

doi <https://doi.org/10.17590/20240223-160054-0>

23. Februar 2024

MnHexP in Urinproben: Erste Einschätzungen zu gesundheitlichen Wirkungen

Stellungnahme 011/2024

Bitte beachten:

Das BfR hat in der Zwischenzeit eine aktualisierte Version der Stellungnahme erstellt. Sie ist zu finden unter:

<https://www.bfr.bund.de/cm/343/mnhexp-in-urinproben-bewertung-des-gesundheitlichen-risikos.pdf>

Aus Gründen der Transparenz finden Sie die Stellungnahme auf den nachfolgenden Seiten in ihrer ursprünglichen Fassung.

23. Februar 2024

MnHexP in Urinproben: Erste Einschätzungen zu gesundheitlichen Wirkungen

Die in Urinproben nachgewiesenen Konzentrationen des Stoffes Mono-n-hexylphthalat (MnHexP) geben nach einer ersten, vorläufigen Bewertung des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) keinen Anlass für eine erhöhte Besorgnis. Die nachgewiesenen Konzentrationen bewegen sich in einem Bereich, der auch bei anderen Phthalaten im Rahmen von Reihenuntersuchungen nachgewiesen wurde. Das BfR hat die nachgewiesenen MnHexP-Werte anhand von Modellrechnungen gesundheitlich eingeordnet.

MnHexP kann im Körper als Stoffwechselabbauprodukt (Metabolit) aus verschiedenen Phthalaten entstehen. Die Ursache für die erhöhten MnHexP-Werte in den Urinproben von Erwachsenen und Kindern ist derzeit nicht geklärt. Nach der Quelle wird von verschiedenen Seiten intensiv geforscht. Verschiedene Quellen wie Sonnenschutzmittel oder andere Verbraucherprodukte werden diskutiert.

Das BfR hat zudem bewertet, ob Sonnenschutzmittel, die einen potenziell mit DnHexP verunreinigten UV-Filter enthalten, ein gesundheitliches Risiko darstellen könnten. Nach dem derzeitigen Stand des Wissens sind demnach gesundheitliche Beeinträchtigungen durch die Verwendung derart verunreinigter Mittel sehr unwahrscheinlich. DnHexP selbst ist als Inhaltsstoff in kosmetischen Mitteln verboten, er könnte aber als Verunreinigung von Ausgangsstoffen in solche Produkte eingetragen werden. Bisher liegen dem BfR allerdings keine belastbaren Informationen vor, dass kosmetische Mittel, die UV-Filter enthalten, tatsächlich in relevanten Größenordnungen mit Stoffen verunreinigt sind, die zur Bildung von MnHexP führen könnten.

Wegen der fortpflanzungsschädlichen Eigenschaften sowohl von MnHexP als auch seiner möglichen Ausgangsstoffe werden diese als im Körper unerwünschte Substanzen eingestuft. Ihre Aufnahme sollte so weit wie möglich reduziert werden. Für die meisten Phthalate gelten deshalb mittlerweile europaweit strenge Verwendungsbeschränkungen. Daher ist es wichtig, die Quelle für das Auftreten des Stoffes zu identifizieren.

Die vorliegende Bewertung der gesundheitlichen Risiken ist vorläufig. Sie wurde auf der Grundlage von theoretischen Modellrechnungen erstellt, die mit erheblichen Unsicherheiten behaftet sind. Deshalb wurden diese Berechnungen unter Verwendung besonders vorsichtiger Annahmen erstellt. Daher ist davon auszugehen, dass mögliche Risiken eher noch zu hoch als zu niedrig eingeschätzt wurden.

Eine weitere Unsicherheit besteht darin, dass es bisher keine Grenzwerte oder Richtwerte für MnHexP oder den möglichen Ausgangsstoff DnHexP gibt. Für die vorläufige Bewertung wurden deshalb Informationen zu den gesundheitlichen Wirkungen von chemisch ähnlich aufgebauten Phthalaten herangezogen, für die entsprechende Werte existieren. Als zusätzlichen Sicherheitsabstand hat das BfR unterstellt, dass die beiden genannten Stoffe bis zu fünfmal stärker wirken könnten als das Phthalat mit den aktuell niedrigsten Grenz-/Richtwerten (Di-n-butylphthalat, DnBuP).

Die BfR-Berechnungen zeigen lediglich bei einer sehr geringen Anzahl von Fällen eine rechnerische Überschreitung der aktuell niedrigsten Grenz-/Richtwerte. Diese liegen in einer Größenordnung, wie sie sich in der jüngeren Vergangenheit beispielsweise im Rahmen der GerES-V-Studie des Umweltbundesamtes auch für andere Phthalate gezeigt hat.

Phthalate sind chemische Verbindungen, die vor allem als Weichmacher in Kunststoffen wie PVC eingesetzt werden. In den jeweiligen Kunststoffen sind die Phthalate jedoch nicht fest gebunden, sondern können daraus freigesetzt werden. Weil Phthalate in großen Mengen produziert und eingesetzt wurden, kann man sie nahezu überall in der Umwelt (Böden, Wasser, Luft) nachweisen.

1 Gegenstand der Bewertung

Das Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen (LANUV) hat bei Nachuntersuchungen von älteren Urinproben den Stoff Mono-n-hexylphthalat (MnHexP) nachgewiesen (LANUV, 2024). Der Stoff wurde auch in Urinproben von Erwachsenen im Rahmen des aktuell laufenden sechsten Teils der durch das Umweltbundesamt (UBA) durchgeführten Deutschen Umweltstudie zur Gesundheit (GerES VI) nachgewiesen. MnHexP kann als Stoffwechselabbauprodukt (Metabolit) aus verschiedenen Phthalaten, beispielsweise Dihexylphthalat, Decylhexylphthalat oder auch aus bestimmten anderen, gemischtkettigen Phthalaten entstehen oder direkt in Form von MnHexP aufgenommen werden.

Die in Frage kommenden Ausgangsstoffe gelten – basierend auf Tierstudien - als fortpflanzungsgefährdend. Wichtig ist allerdings zu berücksichtigen, dass das Auftreten eines Metaboliten im Urin zwar eine Exposition anzeigt, nicht jedoch, ob ein unmittelbares Gesundheitsrisiko besteht. Wegen der fortpflanzungsgefährdenden Eigenschaften sowohl von MnHexP als auch seiner möglichen Ausgangsstoffe sollte die Aufnahme dieser

Substanzen jedoch so weit wie möglich reduziert werden. Für die meisten der in Frage kommenden Ausgangssubstanzen gelten deshalb europaweit strenge Verwendungsbeschränkungen.

Das UBA und die Europäische Chemikalienagentur (ECHA) versuchen aktuell, die Quelle für die Funde zu identifizieren. Derzeit ist nicht bekannt, welche Produkte oder Quellen für das aktuell beobachtete Auftreten dieser Substanz in den Urinproben verantwortlich sind.

Vor diesem Hintergrund hat das BfR die potenzielle Muttersubstanz Di-n-hexylphthalat (DnHexP, CAS 84-75-3; EC 201-559-5) betrachtet, aus der durch Verstoffwechslung im Körper der Metabolit MnHexP gebildet wird¹.

Unter Verwendung der Human-Biomonitoring-(HBM)-Daten des Landesamtes für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz (LANUV) zu MnHexP wurde zum einen eine Rückrechnung auf die mögliche Exposition gegenüber DnHexP durchgeführt. Diese theoretische Exposition wurde anschließend mit verfügbaren Grenz- bzw. Richtwerten für strukturell ähnliche Phthalate verglichen, um die nachgewiesenen Werte gesundheitlich einzuordnen.

Zum anderen wird die Verwendung von Sonnencremes thematisiert, in denen ein UV-Filter enthalten ist, der DnHexP als Verunreinigung enthalten könnte und es wird eine Einordnung aus gesundheitlicher Sicht vorgenommen.

Zusätzlich hat das BfR eine kursorische Prüfung und gesundheitliche Einordnung von Messwerten aus Urinproben von Erwachsenen aus der aktuell laufenden GerES-VI-Studie durchgeführt.

2 Ergebniszusammenfassung

Für DnHexP liegen keine Informationen zu einer Verwendung in der EU vor. Der Stoff wurde 2020 in Anhang XIV der REACH-VO aufgenommen, seine Verwendung ist in der EU seitdem zulassungspflichtig. Nach Kenntnis des BfR wurden bislang keine Zulassungsanträge bei der zuständigen Europäischen Chemikalienagentur (ECHA) eingereicht. Aufgrund der fehlenden Registrierung unter REACH wurde in diesem gesetzlichen Kontext bislang keine Risikobewertung für DnHexP durchgeführt. Entsprechend gibt es auch keine Expositionsgrenzwerte und es existieren bisher auch keine HBM-Richtwerte (HBM-GV) für diesen Stoff. Es liegt aber ein Dossier zur harmonisierten Einstufung nach VO (EG) 12727/2008 (CLP-VO) vor (ECHA, 2011).

Aufgrund dieser lückenhaften Datenlage kamen für die vorliegende Stellungnahme Modellrechnungen zum Einsatz, die teils mit erheblichen Unsicherheiten behaftet sind. Diese werden in den nachfolgenden Abschnitten zusammen mit den verwendeten Methoden und den erzielten Ergebnissen im Detail beschrieben.

Zusammengefasst ergeben sich aus den hier vorgestellten Arbeiten folgende Schlussfolgerungen:

¹ Zu weiteren möglichen Stoffen, als deren Abbauprodukt MnHexP theoretisch entstehen könnte, s. BfR-Mitteilung 04/2024 vom 13.02.2024 unter <https://www.bfr.bund.de/cm/343/mnhexp-hintergrundinformationen-zum-nachweis-des-abbauproduktes-eines-weichmachers-in-urinproben.pdf>.

- Das BfR gelangt aufgrund von Modellrechnungen im Vergleich mit dem strukturell ähnlichen Stoff Di-n-butylphthalat (DnBuP, CAS 84-74-2, EC 201-557-4) insgesamt zu der Einschätzung, dass für **mehr als 95 % der betrachteten Proben die nachgewiesenen Urinwerte keinen Anlass für eine Besorgnis** aus gesundheitlicher Sicht ergeben. In einer sehr geringen Anzahl von Fällen kommt es zu rechnerischen Überschreitungen in einer Größenordnung, wie sie in der jüngeren Vergangenheit (GerES-V-Studie) auch für andere Phthalate berichtet wurde. Zu der Frage, inwiefern in den hier bewerteten Proben weitere Phthalate vorlagen und inwieweit demzufolge mögliche Kombinationswirkungen zu berücksichtigen wären, kann keine Aussage getroffen werden, da dem BfR hierzu keine Daten vorlagen.
- Weiterhin stellt das BfR aufgrund von Modellrechnungen fest, dass **bei Verwendung von Sonnenschutzmitteln, die bis zu 10 % eines mit bis zu 0,3 % DnHexP verunreinigten UV-Filters enthalten, ein hinreichender Sicherheitsabstand besteht** und im Hinblick auf DnHexP somit eine **gesundheitliche Beeinträchtigung unwahrscheinlich** ist. Darüber, ob die am Markt erhältlichen Sonnenschutzmittel, andere Kosmetika oder auch sonstige Verbraucherprodukte einen derart verunreinigten UV-Filter tatsächlich enthalten (und, wenn ja, in welcher Menge/Konzentration) liegen dem BfR derzeit keine belastbaren Informationen vor.
- Unabhängig von diesen Einschätzungen betont das BfR, dass es sich bei DnHexP um einen im Anhang VI der CLP-VO harmonisiert als reproduktionstoxisch eingestuften Stoff handelt, dessen Verwendung in der EU zulassungspflichtig ist. Demzufolge sollten weitere Arbeiten durchgeführt werden, um die Quelle für die gemessenen Befunde zu ermitteln und ggf. abzustellen. Erste Recherchen seitens des BfR haben Studien aus dem europäischen und nicht europäischen Ausland identifiziert, in denen der Nachweis von DnHexP in Hausstaub, Kinderspielzeug und auch Kinderkleidung berichtet wird.

In den nachfolgenden Abschnitten werden die durchgeführten Berechnungen und die erhaltenen Ergebnisse im Detail dargestellt.

3 **Einschätzung der im Urin von Kindern nachgewiesenen MnHexP-Konzentrationen aus gesundheitlicher Sicht**

Für die Einschätzung, ob die in Urinproben nachgewiesenen Konzentrationen von MnHexP ein gesundheitliches Risiko für die Bevölkerung anzeigen, wurde in einem ersten Schritt auf strukturähnliche Stoffe Bezug genommen, für die bereits gesundheitlich abgeleitete Grenzwerte festgelegt wurden (Referenz-DNELs² für vier Phthalate, festgelegt durch den Ausschuss für Risikobeurteilung (RAC) bei der ECHA, bzw. durch die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) festgelegte TDI³-Werte). Diese Herangehensweise wird unter 3.1 näher beschrieben, ausgehend von einer Rückrechnung der im Urin gemessenen Werte auf externe Aufnahmemengen.

Wie unter 3.2 beschrieben wurden zudem die im Urin ermittelten Messwerte als Maß für die interne Exposition dem existierenden HBM-GV für den Vergleichsstoff DnBuP gegenübergestellt.

² DNEL: Derived No-Effect Level nach der REACH-VO, s. auch Abschnitt 3.1.1

³ TDI: Duldbare tägliche Aufnahmemenge (festgelegt durch EFSA im Zusammenhang mit der Bewertung möglicher Risiken durch Chemikalien in Lebensmitteln), d. h. die Menge, die ohne gesundheitliche Beeinträchtigung lebenslang aufgenommen werden kann, s. auch Abschnitt 3.1.2

Darüber hinaus wurden – wie unter 3.4 3.4 dargestellt – Studien herangezogen, die mit DnHexP selbst durchgeführt wurden. Betrachtet wurden dabei diejenigen Studien, die im Dossier (ECHA, 2011) für die harmonisierte Einstufung von DnHexP als reproduktionstoxisch gem. Art. 37 der CLP-VO herangezogen wurden, sowie weitere Studien, die nach Finalisierung des Einstufungsdossiers in der wissenschaftlichen Literatur veröffentlicht wurden.

3.1 Umrechnung der gemessenen Urindaten auf externe orale Aufnahmemengen

Mit einer Seitenkettenlänge von sechs Kohlenstoffatomen fällt DnHexP unter diejenigen Phthalate, die einen für Reproduktionstoxizität kritischen Kettenlängenbereich aufweisen (vier bis sechs C-Atome). Diese Gruppe der Phthalate mit strukturellen und metabolischen Ähnlichkeiten (Fabjan et al., 2006) zeigt ein ähnliches Effektspektrum in männlichen Ratten, das auch als „Phthalatsyndrom“ bezeichnet wird (ECHA, 2016).

Als Bewertungsmaßstab können aus Sicht des BfR daher bestehende, anerkannte und durch europäische wissenschaftliche Gremien abgeleitete Werte für Phthalate vergleichbarer Kettenlänge herangezogen werden.

3.1.1 Referenz-DNELs der ECHA

Der RAC hat für einige Phthalate, die den o. g. kritischen Kettenlängenbereich aufweisen, sogenannte Referenz-DNELs (Derived No-Effect Levels) für die Allgemeinbevölkerung (Kinder und Erwachsene) abgeleitet. Das sind Konzentrationen, unterhalb derer kein Risiko für die menschliche Gesundheit zu erwarten ist (ECHA, 2016). Die niedrigsten DNEL-Werte wurden für DnBuP berechnet, daher werden nachstehend nur DNEL-Werte für diese Substanz berücksichtigt.

Als Grundlage für den DNEL für DnBuP wurde eine Fütterungsstudie zur Entwicklungstoxizität an Ratten ausgewählt (Lee et al., 2004): Ein LOAEL⁴ von 2 mg/kg Körpergewicht (KG) und Tag (d) wurde als Startpunkt für die DNEL-Ableitung identifiziert. Dieser basiert auf der verzögerten Keimzellentwicklung, die in präpubertären Ratten beobachtet wurde, sowie auf Veränderungen der Brustdrüsen in erwachsenen männlichen Ratten, die perinatal einer Dosis von 1,5 - 3 mg/kg KG/d ausgesetzt waren.

- DNEL oral 6,7 µg/kg KG/d (Kinder und Erwachsene)
- DNEL dermal: 70 µg/kg KG/d (Kinder und Erwachsene)
- DNEL inhalativ: 0,02 mg/m³ (Erwachsene und Kinder)

3.1.2 TDI der EFSA

Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) hat im Jahr 2005 dieselbe Studie (Lee et al., 2004) wie der RAC als Basis für die Ableitung der duldbaren täglichen Aufnahmemenge (TDI) von 10 µg/kg KG/d für DnBuP verwendet (EFSA, 2005). Die EFSA hat außerdem im Jahr 2019 (EFSA, 2019) unter Mitwirkung des BfR die gesundheitlichen Wirkungen von fünf Phthalaten neu bewertet, die in Lebensmittelkontaktmaterialien aus Kunststoff verwendet werden können (DnBuP, Benzylbutylphthalat (BBP), Diethylhexylphthalat (DEHP), Di-isononylphthalat (DiNP), Di-isodecylphthalat (DiDP)). Vier dieser Phthalate (DnBuP, BBP, DEHP und DiNP) wurden bei der Bewertung als Gruppe

⁴ Lowest Observed Adverse Effect Level = niedrigste Dosis, bei der in einer Studie ein adverser Effekt beobachtet wurde

betrachtet, weil sie vergleichbare fortpflanzungsgefährdende Effekte zeigen. Daher wurde für diese Phthalatgruppe ein gemeinsamer Summen-TDI festgelegt. Für alle vier Phthalate zusammen beträgt der TDI demnach 50 µg/kg KG/d.

3.1.3 Exposition der Bevölkerung gegenüber Di-n-hexylphthalat

Auf der Grundlage der dem BfR vorliegenden Messwerte des LANUV in Urinproben von 251 bzw. 250 Kindern aus zwei Querschnittsuntersuchungen erfolgte unter Verwendung toxikokinetischer Annahmen eine Rückrechnung von Konzentrationen im Urin auf die hypothetisch hierzu korrespondierende äußerliche orale Aufnahme (in µg/kg KG/d). Die Berechnung wird im Detail im Anhang zu dieser Stellungnahme dargestellt.

Der Höchstwert für die Kohorte 2017/2018 betrug 0,47 µg/kg KG/d, während der Höchstwert für die Kohorte 2020/2021 mit 2,68 µg/kg KG/d fast sechsfach höher lag. Ein Vergleich der 95. Perzentilwerte für beide Kohorten führt zu einem Faktor von 10 zwischen den hoch exponierten Kindern 2017/2018 (0,047 µg/kg KG/d) und denen 2020/2021 (0,507 µg/kg KG/d).

Diese rückgerechneten externen Konzentrationen liegen somit deutlich unter den oben aufgeführten Referenzwerten strukturell ähnlicher Phthalate (EFSA-Summen-TDI 50 µg/kg KG/d; oraler DNEL der ECHA für DnBuP 6,7 µg/kg KG/d).

Es bestehen allerdings Unsicherheiten bezüglich möglicher Unterschiede in der Wirkstärke (Potenz) zwischen den kritischen Phthalaten. Auf der Grundlage vergleichender mechanistischer Untersuchungen zur fötalen Testosteronproduktion für verschiedene Phthalate (Furr et al., 2014) hat das BfR nachfolgend mögliche Potenzunterschiede mitbetrachtet.

Die Unterdrückung der Produktion von fötalem testikulären Testosteron bildet eine Ursache für die antiandrogene Wirkung der Phthalate, die zur Reproduktionstoxizität führt. Aus der Reduktion der fötalen Testosteronproduktion errechnen sich ED50-Werte (Konzentrationen, bei denen die fötale Testosteronproduktion um 50 % reduziert ist) von

- 59,21 mg/kg KG/d (Harlan-Sprague-Dawley Ratten) für DnHexP und
- 157,9 mg/kg KG/d (Harlan-Sprague-Dawley Ratten) bzw. 337,1 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag (Charles-River-Sprague-Dawley Ratten) für DnBuP.

Demzufolge könnte DnHexP für diesen Endpunkt 2,7 - 5,7-fach potenter sein als DnBuP (Furr et al., 2014). In diesem Fall wären EFSA-TDI wie auch ECHA-DNEL im Rahmen einer „Worst Case“-Abschätzung durch den Faktor 5,7 zu dividieren ($EFSA\ TDI/5,7 = 8,77\ \mu g/kg\ KG/d$; $ECHA\ DNEL/5,7 = 1,18\ \mu g/kg\ KG/d$), wodurch **einzelne maximal belastete Kinder 2020/2021 ausgehend vom DNEL der ECHA (aber nicht bezogen auf den TDI der EFSA) rechnerisch im Risiko lägen. Das 95. Perzentil der 2020/2021 genommenen Proben läge deutlich unter beiden Referenzwerten.**

Aus Sicht des BfR könnte die Annahme einer fünffach höheren Potenz von DnHexP im Vergleich zu DnBuP aber eine Überschätzung darstellen. Sie beruht auf einem intermediären Ereignis (Testosteronsynthese *ex vivo*) und nicht auf einem per se adversen Effekt *in vivo*. Hervorzuheben ist außerdem, dass in der dem DNEL zugrundeliegenden Studie die Exposition im kritischen Zeitfenster während der Entwicklung im Mutterleib erfolgte. Insofern ist unklar, ob die beschriebene Wirkung bei derselben Dosierung auch bei den in

der LANUV-Untersuchung betrachteten Kindern, und dort auch mit demselben Potenzunterschied zwischen DnHexP und DnBuP, zu beobachten gewesen wäre.

3.2 Vergleich der Urinwerte mit HBM-GV

Für DnHexP wurde noch kein Referenzwert für das Human-Biomonitoring (HBM-GV) auf Grundlage eines etablierten Toxizitätsreferenzwertes (z. B. DNEL, TDI) abgeleitet. Für die fünf Phthalate DEHP, DnBuP, Di-isobutylphthalat (DiBP), BBP und Di-2-propylheptylphthalat (DPHP) wurden dagegen im Rahmen der Europäischen Human-Biomonitoring-Initiative (HBM4EU) HBM-GVs publiziert (Lange et al., 2021). Die Ausgangsverbindung DnBuP und der Biomarker Mono-n-butylphthalat (MnBuP) ergaben dabei die niedrigsten HBM-GVs für die Allgemeinbevölkerung: 120 µg/L für Kinder (6 - 13 Jahre) und 190 µg/L für Erwachsene.

Mit der obigen Annahme, DnHexP wäre für den Endpunkt Reduktion der fötalen Testosteronproduktion bis zu 5,7fach potenter als DnBuP, kann der **theoretische HBM-GV für DnHexP/MnHexP** durch Division des HBM-GV für DnBuP/MnBuP (120 µg/L für Kinder und 190 µg/L für Erwachsene) durch die entsprechenden Faktoren abgeschätzt werden und beträgt **für Kinder 21 – 44 µg/L** und **für Erwachsene 33 – 70 µg/L**.

Erneut wird auf die mit der Annahme einer mehr als fünffach höheren Wirkstärke verbundenen Unsicherheiten hingewiesen.

In der Nachuntersuchung des LANUV zum Vorkommen von MnHexP im Urin von Kitakindern in Nordrhein-Westfalen für die Querschnitte 2017/2018 und 2020/2021 (LANUV, 2024) wurden die folgenden Urinwerte nachgewiesen:

- Die **mittleren MnHexP-Werte** lagen 2017/2018 bei 0,28 µg/L und 2020/2021 bei 2,09 µg/L und damit **deutlich unterhalb der Untergrenze** des theoretischen HBM-GV (21 µg/L).
- Das **95. Perzentil** lag bei 0,81 µg/L (2017/2018) bzw. 8,73 µg/L (2020/2021) und damit ebenfalls deutlich unterhalb des HBM-GV.
- Die Maximalwerte für MnHexP lagen bei 8,13 µg/L (2017/2018) bzw. 46,18 µg/L (2020/2021). **Damit überschritt der Maximalwert für 2020/2021 leicht die Obergrenze des geschätzten HBM-GV-Bereiches für Kinder (44 µg/L).**

3.3 Messwerte in Urinproben von Erwachsenen aus der GerES-VI-Studie

Eine cursorische Prüfung der durch das UBA mitgeteilten Messwerte an Erwachsenen im Rahmen der aktuell laufenden GerES-VI-Studie durch das BfR **ergab nur eine einzige Überschreitung der Untergrenze des geschätzten HBM-GV-Bereiches für Erwachsene.**

3.4 Beurteilung aufgrund bekannter Studien für DnHexP

Für das Einstufungsdossier für DnHexP (ECHA, 2011) wurden mehrere Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe herangezogen, die mit DnHexP durchgeführt worden waren:

- Subakute (21-Tage-)Studie an Wistar-Ratten, vergleichbar OECD Test Guideline (TG) 407 (Mann et al., 1985);
- Subakute (21-Tage-)Studie an Wistar-Ratten, vergleichbar OECD TG 407 (Hinton et al., 1986);

- Studie zur Reproduktionstoxizität nach RACB⁵-Protokoll an CD-1 Mäusen (Lamb et al., 1987);
- Vier-Tage-Studie an Sprague-Dawley-Ratten (Foster et al., 1980);
- Chernov-Kavlock-Screening-Assay an CD-1 Mäusen (Hardin et al., 1987);
- Entwicklungstoxizitätsstudie an Sprague-Dawley-Ratten nach OECD TG 414 (Saillenfait et al., 2009a);
- Entwicklungstoxizitätsstudie an Sprague-Dawley-Ratten mit Abweichungen von OECD TG 414 (Saillenfait et al., 2009b).

Aus diesen Studien ließe sich als Startpunkt für eine Risikobewertung (Point of Departure, PoD) ein No-Adverse-Effect Level⁶ (NOAEL) von 50 mg/kg KG/d ableiten, der sich auf folgende Endpunkte stützt: verringerter Anogenitalabstand (AGD), Hypospadie und unterentwickelte, nicht herabgestiegene Hoden aus der Studie nach OECD TG 414 von Saillenfait et al. (2009b). Dieser Startpunkt liegt 25fach höher als der Startpunkt, den der RAC zur Ableitung einer Referenz-DNELs für Di-n-butylphthalat herangezogen hat.

Um weitere, aktuellere Studien zu erfassen, die mit Di-n-hexylphthalat durchgeführt wurden, wurde eine kursorische Literaturrecherche durchgeführt. Auf Grundlage einer Analyse der dadurch erhaltenen Studien ließen sich PoDs im Bereich von 5 (NOEL) bis 50 (NOAEL) mg/kg KG/d identifizieren. Zu betonen ist hier, dass die identifizierten Studien größtenteils nicht nach Guter Laborpraxis (GLP) oder einer OECD-Prüfrichtlinie durchgeführt wurden, also mit zusätzlichen Unsicherheiten assoziiert sein können.

Im Einzelnen wurden die folgenden weiteren potenziellen PoDs für DnHexP identifiziert:

- **LOAEL: 10 mg/kg KG/d** (Sprague-Dawley-Ratten; Exposition während der Pubertät (Ye et al., 2020)).

Dieser LOAEL beruht auf einer erhöhten Anzahl von Leydig-Zellen (Cyp11a1-positiv) nach Exposition während der Pubertät.

- **LOAEL: 20 mg/kg KG/d** (Wistar-Ratten; pränatale Exposition an Trächtigkeitstagen 6 - 19 (Ahabab and Barlas, 2013; Ahabab and Barlas, 2015; Ahabab et al., 2017; Ahabab et al., 2014; Aydemir et al., 2023; Barlas et al., 2020; Göktekin and Barlas, 2017)).

Dieser LOAEL beruht u. a. auf erniedrigtem AGD, erniedrigtem Gewicht der männlichen Reproduktionsorgane und histopathologischen Befunden in Hoden, Prostata, Epididymis und einer erhöhten Zahl abnormaler Spermien. Weitere Befunde betreffen klinische Serumparameter, Hämatologie und Schilddrüsenhistologie.

Alle Publikationen gehen vermutlich auf dasselbe Experiment zurück. Die Berücksichtigung der Würfe in der Statistik unklar. Häufig war keine Dosis-Wirkungs-Beziehung erkennbar oder diese war nicht-monoton.

- **NOAEL: 50 mg/kg KG/d** (Pränatale Exposition an Trächtigkeitstagen 12 - 21 (Saillenfait et al., 2009b; Saillenfait et al., 2013)).

Dieser NOAEL beruht auf Hypospadie, Kryptorchismus, unterentwickelten Hoden und reduziertem AGD in männlichen Ratten.

⁵ Reproductive Assessment by Continuous Breeding

⁶ Höchste Dosis, bei der im Experiment kein adverser Effekt beobachtet wurde

- **NOEL⁷: 5 mg/kg KG und Tag.**

Dieser NOEL beruht auf reduzierter Testosteronproduktion *ex vivo*. Potenzabschätzung gegenüber DEHP möglich (Saillenfait et al., 2009; Saillenfait et al., 2013)

Der konservativste Ansatz wäre hier, von einem LOAEL von 10 mg/kg KG und Tag bzw. einem NOEL von 5 mg/kg KG und Tag auszugehen. Diese Startpunkte liegen höher als der Startpunkt, der dem ECHA-Referenz-DNEL für DnBuP zugrunde liegt.

Für eine vertiefte Bewertung müssten die Studien im Einzelfall genauer betrachtet und Unsicherheiten und zu verwendende Sicherheitsfaktoren diskutiert werden.

4 Abschätzung der gesundheitlichen Relevanz einer hypothetischen Kontamination eines UV-Filters in Sonnenschutzmitteln mit Di-n-hexylphthalat (DnHexP)

Das BfR hat ferner eine Sicherheitsbewertung für den hypothetischen Fall durchgeführt, dass Verbraucherinnen und Verbraucher ein Sonnenschutzmittel verwenden könnten, in dem 10 % eines UV-Filters⁸ mit einer Verunreinigung von 0,3 % DnHexP enthalten wären. Vom wissenschaftlichen Ausschuss für Verbrauchersicherheit der EU-Kommission (SCCS) bewertete und für sicher befundene UV-Filter stehen auf einer Positivliste in Anhang VI der Europäischen Kosmetikverordnung. Dagegen ist die Substanz DnHexP selbst als Inhaltsstoff in kosmetischen Mitteln verboten.

Sicherheitsbewertungen für kosmetische Mittel werden nach den Notes of Guidance (NoG) des SCCS erstellt (SCCS, 2023). Die darin festgelegten Kriterien wurden hier angewendet. Dabei wird ein Sicherheitsabstand (Margin of Safety, MoS) ermittelt, der sowohl interspezies- als auch intraspezies-Unterschiede berücksichtigt.

4.1 Point of Departure (PoD)

Aus tierexperimentellen Daten ist bekannt, dass Phthalate mittlerer Kettenlänge das männliche Reproduktionssystem schädigen können. Vor diesem Hintergrund wurde im Rahmen einer dokumentierten Literaturrecherche eine Studie von Saillenfait et al. (2013) identifiziert. In dieser Studie wurde DnHexP in steigenden Konzentrationen per Schlundsonde an Ratten verabreicht. Als toxikologische Endpunkte wurden die fötale Testosteronsynthese sowie die Expression von Genen für den Cholesteroltransport und die Steroidogenese (SR-B1, StAR, P450scc, 3bHSD and P450c17) in Hoden definiert. Auf Basis dieser Studie konnte ein NO(A)EL von 5 mg/kg KG/d abgeleitet werden, der im Folgenden als systemischer Point of Departure (PoD_{sys}) für die Risikobewertung verwendet wird. Da Phthalate aus dem Gastrointestinaltrakt schnell und vollständig absorbiert werden (NTP-CERHR, 2005), entspricht die externe Exposition der inneren Exposition.

Multipliziert man den NOEL mit dem Standardwert für das Personengewicht von 60 kg aus den NoG, so ergibt sich ein Wert von 300 mg/d für die orale Aufnahme von DnHexP.

⁷ No Observed Effect Level = Dosis, bei der im Experiment keine testsubstanzbedingten Effekte beobachtet wurden (also weder adverse, noch nicht adverse Effekte)

⁸ Ein Gehalt von 10 % stellt eine typische Maximalkonzentration für einen in Anhang VI der Kosmetik-VO gelisteten organischen UV-Filter dar.

4.2 Systemische Expositionsdosis (SED)

Aus einer Studie mit ¹⁴C-markiertem DnHexP (157 µmol/kg KG, unter Okklusion) an Ratten konnte eine kumulative dermale Aufnahme von 18 % der dermal verabreichten Dosis über sieben Tage abgeleitet werden (Elsisi et al., 1989). Rattenhaut ist ungefähr vierfach permeabler als humane Haut; für die dermale Absorption von DnHexP wurde daher ein Wert von 5 % angenommen, der auch im Bereich der vom SCCP (dem Vorgängergremium des SCCS) bewerteten Phthalate liegt (SCCP, 2007).

Unter der Annahme einer Konzentration von 10 % eines UV-Filters in Sonnenschutzmitteln, der seinerseits mit 0,3 % DnHexP⁹ verunreinigt wäre, ergibt sich daraus eine maximale externe Exposition gegenüber 0,03 % DnHexP im Sonnenschutzmittel. Bei einer dermalen Aufnahme von 5 % lässt sich daraus eine interne Exposition von 0,0015 % abschätzen.

Die Auftragsmenge für Sonnenschutzmittel beträgt laut NoG 18 g/d. Dabei ist die Saisonalität bereits berücksichtigt. Aus den beschriebenen Parametern lässt sich analog zur Vorgehensweise in der Phthalat-Stellungnahme des SCCP (2007) folgende Systemische Expositionsdosis (SED) abschätzen:

$$\text{– SED} = 18\,000 \text{ mg/Tag} \times 0,0015 \text{ \%}/100 \text{ \%} = \mathbf{0,27 \text{ mg/d}}$$

4.3 Berechnung des Margin of Safety (MoS)

Der MoS lässt sich über den Quotienten aus PoD_{sys} und SED abschätzen:

$$\text{– MoS} = \text{PoD}_{\text{sys}}/\text{SED} = 300 \text{ mg}/0,27 \text{ mg} = \mathbf{1111}$$

Bei einem MoS von 100 und darüber ist laut SCCS **keine gesundheitliche Beeinträchtigung zu erwarten**. Danach würde eine Sonnencreme, die 10 % des mit 0,3 % DnHexP verunreinigten UV-Filters enthielte, **kein gesundheitliches Risiko für Verbraucherinnen und Verbraucher** darstellen.

4.4 Unsicherheiten der Bewertung

Die dermale Aufnahme von 5 % stellt wahrscheinlich eine Überschätzung dar. Laut der Studie von Elsi et al. (1989) wurden bei den Ratten weniger als 6 % der DnHexP-Dosis innerhalb der ersten zwei Tage nach Beginn der dermalen Verabreichung mit dem Urin ausgeschieden; dies legt nahe, dass die dermale Aufnahme langsam erfolgt. Da Phthalate zugleich eine schnelle Ausscheidungskinetik besitzen, ist die dermale Aufnahme beim Menschen eher im Bereich von 1,5 % anzunehmen.

Eine etwaige Kontamination mit DnHexP ist nicht unmittelbar auf der Haut vorhanden, sondern liegt in einer Matrix vor, die die Aufnahme behindern könnte. Dies legt nahe, dass die tatsächliche dermale Aufnahme von DnHexP niedriger ist als oben angenommen.

Theoretisch könnte der gleiche UV-Filter in mehreren kosmetischen Mitteln Anwendung finden. Für eine kumulative Exposition über alle Kosmetika außer Sonnenschutzmittel nimmt der SCCS eine externe Exposition von 17,79 g/d an. Addiert man 18 g/d für

⁹ Dies ist als Obergrenze einer möglichen Verunreinigung anzusehen, da oberhalb von 0,3 % der UV-Filter selbst als reproduktionstoxisch eingestuft werden müsste.

Sonnenschutzmittel hinzu, so würde sich der MoS etwa halbieren, läge aber immer noch bei ca. 550.

Für Phthalate wird eine additive Wirkung diskutiert. Die hier durchgeführte Sicherheitsbewertung bezieht sich nur auf DnHexP in kosmetischen Mitteln. Eine Hintergrundbelastung mit anderen Phthalaten oder aus anderen Quellen wurde nicht berücksichtigt. In der Sicherheitsbewertung, die vor der Bereitstellung eines kosmetischen Mittels auf dem Markt sowohl für Inhaltsstoffe als auch für das Produkt durchgeführt werden muss, müssen im Übrigen auch relevante Verunreinigungen adressiert werden.

5 DnHexP-Funde im Hausstaub

Im Zuge der vorliegenden Arbeiten wurde durch das BfR eine erste Literaturrecherche durchgeführt, um Hinweise auf die mögliche Herkunft des Stoffes zu erhalten. Dazu wurden gängige Literaturdatenbanken (Scopus, PubMed, Web of Science, Embase) nach einer Kombination der folgenden Stichworte durchsucht: „phthalate“; „hexyl“; „house dust“; „children“; „exposure“; „ab 2016“. In einem zweiten Durchgang wurden die gleichen Datenbanken ohne die Einschränkung „house dust“ nach den möglichen Ausgangsstoffen (inkl. Synonymen) für MnHexP durchsucht. Diese waren: „dihexyl phthalate“; „hexyl isotridecyl phthalate“; „hexyl isooctyl phthalate“; „hexyl octyl phthalate“ und „hexyl isodecyl phthalate“.

Im Ergebnis konnten lediglich für DnHexP im Zusammenhang mit der vorliegenden Stellungnahme relevante Literaturstellen identifiziert werden:

- Messungen in Hausstaub in 60 Haushalten in Slowenien 2015 (Demirtepe et al., 2021). Der Stoff wurde in 95 % der Messungen gefunden;
- Messungen in Kinderspielzeug in der Türkei 2020 (Akkbik et al., 2020). 30 PVC-Spielzeuge wurden getestet, DnHexP war in 90 % der Proben enthalten;
- Hausstaubmessungen in der Türkei 2019 (Başaran et al., 2020);
- Messungen in Urinproben von siebenjährigen Kindern aus Dänemark im Zeitraum 2010 – 2013 (Vilmand et al., 2023);
- Messungen in Kinderkleidung aus asiatischen Ländern 2020 (Tang et al., 2020).

Weitere Messwerte für Hausstaub liegen für Asien, die USA und den mittleren Osten vor (Al Qasmi et al., 2019; Ali et al., 2023; Dodson et al., 2015; Guo & Kannan, 2011; Kubwabo et al., 2013).

Die aktuellen Funde von DnHexP in Hausstaub in Europa geben einen Hinweis darauf, dass der Stoff in Produkten vorkommen könnte, die in diesen Haushalten genutzt wurden. Eine Anreicherung im Hausstaub kann beispielweise durch Abrieb von Erzeugnissen wie Textilien und Kinderspielzeug verursacht werden. Die genaue Ursache für das Vorkommen des Stoffes im Hausstaub/urin konnte mit der Recherche aber nicht geklärt werden. Ein zukünftiges Produktmonitoring von DnHexP und den anderen Ausgangssubstanzen von MnHexP könnte bei der Klärung der Ursachenfrage helfen.

Anhang: Expositionsrekonstruktion unter Verwendung der HBM-Daten des LANUV

A.1 Zusammenfassung

Das BfR hat eine Rückwärts-Dosimetrie-Methode als Ansatz zur Expositionsrekonstruktion verwendet, um die Bewertung eines möglichen gesundheitlichen Risikos im Zusammenhang mit dem Vorkommen von MnHexP im Urin von Kindern zu unterstützen. Die Grundlage hierfür bildeten Messwerte des LANUV zur Konzentration von MnHexP im Urin von 251 zwei- bis sechsjährigen Kitakindern in der Querschnittsuntersuchung 2017/2018 sowie von 250 Kitakindern in der Querschnittsuntersuchung 2020/2021. Für die hieraus geschätzten durchschnittlichen täglichen Aufnahmeraten lagen die Medianwerte bei 0,006 µg/kg KG/d (Querschnitt 2017/2018) bzw. 0,032 µg/kg KG/d (Querschnitt 2020/2021). Für das 95. Perzentil als Metrik für hochexponierte Kinder wurden Werte von 0,047 µg/kg KG/d (Querschnitt 2017/2018) und 0,507 µg/kg KG/d (Querschnitt 2020/2021) geschätzt. Die Höchstwerte lagen bei 0,47 (2017/2018) bzw. 2,68 µg/kg KG/d (2020/2021).

A.2 Einleitung

In der Querschnittsuntersuchung 2017/2018 wurden insgesamt 251 Kinder aus 22 Kitas untersucht (LANUV, 2021). In der Querschnittsuntersuchung 2020/2021 wurden insgesamt 250 Kinder aus 17 Kitas untersucht. Die Urinproben wurden als Spoturin¹⁰ und Morgenurin¹¹ gesammelt. Für die Untersuchungen wurde – sofern vorhanden – der Morgenurin verwendet, ansonsten der Spoturin.

MnHexP kann im menschlichen Körper als Primärmetabolit aus DnHexP entstehen. Aus MnHexP können durch weitere Stoffwechselschritte Sekundärmetaboliten wie 5-Hydroxymono-*n*-hexylphthalat (5OH-MnHexP) und 5-Carboxymono-*n*-pentylphthalat (MnPeP) gebildet werden (Abb. 1).

MnHexP, 5OH-MnHexP und MnPeP wurden im Rahmen der Europäischen Human-Biomonitoring-Initiative (HBM4EU) als Biomarker für eine Exposition gegenüber DnHexP vorgeschlagen (HBM4EU, 2022).

¹⁰ Spoturin = zu einem beliebigen Zeitpunkt gewonnene Urinprobe

¹¹ Morgenurin = der erste am Morgen gelassene Urin

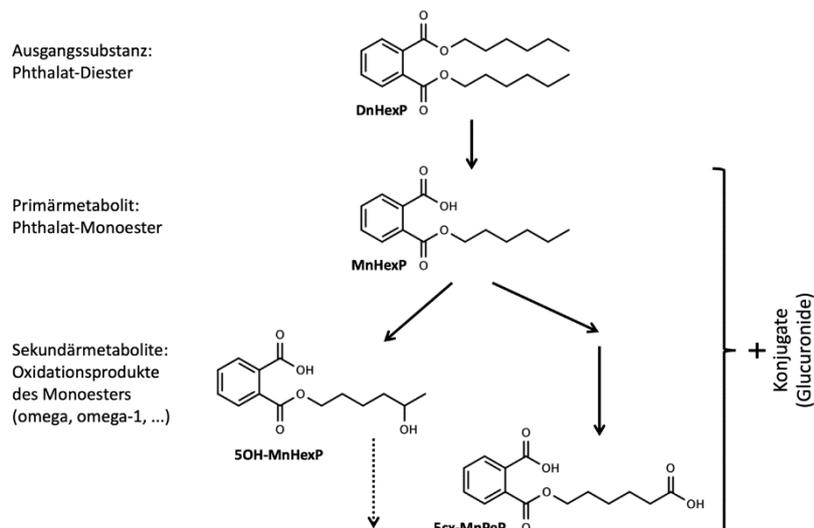


Abb. 1: Allgemeines Schema zum Metabolismus von Phthalaten am Beispiel von Di-*n*-hexylphthalat (DnHexP) (modifiziert nach UBA, 2011). MnHexP: Mono-*n*-hexylphthalat, 5OH-MnHexP: 5-Hydroxy-mono-*n*-hexylphthalat, 5cx-MnPeP: 5-Carboxy-mono-*n*-pentylphthalat.

Der Anteil der Kinder mit bestimmbareren MnHexP-Konzentrationen im Urin erhöhte sich von 26 % (66 von 251 Kinder) im Querschnitt 2017/2018 auf 61 % (152 von 205 Kinder) im Querschnitt 2020/2021 (LANUV, 2024).

Anhand der HBM-Daten wurde die Exposition gegenüber DnHexP rekonstruiert. Zu diesem Zweck wurde ein Rückwärts-Dosimetrie-Ansatz angewandt, der darin besteht, die tägliche Aufnahmerate abzuschätzen, die zu den beobachteten Biomarker-Konzentrationen geführt haben könnte. Konkret wurden die nachstehende Gleichung (1) verwendet, die auch in anderen Studien zur Schätzung der täglichen Aufnahme herangezogen wurden (Koch et al., 2007; Frederiksen et al., 2011):

$$DI = C_U^m \times Q_U \times \left(\frac{MW^p}{MW^m \times f_{UE}} \right) \quad (1)$$

DI entspricht der täglichen Aufnahme (in µg/kg KG/d). C_U^m (µg/L) steht für die volumenbasierte MnHexP-Konzentrationen. Der Parameter Q_U beschreibt die altersabhängige Urinflussrate (L/kg KG/d), die auf das Körpergewicht der Kinder normiert sind.

Für diese Expositionsrekonstruktion wurde eine durchschnittliche Urinflussrate (Q_U) von 0,03 L/kg KG/d angenommen, die von Aylward et al. (2015) als Referenzwert für Kinder dieser Altersspanne angesehen wurden. Der Referenzwert für die Urinflussrate wurde u. a. von Lange et al. (2021) für die Ableitung von HBM-Richtwerten (HBM-GV) für ausgewählte Phthalate verwendet. Die Parameter MW^p (334,45 g/mol) und MW^m (250,29 g/mol) stellen die Molekulargewichte der Ausgangssubstanz (DnHexP) und des Primärmetaboliten (MnHexP) dar. Der Parameter f_{UE} bezieht sich auf den Anteil der Urinausscheidung von MnHexP, der eine toxikokinetische Relevanz besitzt, da er den Anteil der aufgenommenen Stoffmenge der Ausgangssubstanz (DnHexP) beschreibt, der in Form von MnHexP ausgeschieden wird. Für f_{UE} wurde ein Wert von 0,69 berücksichtigt, der von Anderson et al. (2001) für den Monoester-Metaboliten von Di-*n*-butylphthalat (DnBuP) berechnet und

u. a. von Koch et al. (2007) im Rahmen einer Expositionsrekonstruktion für Diethylphthalat (DEP) verwendet wurde.

A.3 Ergebnisse

Die tägliche Aufnahme von DnHexP ($\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{d}$) wurde anhand der MnHexP-Konzentrationen abgeschätzt. Deskriptive Statistiken, d. h. der Mittelwert, die Standardabweichung, das 50., 75. und 95. Perzentil (P50, P75, P95) und das Maximum der sich ergebenden täglichen Aufnahmemengen sind in Tab. 1 dargestellt.

Tab. 1: Geschätzte tägliche Aufnahme ($\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{d}$) von DnHexP, berechnet anhand volumenbasierter Urinkonzentrationen von MnHexP

Querschnitt	Mittelwert	P50 (Median)	P75	P95	Max
2017/2018	0,016	0,006	0,012	0,047	0,47
2020/2021	0,121	0,032	0,112	0,507	2,68

Die maximale tägliche Aufnahme für die Kohorte 2017/2018 betrug demnach $0,47 \mu\text{g}/\text{kg KG}$ und Tag, während die maximale Aufnahme für die Kohorte 2020/2021 mit $2,68 \mu\text{g}/\text{kg KG}$ und Tag fast sechsmal höher lag.

Betrachtet man das P95, so liegt ein Faktor von ca. 10 zwischen hoch exponierten Kindern ($0,047$ gegenüber $0,507 \mu\text{g}/\text{kg KG}$ und Tag) in 2017/2018 und in 2020/2021.

A.4 Unsicherheiten

Die in der vorliegenden Analyse geschätzten statistischen Parameterwerte unterliegen dem Einfluss von biologischer Variabilität und sind mit Unsicherheiten behaftet. Diese Faktoren können die Ergebnisse der vorliegenden Analyse (d. h. die individuellen täglichen Aufnahmeraten von DnHexP) und die resultierenden Schlussfolgerungen in Richtung einer Unter- bzw. Überschätzung der Exposition beeinflussen. Im Folgenden werden diese Unsicherheiten bzw. die Variabilität für jeden Parameter beschrieben.

Q_U : Definitionsgemäß ist die Urinflussrate, die die auf das Körpergewicht normierte volumenbezogene Urinproduktion beschreibt, stark von individualspezifischen Merkmalen abhängig. Daher können die Werte dieses Parameters stark schwanken. Diese Schwankungen werden bedingt sowohl durch die interindividuelle Variabilität (da Körpergewicht und Urinproduktion von Kind zu Kind variieren), als auch durch die intraindividuelle Variabilität, da die Urinproduktion bei ein und derselben Person im Laufe des Tages und von Tag zu Tag stark schwanken kann.

f_{UE} : Der Urinausscheidungskoeffizient ist von zentraler Bedeutung für die Schätzung der täglichen Aufnahme, da er eine toxikokinetische Relevanz hat. Wie bereits erläutert, wurde bei den durchgeführten Berechnungen aufgrund der ähnlichen Molekularstruktur von DnHexP und DnBuP (beides Phthalate mit linearen Seitenketten) ein Wert von 0,69 berücksichtigt, der für den Monoester-Metaboliten von DnBuP ermittelt wurde. Diese Annahme könnte folglich zu Unsicherheiten führen. Der Datenmangel der

Urinausscheidungskoeffizienten, die für die sekundären oxidierten Metaboliten von DnHexP (5OH-MnHexP, 5cx-MnPEP) spezifisch sind, stellt eine zusätzliche Unsicherheitsquelle dar, da diese Biomarker nicht in die Rekonstruktion der Exposition der Ausgangsverbindung integriert werden konnten. Die Unsicherheit durch Nichtberücksichtigung der beiden Sekundärmetaboliten für die Expositionsrekonstruktion wird als gering eingeschätzt.

C_U^m : Bei der Quantifizierung dieses Parameters kann es zu Messunsicherheiten kommen. Bei der vorliegenden Analyse wurde jedoch davon ausgegangen, dass diese Fehler einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Schätzungen der täglichen Aufnahme von DnHexP besitzen.

Weitere Informationen auf der BfR-Website zum Phthalate:

Fragen und Antworten zu Phthalat-Weichmachern

https://www.bfr.bund.de/de/fragen_und_antworten_zu_phthalat_weichmachern-186796.html

BfR-Mitteilung 04/2024 vom 13. Februar 2024 „MnHexP:

Hintergrundinformationen zum Nachweis des Abbauproduktes eines Weichmachers in Urinproben“

<https://www.bfr.bund.de/cm/343/mnhexp-hintergrundinformationen-zum-nachweis-des-abbauproduktes-eines-weichmachers-in-urinproben.pdf>

6 Referenzen

Ahbab M.A. and Barlas N. (2013): Developmental effects of prenatal di-n-hexyl phthalate and dicyclohexyl phthalate exposure on reproductive tract of male rats: Postnatal outcomes. Food Chem Toxicol 51, 123-136. DOI: 10.1016/j.fct.2012.09.010

Ahbab M.A. and Barlas N. (2015): Influence of in utero di-n-hexyl phthalate and dicyclohexyl phthalate on fetal testicular development in rats. Toxicol Lett 233 (2), 125-137. DOI: 10.1016/j.toxlet.2015.01.015

Ahbab M.A., Güven C., Koçkaya E.A. and Barlas N. (2017): Comparative developmental toxicity evaluation of di- n-hexyl phthalate and dicyclohexyl phthalate in rats. Toxicol Ind Health 33 (9), 696-716. DOI: 10.1177/0748233717711868

Ahbab M.A., Ündeğer Ü., Barlas N. and Başaran N. (2014): In utero exposure to dicyclohexyl and di-n-hexyl phthalate possess genotoxic effects on testicular cells of male rats after birth in the comet and TUNEL assays. Hum Exp Toxicol 33 (3), 230-239. DOI: 10.1177/0960327113494903

Akkbik M., Turksoy V.A. and Koçoğlu S. (2020): Simultaneous quantitative detection of 10 phthalates in PVC children's toys by HPLC-PDA. *Toxicology Mechanisms and Methods* 30 (1), 33-38. DOI: 10.1080/15376516.2019.1650145

Al Qasbi N.N., Al-Thaiban H. and Helaleh M.I.H. (2019): Indoor phthalates from household dust in Qatar: implications for non-dietary human exposure. *Environmental Science and Pollution Research* 26 (1), 421-430. DOI: 10.1007/s11356-018-3604-8

Ali N., Rashid M.I., Alhakamy N.A., Alamri S.H. and Eqani S.A.M.A.S. (2023): Profiling of phthalates, brominated, and organophosphate flame retardants in COVID-19 lockdown house dust; implication on the human health. *Science of the Total Environment* 856. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2022.158779

Anderson W.A., Castle L., Scotter M.J., Massey R.C. and Springall C., 2001. A biomarker approach to measuring human dietary exposure to certain phthalate diesters. *Food Addit Contam* **18**, 1068-1074.

Aydemir D., Aydogan-Ahbab M., Barlas N. and Ulusu N.N. (2023): Effects of the in-utero dicyclohexyl phthalate and di-n-hexyl phthalate administration on the oxidative stress-induced histopathological changes in the rat liver tissue correlated with serum biochemistry and hematological parameters. *Front Endocrinol (Lausanne)* 14, 1128202. DOI: 10.3389/fendo.2023.1128202

Aylward L.L., Hays S.M., Vezina A., Deveau M., St-Amand A. and Nong A., 2015. Biomonitoring Equivalents for interpretation of urinary fluoride. *Regul Toxicol Pharmacol* **72**, 158-167.

Barlas N., Göktekin E. and Karabulut G. (2020): Influence of in utero di-n-hexyl phthalate and di-cyclohexyl phthalate exposure on the endocrine glands and T3, T4, and TSH hormone levels of male and female rats: Postnatal outcomes. *Toxicol Ind Health* 36 (6), 399-416. DOI: 10.1177/0748233720931698

Başaran B., Soyly G.N. and Yılmaz Civan M. (2020): Concentration of phthalate esters in indoor and outdoor dust in Kocaeli, Turkey: implications for human exposure and risk. *Environmental Science and Pollution Research* 27 (2), 1808-1824. DOI: 10.1007/s11356-019-06815-2

CERHR (2003): NTP-CERHR Monograph on the potential human reproductive and developmental effects of di-n-hexyl phthalate (DnHP). NIH Publication No. 03-4489. Research Triangle Park, National Toxicology Program-Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction, U.S. Department of Health and Human Services. https://ntp.niehs.nih.gov/sites/default/files/ntp/ohat/phthalates/dnhp/dnhp_monograph_final.pdf

Demirtepe H., Melymuk L., Codling G., Murínová Ľ.P., Richterová D., Rašplová V., Trnovec T. and Klánová J. (2021): Targeted and suspect screening of plasticizers in house dust to assess cumulative human exposure risk. *Science of the Total Environment* 781. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.146667

Dodson R.E., Camann D.E., Morello-Frosch R., Brody J.G. and Rudel R.A. (2015): Semivolatile organic compounds in homes: strategies for efficient and systematic exposure measurement based on empirical and theoretical factors. DOI: 10.1021/es502988r

ECHA (2011): Committee for Risk Assessment (RAC): Annex 1 Background document to the opinion proposing harmonised classification and labelling at community level of di-n-hexyl phthalate (DnHP). ECHA/RAC/CLH-O-0000001541-83-03/A1.

<https://echa.europa.eu/documents/10162/79437c82-d08e-bf60-38e8-d5acd42ca764>

ECHA (2016): Annex IV restriction report - proposal for restriction on four phthalates (DEHP, BBP, DBP, DIBP). <https://echa.europa.eu/documents/10162/2700f4f2-579a-1fbe-2c23-311706a3e958>

EFSA (2005): Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) related to Bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) for use in food contact materials. EFSA Journal 3 (9), 243. DOI: 10.2903/j.efsa.2005.243

EFSA (2019): Panel on Food Contact Materials, Enzymes Processing Aids; Update of the risk assessment of di-butylphthalate (DBP), butyl-benzyl-phthalate (BBP), bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP), di-isononylphthalate (DINP) and di-isodecylphthalate (DIDP) for use in food contact materials. EFSA Journal 17 (12), e05838. DOI: 10.2903/j.efsa.2019.5838

Elsisi A.E., Carter D.E. and Sipes I.G. (1989): Dermal absorption of phthalate diesters in rats. *Fundam Appl Toxicol.* 12(1):70-7. DOI: 10.1016/0272-0590(89)90063-8

Fabjan E., Hulzebos E., Mennes W. and Piersma A.H. (2006): A category approach for reproductive effects of phthalates. *Crit Rev Toxicol* 36 (9), 695-726. DOI: 10.1080/10408440600894914

Frederiksen, H., Aksglaede L., Sorensen K., Skakkebaek N.E., Juul A. and Andersson A.M. (2011): Urinary excretion of phthalate metabolites in 129 healthy Danish children and adolescents: estimation of daily phthalate intake. *Environ Res* **111**, 656-663. DOI: 10.1016/j.envres.2011.03.005

Foster P.M., Thomas L.V., Cook M.W. and Gangolli S.D. (1980): Study of the testicular effects and changes in zinc excretion produced by some n-alkyl phthalates in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 54 (3), 392-398. DOI: 10.1016/0041-008x(80)90165-9

Furr J.R., Lambright C.S., Wilson V.S., Foster P.M. and Gray L.E., Jr. (2014): A short-term in vivo screen using fetal testosterone production, a key event in the phthalate adverse outcome pathway, to predict disruption of sexual differentiation. *Toxicol Sci* 140 (2), 403-424. DOI: 10.1093/toxsci/kfu081

Göktekin E. and Barlas N. (2017): Biochemical and histopathological effects of in utero di-n-hexyl phthalate and di-cyclohexyl phthalate exposure on the thyroid gland and T3, T4, TSH hormone levels of male rats: at adulthood. *Erciyes Med J* 39 (4), 176-182. DOI: 10.5152/etd.2017.17069

Guo Y. and Kannan K. (2011): Comparative assessment of human exposure to phthalate esters from house dust in China and the United States. DOI: 10.1021/es2002106

Hardin B.D., Schuler R.L., Burg J.R., Booth G.M., Hazelden K.P., MacKenzie K.M., Piccirillo V.J. and Smith K.N. (1987): Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity

test. *Teratog Carcinog Mutagen* 7 (1), 29-48.

DOI: 10.1002/tcm.1770070106

HBM4EU (2022): Suggested list of biomarkers, matrices and analytical methods for the 1st prioritisation round of substances.

<https://www.hbm4eu.eu/?mdocs-file=2662HBM4EU>

Hinton R.H., Mitchell F.E., Mann A., Chescoe D., Price S.C., Nunn A., Grasso P. and Bridges J.W. (1986): Effects of phthalic acid esters on the liver and thyroid. *Environ Health Perspect* 70, 195-210.

DOI: 10.1289/ehp.8670195

Koch H.M., Becker K., Wittassek M., Seiwert M., Angerer J., Kolossa-Gehring M. (2007): Di-n-butylphthalate and butylbenzylphthalate - urinary metabolite levels and estimated daily intakes: pilot study for the German Environmental Survey on children. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 17, 378-387.

DOI: 10.1038/sj.jes.7500526

Kubwabo C., Rasmussen P.E., Fan X., Kosarac I., Wu F., Zidek A. and Kuchta S.L. (2013): Analysis of selected phthalates in Canadian indoor dust collected using household vacuum and standardized sampling techniques. *Indoor Air* 23, 506-514.

DOI: 10.1111/ina.12048

Lamb J.C., Chapin R.E., Teague J., Lawton A.D. and Reel J.R. (1987): Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 88 (2), 255-269.

DOI: 10.1016/0041-008x(87)90011-1

Lange R., Apel P., Rousselle C., Charles S., Sissoko F., Kolossa-Gehring M. and Ougier E. (2021): The European Human Biomonitoring Initiative (HBM4EU): Human biomonitoring guidance values for selected phthalates and a substitute plasticizer. *Int J Hyg Environ Health* 234, 113722. DOI: 10.1016/j.ijheh.2021.113722

LANUV (2021). Bestimmung von Schadstoffen und Schadstoffmetaboliten im Urin von 2- bis 6-jährigen Kindern aus Nordrhein-Westfalen, Bericht zum 3. Querschnitt (2017/18), Modul 1 (Weichmacher).

https://www.lanuv.nrw.de/fileadmin/lanuv/gesundheit/pdf/2022/Modul_1_HBM_202021_final.pdf

LANUV (2022). Bestimmung von Schadstoffen und Schadstoffmetaboliten im Urin von 2- bis 6-jährigen Kindern aus Nordrhein-Westfalen, Bericht zum 4. Querschnitt (2020/21), Modul 1 (Weichmacher).

https://www.lanuv.nrw.de/fileadmin/lanuv/gesundheit/pdf/2022/Modul_1_HBM_202021_final.pdf

LANUV (2024). Bestimmung von Schadstoffen und Schadstoffmetaboliten im Urin von 2- bis 6-jährigen Kindern aus Nordrhein-Westfalen, Nachuntersuchung des LANUV auf den Weichmacher-Metaboliten Mono-n-hexyl-Phthalat (MnHexP). V.01/2024.

https://www.lanuv.nrw.de/fileadmin/lanuv/gesundheit/pdf/2024/2024-01_Nachuntersuchung_DnHexP.pdf

Lee K.Y., Shibutani M., Takagi H., Kato N., Takigami S., Uneyama C. and Hirose M. (2004): Diverse developmental toxicity of di-n-butyl phthalate in both sexes of rat offspring after

maternal exposure during the period from late gestation through lactation. *Toxicology* 203 (1-3), 221-238. DOI: 10.1016/j.tox.2004.06.013

Mann A.H., Price S.C., Mitchell F.E., Grasso P., Hinton R.H. and Bridges J.W. (1985): Comparison of the short-term effects of di(2-ethylhexyl) phthalate, di(n-hexyl) phthalate, and di(n-octyl) phthalate in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 77 (1), 116-132. DOI: 10.1016/0041-008x(85)90273-x

SCCP (2007): Opinion on phthalates in cosmetic products. https://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_106.pdf

SCCS (2023): Notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation - 12th revision 2023. https://health.ec.europa.eu/publications/scs-notes-guidance-testing-cosmetic-ingredients-and-their-safety-evaluation-12th-revision_en

Saillenfait A.M., Gallissot F. and Sabaté J.P. (2009a): Differential developmental toxicities of di-n-hexyl phthalate and dicyclohexyl phthalate administered orally to rats. *J Appl Toxicol* 29 (6), 510-521. DOI: 10.1002/jat.1436

Saillenfait A.M., Sabaté J.P. and Gallissot F. (2009b): Effects of in utero exposure to di-n-hexyl phthalate on the reproductive development of the male rat. *Reprod Toxicol* 28 (4), 468-476. DOI: 10.1016/j.reprotox.2009.06.013

Saillenfait A.M., Sabaté J.P., Robert A., Rouiller-Fabre V., Roudot A.C., Moison D., Denis F. (2013): Dose-dependent alterations in gene expression and testosterone production in fetal rat testis after exposure to di-n-hexyl phthalate. *J Appl Toxicol*. 33(9):1027-35. DOI: 10.1002/jat.2896

Tang Z.W., Chai M., Wang Y.W. and Cheng J.L. (2020): Phthalates in preschool children's clothing manufactured in seven Asian countries: Occurrence, profiles and potential health risks. *J Haz. Mat.* 387. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2019.121681

UBA (2011): Stoffmonographie für Phthalate - Neue und -aktualisierte Referenzwerte für Monoester und oxidierte Metabolite im Urin von -Kindern und Erwachsenen. Stellungnahme der Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 54, 770-785. DOI: 10.1007/s00103-011-1278-1

Vilmand M., Beck I.H., Bilenberg N., Andersson A.M., Juul A., Schoeters G., Boye H., Frederiksen H. and Jensen T.K. (2023): Prenatal and current phthalate exposure and cognitive development in 7-year-old children from the Odense child cohort. *Neurotoxicology and Teratology* 96. DOI: 10.1016/j.ntt.2023.107161

Ye J., Zhang K., Yuan X., Ji H., Hu M., Huang T. and Ge R.S. (2020): Di-n-hexyl phthalate causes Leydig cell hyperplasia in rats during puberty. *Toxicol Lett* 332, 213-221. DOI: 10.1016/j.toxlet.2020.07.018

Über das BfR

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) ist eine wissenschaftlich unabhängige Einrichtung im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL). Es berät die Bundesregierung und die Bundesländer zu Fragen der Lebensmittel-, Chemikalien- und Produktsicherheit. Das BfR betreibt eigene Forschung zu Themen, die in engem Zusammenhang mit seinen Bewertungsaufgaben stehen.

Impressum

Herausgeber:

Bundesinstitut für Risikobewertung

Max-Dohrn-Straße 8-10

10589 Berlin

T +49 30 18412-0

F +49 30 18412-99099

bfr@bfr.bund.de

bfr.bund.de

Anstalt des öffentlichen Rechts

Vertreten durch den Präsidenten Professor Dr. Dr. Dr. h.c. Andreas Hensel

Aufsichtsbehörde: Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft

USt-IdNr: DE 165 893 448

V.i.S.d.P: Dr. Suzan Fiack



gültig für Texte, die vom BfR erstellt wurden

Bilder/Fotos/Grafiken sind ausgenommen, wenn nicht anders gekennzeichnet

BfR | Risiken erkennen –
Gesundheit schützen