475–1480 (2015)
11. European Food Safety Authority (EFSA): Scientific opinion on the risk to public health related to the presence of Bis-Phenol A in foodstuffs. *EFSA J*, 13: 3–398 (2015)
12. Buteau-Lozano H et al. Xenoestrogens modulate vascular endothelial growth factor secretion in breast cancer cells through an estrogen-receptor dependent mechanism. *J Endocrin*, 196: 399–412 (2008)
13. Lan I et al. Association of urinary Bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. *J Am Med Ass*, 300: 1303–1310 (2008)
14. Vandenberg L et al. BisphenolA and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocrine Rev*, 30: 75–95 (2009)