

Die Belastung durch Phthalate in der Neonatologie

Céline Fischer Fumeaux, Myriam Bickle Graz, Vincent Muehlethaler, David Palmero, Corinne Stadelmann, Farhat M'Madi, Jean-François Tolsa¹⁾

Übersetzung: Antje Horsch und Matthias Roth, Lausanne

Zusammenfassung

Obwohl Kunststoffe allgegenwärtig sind in unserem täglichen Leben, sind die Auswirkungen auf die Gesundheit bestimmter Weichmacher, wie Phthalate, Gegenstand wachsender Besorgnis. Die Patienten in den neonatologischen Abteilungen scheinen sowohl sehr exponiert als auch vulnerabel zu sein gegenüber Diethylhexyl-Phthalat (DEHP), das in verschiedensten medizinischen Geräten und Hilfsmitteln vorkommt. Obwohl die Folgen einer solchen Exposition noch ungewiss sind, scheinen vorliegende Daten langfristige Nebenwirkungen, insbesondere auf die reproduktiven Funktionen zu suggerieren und erfordern deshalb ein kritisches Risikomanagement.

Einführung

Phthalate sind Derivate (Salze und Ester) der Phthalsäure. Die am weitesten verbreitete dieser Verbindungen ist Diethylhexyl-Phthalat (DEHP). Industriell hergestellt in grossen Mengen, wird es zugemischt zu diversesten Materialien wie Baustoffen, Textilien, aber auch Lebensmittelverpackungen, Kosmetika etc. Aufgrund seiner krebserzeugenden, erbgutverändernden und fortpflanzungsgefährdenden Eigenschaften wurde DEHP in Europa und den USA in Kinderspielzeugen und Produkten der Säuglingspflege verboten. Es ist jedoch immer noch zugelassen in der Herstellung von medizinischen Geräten und Hilfsmitteln, da es insbesondere deren Flexibilität und Festigkeit erhöht durch Bindung an Polyvinylchlorid (PVC).

Hospitalisierte Neugeborene: Erhöhte Exposition

DEHP kann leicht in die Umgebung diffundieren und so in Kontakt kommen mit dem Patienten über die Atemwege, sowie auch auf

parenteralem, transdermalem oder enteralem Weg (Abbildung 1). Die Migration wird durch hohe Temperaturen (beispielsweise in Inkubatoren), einen alkalischen pH-Wert oder lipophile Lösungen (Medikamente, Nahrungsmittel)

begünstigt. DEHP findet sich in der Zusammensetzung von vielen plastifizierten Gegenständen (Tabelle 1) und kann bis zu 40–50 % des Gesamtgewichtes ausmachen¹⁾. Die Exposition in neonatologischen Abteilungen ist oft mehrfach, wiederholt und langanhaltend und, obwohl schwer messbar, übersteigt jene in der allgemeinen Bevölkerung, und übertrifft vielleicht sogar die bei Tieren beschriebenen toxischen Dosen, vor allem bei bestimmten Verfahren wie kardiopulmonalen Bypassen oder parenteraler Ernährung mit Lipiden²⁾.



Abbildung 1: Die mögliche Exposition gegenüber DEHP Quellen in der Neonatologie (nach^{15), 16)}

Beatmung	Endotracheal-Tuben Masken/Kanülen für CPAP oder Sauerstoffapplikation Schläuche für CPAP- und Beatmungsgeräte, Sauerstoffgabe, Befeuchtung Absaugsonden Masken und Reservoir des Beatmungsbeutels
Intravenös	Katheter für peripheren iv-Zugang, zentrale Venenkatheter und Nabelkatheter Perfusionsschläuche Verpackungen für Blutderivate parenterale Ernährung Medikamente, Infusionen (insbesondere lipophile)
Enteral	Magensonden, Ernährungssonden Schläuche für enterale Ernährung Absaug- und Sammelsysteme von Muttermilch
Andere Katheter	Urinkatheter Thoraxdrainage, andere Drainagen
Kontakt	Plastiksäcke Okklusivverbände Handschuhe Kabel für Monitoring Patienten-Identifikationsarmbänder

Tabelle 1: Medizinische Geräte für die Neonatologie, die DEHP enthalten können gemäss Ref.^{15), 16)}

1) Service de néonatalogie, Département médico-chirurgical de Pédiatrie, CHUV, Lausanne

Hospitalisierte Neugeborene: Erhöhte Anfälligkeit

Zusammen mit den Schwangeren und den Föten sind Neugeborene und Säuglinge besonders gefährdet, vor allem aus den folgenden Gründen:

- Die Strukturen für den Stoffwechsel und die Beseitigung von DEHP und dessen aktiven Metaboliten erreichen erst im Alter von 3 Monaten volle Reife.
- Die exponierten Organe befinden sich in Wachstum und Reifung.
- Das geringe Gewicht erhöht das Verhältnis der Dosis zum Körpergewicht.
- Das junge Alter erhöht die Latenzzeit für die Entfaltung der Symptome und das Risiko von Wechselwirkungen mit anderen Substanzen.

Hospitalisierte Neugeborene: Erhöhte Gefährdung

Während das Risiko einer akuten Toxizität gering erscheint, sind es die längerfristigen Gefahren, die zu befürchten sind. DEHP passiert die Plazentaschranke. Tierstudien haben gezeigt, dass eine in utero Exposition von

DEHP in hohen Dosen mit einer erhöhten Sterblichkeit und einem erhöhten Risiko für Geburtsfehler und Schäden des reproduktiven Systems (Kryptorchismus, Hypospadie, Hodenkrebs, Dysgenese) des Föten assoziiert ist³⁾. Beim Menschen wurde in einigen Fällen eine negative Verknüpfung zwischen der mütterlichen Exposition und der Dauer der Schwangerschaft oder des Geburtsgewichts beobachtet⁴⁾. Nach hoher mütterlicher Exposition während der Schwangerschaft wurde eine Verringerung des anogenitalen Index bei neugeborenen Knaben festgestellt, was auf eine anti-androgene Wirkung hinweisen könnte⁵⁾. Zudem sind kürzlich Verhaltensstörungen im Zusammenhang mit einer DEHP-Exposition beschrieben worden⁶⁾. Die Folgen einer postnatalen Exposition sind bisher noch wenig untersucht. Es besteht grosse Sorge hinsichtlich der langfristigen reproduktiven Funktionen, vor allem – aber nicht nur – bei Knaben⁷⁾. Ausserdem wurden neurologische Störungen beschrieben bei frühgeborenen Ratten, deren Diät mit Phthalaten angereichert wurde⁸⁾. Pro-inflammatorische Effekte, erhöhtes Risiko für bronchopulmonale Dysplasie oder nekrotisierende Enterokolitis, Hepatotoxizität, Cholestase, Hautläsionen

oder die Entwicklung der Retinopathie wurden auch schon in Zusammenhang gebracht mit einer Phthalatexposition^{9)–12)}.

Es bleibt jedoch zu beachten, dass das Niveau der Evidenz, welches weitgehend auf tierexperimentellen Studien und epidemiologischen Assoziationen beruht, niedrig ist (Tabelle 2).

Risikomanagement: Eine kritische Auseinandersetzung

Obwohl es wünschenswert wäre, die Exposition gegenüber DEHP in der Neonatologie zu beschränken, sind die Möglichkeiten hierfür derzeit begrenzt. Die reglementarischen Rahmenbedingungen in der Schweiz und in Europa erfordern die Identifizierung von Geräten und Utensilien, die DEHP enthalten, durch ein spezifisches Symbol, während jedoch die Angabe der Abwesenheit von DEHP freiwillig ist (Abbildung 2).

Im Bestreben, Geräte und medizinische Hilfsmittel, die DEHP enthalten, in der Neonatologie am CHUV zu identifizieren, fanden wir in 27 der 278 (10%) untersuchten Gegenstände die Angabe der Anwesenheit von DEHP, markiert mittels solcher Symbole

Foetus	Daten aus Tierversuchen	Daten aus Studien am Menschen
Fortpflanzungssystem	Hodendysgenese, Hypospadie, Verminderung der Fertilität (bei beiden Geschlechtern)	Abnahme des urogenitalen Indexes
Schwangerschaft	Fetaltod	Frühgeburtslichkeit, niedriges Geburtsgewicht (widersprüchliche Ergebnisse)
Teratogenität	Verschiedene angeborene Anomalien	
Karzinogenität	Nieren- und Leberperoxisomenproliferation (Nagetiere)	
neurologische Entwicklung		Verhaltensauffälligkeiten
Neugeborenes		
Fortpflanzungssystem	Männlich: vermindertes Hodengewicht, tubuläre Atrophie Weiblich: polyzystische Ovarien, anovulatorische Zyklen	
Karzinogenität	Leberzellkarzinom, Nierentumore (je nach Tierart)	unbewiesen
neurologische Entwicklung	Veränderungen der Gehirnentwicklung (Ratten)	
Entzündungsreaktion	Inaktivierung des «peroxisome proliferator-activated receptor-γ» (PPAR-γ), proinflammatorische Effekte	<i>In vitro</i> : Fehlregulierte Reaktionen auf verschiedene Stressoren (insbesondere oxidativ) Diskutiert als ätiologischer Faktor der bronchopulmonalen Dysplasie und der nekrotisierenden Enterokolitis
Andere	Verminderte Leber- und Nierenfunktion Hämatologische Störungen (Thrombozytenfunktion, Hämolyse) Metabolische Störungen (Reduktion von Vitamin E, Zink, Glucosetoleranz) Pulmonale Effekte (bronchiale Hyperreaktivität, Lungenödem) Störung der Netzhautgefässe	Leberfunktion (Cholestase, Hepatomegalie) Dermatitis

Tabelle 2: Potenzielle Risiken, die in der Literatur mit Phthalaten in Verbindung gebracht wurden (siehe Ref^{15), 16)}



Abbildung 2: Piktogramme, die die Anwesenheit (oben) oder Abwesenheit (unten) von DEHP auf der Verpackung von Medizinprodukten signalisieren (nach^{15), 16)})

(Abbildung 2). Davon waren 25 Artikel (93 %) Bestandteile mechanischer Beatmungsgeräte. Im Gegensatz dazu wurden 25 der untersuchten 278 (9 %) Produkte gefunden, die als DHEP-frei deklariert waren, wovon 15 (60 %) zur enteralen Ernährung benutzt werden. 226 (81 %) Artikel wiesen keine Informationen über den Gehalt von DEHP auf. Zusätzliche Informationen zu diesen Produkten wurden von den betroffenen Herstellern angefordert.

Obwohl die Verwendung von Geräten ohne DEHP wünschenswert wäre, ist dieses Bestreben limitiert durch fehlende Verfügbarkeit oder Fragen der Sicherheit, denn einige dieser Produkte mit DEHP sind erforderlich in lebenserhaltenden Prozeduren und ein bewiesenermassen gleichwertiger Ersatz ohne DEHP steht nicht in allen Fällen zur Verfügung^{13), 14)}.

Schlussfolgerung

Trotz des limitierten Standes des aktuellen Wissens rufen die vorliegenden Assoziationen zwischen Phthalatbelastung und Gesundheitsrisiken, vor allem der Fruchtbarkeit, zur Vorsicht auf. Fortschritte sind notwendig, um die Sicherheit der zur Verfügung stehenden Materialien zu verbessern, um die Kenntnisse möglicher Auswirkungen auf die Gesundheit zu erhöhen, und um eine Anpassung der gesetzlichen Rahmenbedingungen zu erreichen. Ein solcher Ansatz ist multidisziplinär und sollte eine hohe Priorität haben in der Neonatologie.

Referenzen

- 1) Shea KM. Pediatric Exposure and Potential Toxicity of Phthalate Plasticizers. *Pediatrics* 2003; 111 (6): 1467–1474.
- 2) Green R, Hauser R, Calafat AM, Weuve J, Schettler T, Ringer S, et al. Use of di(2-ethylhexyl) phthalate-containing medical products and urinary levels of mono(2-ethylhexyl) phthalate in neonatal intensive care unit infants. *Environ Health Perspect* 2005; 113 (9): 1222–5.
- 3) Martino-Andrade AJ, Chahoud I. Reproductive toxicity of phthalate esters. *Molecular Nutrition & Food Research* 2010; 54 (1): 148–157.
- 4) Philippat C, Mortamais M, Chevrier C, et al. Exposure to Phthalates and Phenols during Pregnancy and Offspring Size at Birth. *Environ Health Perspect* 2011; 120 (3): 464–70.
- 5) Suzuki Y, Yoshinaga J, Mizumoto Y, et al. Foetal exposure to phthalate esters and anogenital distance in male newborns. *Int J Androl* 2012; June 22.
- 6) Whyatt RM, Liu X, Rauh VA, Calafat AM, Just AC, Hoepner L, et al. Maternal Prenatal Urinary Phthalate Metabolite Concentrations and Child Mental, Psychomotor, and Behavioral Development at 3 Years of Age. *Environ Health Perspect* 2012; 120 (2): 290–5.
- 7) Kavlock R, Barr D, Boekelheide K, Breslin W, Breysse P, Chapin R, et al. NTP-CERHR Expert Panel Update on the Reproductive and Developmental Toxicity of di(2-ethylhexyl) phthalate. *Reprod Toxicol* 2006; 22 (3): 291–399.
- 8) Smith CA, MacDonald A, Holahan MR. Acute postnatal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate adversely impacts hippocampal development in the male rat. *Neuroscience* 2011; 193 (0): 100–108.
- 9) Gourlay T, Samartzis I, Stefanou D, Taylor K. Inflammatory Response of Rat and Human Neutrophils Exposed to Di-(2-ethyl-hexyl)-phthalate-Plasticized Polyvinyl Chloride. *Artif Organs* 2003; 27 (3): 256–260.
- 10) Latini G, De Felice C, Del Vecchio A, Barducci A, Ferri M, Chiellini F. Di-(2-ethylhexyl)phthalate leakage and color changes in endotracheal tubes after application in high-risk newborns. *Neonatology* 2009; 95 (4): 317–23.
- 11) Oie L HL, Madsen JO. Residential exposure to plasticizers and its possible role in the pathogenesis of asthma. *Environ Health Perspect* 1997; 105 (9): 978–984.
- 12) Roth BH, P; Lehmann, HJ; Ohles, HD et al. Di-(2-ethylhexyl)-phthalate as plasticizer in PVC respiratory tubing systems: indications of hazardous effects on pulmonary function in mechanically ventilated, preterm infants. *Eur J Pediatr* 1988; 147 (1): 41–6.
- 13) Van Vliet EDS, Reitano EM, Chhabra JS, et al. A review of alternatives to di (2-ethylhexyl) phthalate-containing medical devices in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 2011; 31 (8): 551–560.
- 14) Pak V, Briscoe V, McCauley LA. How to reduce DEHP in your NICU: a plan of simple steps to promote change. *Neonatal Netw.* 2006; 25 (6): 447–450.
- 15) Fischer Fumeaux G., Bickle Graz M, Mühlethaler V, et al. Phthalates chez les nouveau-nés hospitalisés: quels dangers? *Cahiers de la Puéricultrice* 2013; 270: 30–32.
- 16) Fischer CJ, Bickle Graz M, Muehlethaler V, Palmero D, Tolsa JF. Phthalates in the NICU: Is it safe? *J Paediatr Child Health* 2013; 49 (9).

Korrespondenzadresse

Dr. Céline J. Fischer Fumeaux
Service de Néonatalogie
Département Médico-Chirurgical de Pédiatrie
1011 Lausanne CHUV
celine-julie.fischer@chuv.ch

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.