Bundesgesundheitsbl 2022 · 65:942–945
https://doi.org/10.1007/s00103-022-03568-1
© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2022

Bekanntmachung des Umweltbundesamtes

Ableitung von HBM-I-Werten für Deltamethrin und Cyfluthrin – Stellungnahme der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes

Das Human-Biomonitoring chemischer Substanzen, also der quantitative Nachweis dieser Substanzen oder deren spezifischer Metaboliten im menschlichen Körper, bildet einen wichtigen Bestandteil des gesundheitsbezogenen Umweltschutzes. Zur Bewertung der Messergebnisse im Hinblick auf Risiken für die menschliche Gesundheit leitet die Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes (HBM-Kommission) toxikologisch begründete HBM-I- und HBM-II-Werte ab. Hierbei kennzeichnet der HBM-I-Wert für einen Stoff oder dessen Metaboliten die Konzentration des Stoffes (oder Metaboliten) in humanen biologischen Proben wie Urin, Blut oder anderen Geweben, bis zu der nach dem jeweils aktuellen Stand der Bewertung durch die HBM-Kommission nicht mit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung zu rechnen ist und sich somit kein Handlungsbedarf ergibt. Eine Überschreitung sollte Anlass sein, den Befund durch weitere Messungen zu kontrollieren, bei Bestätigung der Messergebnisse den Ursachen für die Erhöhung nachzugehen und mögliche Belastungsquellen zu minimieren. Mit Blick auf die Höhe der Überschreitung wird davon ausgegangen, dass im Konzentrationsbereich zwischen HBM-I- und HBM-II-Wert gesundheitliche Beeinträchtigungen nicht mit ausreichender Sicherheit ausgeschlossen werden können, während bei einer Konzentration eines Stoffes in einem Körpermedium in Höhe des HBM-II-Wertes davon ausgegangen wird, dass eine als advers anzusehende gesundheitliche Beeinträchtigung möglich ist, so dass ab dieser Konzentration dringender Handlungsbedarf zur Reduktion der Belastung besteht und eine umweltmedizinische Beratung, gegebenenfalls auch eine längerfristige Beobachtung mit Überprüfung des Messwertes, veranlasst werden sollte [1, 2].

Gegenstand dieser Stellungnahme ist die Ableitung von toxikologisch begründeten HBM-I-Werten für die Pyrethroide Deltamethrin und Cyfuthrin.

Stoffprofil und HBM-I-Werte für Deltamethrin

Deltamethrin ((S)-α-Cyano-3-phenoxybenzyl (1R, 3R)-3-(2,2-dibromvinyl)-2,2-dimethylcyclopropancarboxylat) ist ein synthetisches Pyrethroid, das in der Europäischen Union gegenwärtig als Biozid und als Pestizid in Pflanzenschutzmitteln zugelassen ist [3, 4]. Eine Exposition der Allgemeinbevölkerung gegenüber Deltamethrin erfolgt in erster Linie durch Rückstände in Lebensmitteln. Bei oraler Aufnahme wird Deltamethrin rasch resorbiert und zu einem erheblichen Anteil bereits im Magen-Darm-Trakt metabolisiert. Die Metabolisierung führt unter Hydrolyse der Esterbindung zur Bildung der Metaboliten 3-(2,2-Dibromvinyl)-2,2-dimethylcyclopropansäure (DBCA) und 3-Phenoxybenzoesäure (3-PBA) [5, 6].

Während 3-PBA auch bei der Verstoffwechslung anderer Pyrethroide als Deltamethrin gebildet wird, stellt DBCA einen Deltamethrin-spezifischen Metaboliten dar [7]. Toxikokinetische Untersuchungen am Menschen haben gezeigt, dass nach einmaliger oraler Gabe von 0,01 mg Deltamethrin/kg Körpergewicht (KG)/Tag an 5 Freiwillige (3 Männer und 2 Frauen) im Mittel 45 % (F_{ue} = 0,45) der zugeführten Dosis binnen 24 h als DBCA mit dem Urin ausgeschieden werden (46 % binnen 48 h) [8, 9]. Die Ausscheidungsrate des spezifischen Metaboliten DBCA im Urin ist somit groß genug, um für DBCA als Expositions-Biomarker des Deltamethrins eine HBM-Wert-Ableitung vorzunehmen. Ein Nachweis von DBCA im Urin ist mit einer Bestimmungsgrenze (LoQ) von 0,01 µg/L mittels der von Schettgen et al. 2016 [10] beschriebenen GC/MS/MS Multimethode möglich.

Die Datenbasis zur Toxizität von Deltamethrin ist groß: Studien zur Toxizität bei wiederholter, meist oraler, Verabreichung von Deltamethrin wurden an Ratten, Mäusen und Hunden durchgeführt. In einer subchronischen Fütterungsstudie an Ratten wurde ein NOAEL[1] von 1 mg/kgKG/Tag ermittelt, der auf unspezifischen Wirkungen (verringertes Körpergewicht) bei der nächsthöheren Dosis beruhte. Ein identischer NOAEL von 1 mg/kgKG/Tag und ein NOAEL von 1,1 mg/kgKG/Tag wurden auch in Studien zur chronischen Toxizität an Ratten ermittelt und beruhten auf einer geringeren Körpergewichtszunahme bzw. Leberver-

[1] NOAEL: engl. für No-Observed-Adverse-Effect Level, höchste Dosis oder Expositionskonzentration eines Stoffes in subchronischen oder chronischen Studien, bei der keine signifikant erhöhten schädlichen Effekte auftraten.

änderungen. Studien mit oraler Exposition von Hunden gegenüber Deltamethrin über 90 Tage oder 1 Jahr ergaben ebenfalls NOAEL von 1 mg/kgKG/Tag, basierend auf Verhaltensänderungen und klinischen Anzeichen von Neurotoxizität bei höheren Dosen. Es liegen keine Hinweise auf Genotoxizität, Karzinogenität, Reproduktionstoxizität oder endokrine Wirkungen von Deltamethrin vor [11, 12]. Neurotoxizitätsstudien an erwachsenen Tieren ergaben akute Schwellenwerte, die vergleichbar mit den NOAEL aus Studien mit wiederholter Verabreichung sind. So wurde z. B. eine „Schwellendosis" von 0,99 mg/kgKG/Tag für die akuten Auswirkungen von Deltamethrin auf die motorischen Funktionen bei Ratten abgeleitet. Darüber hinaus kommt die US EPA zu dem Schluss, dass Studien zur Entwicklungsneurotoxizität keine Hinweise auf eine höhere Empfindlichkeit während der Entwicklung liefern und ein zusätzlicher Sicherheitsfaktor deshalb nicht erforderlich ist [13]. Somit sollte ein auf Basis der NOAEL aus Studien mit wiederholter Verabreichung abgeleiteter ADI-Wert (*A*cceptable *D*aily *I*ntake) auch in Bezug auf akute neurotoxische Wirkungen protektiv sein. Das „Joint Meeting on Pesticide Residues" (JMPR) – das gemeinsame Gremium der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation der Vereinten Nationen (FAO) – hat auf Basis der NOAEL von 1 mg/kgKG/Tag der 1- und 2-Jahresstudien an Hunden mit oraler Gabe und einer 2-Jahresstudie an Ratten mit oraler Gabe unter Verwendung eines Gesamtextrapolationsfaktors von 100 einen ADI-Wert von 0,01 mg Deltamethrin/kgKG/Tag abgeleitet [14]. Die Bewertungen der ECHA [3] und der EFSA [6] resultierten auf der Grundlage der Ergebnisse von zwei Hundestudien (90 Tage und 1 Jahr) und einer Rattenstudie (90 Tage) in demselben numerischen Wert für den ADI wie die Bewertung des JMPR [14]. Der Wert ist immer noch aktuell und die Literaturrecherche (Recherchezeitraum bis 2019) ergab keine neuen Erkenntnisse zu den Wirkungen von Deltamethrin, die diesen Wert in Frage stellen.

Auf Basis der oben genannten Befunde zur Metabolitenausscheidung im Urin lässt sich – Gleichgewichtsbedingungen angenommen – von der täglich akzeptablen Deltamethrin-Aufnahme (ADI: 0,01 mg/kgKG/Tag) auf eine tolerable Konzentration des spezifischen Deltamethrin-Metaboliten DBCA im Urin rückrechnen. Für diese Berechnung werden als weitere Parameter die molare Masse von Deltamethrin (505,2 g/mol), die molare Masse des Metaboliten DBCA (298 g/mol) sowie die körpergewichtsbezogene Urinmenge pro Tag für Kinder (U_{wp}: 0,03 L[2]/kgKG/Tag) und für Erwachsene (0,02 L[3]/kgKG/Tag) benötigt:

Konzentration DBCA im Urin
= ADI × (molare Masse DBCA/molare Masse Deltamethrin) × F_{ue}: U_{wp}
= 0,01 × 0,59 × 0,45: U_{wp}

Die so berechneten HBM-I-Werte betragen *90 µg DBCA/L Urin für Kinder* und *130 µg DBCA/L für Erwachsene.*

Stoffprofil und HBM-I-Werte für Cyfluthrin

Cyfluthrin (IUPAC-Stoffname ohne Spezifizierung der Stereoisomere: (RS)-α-Cyano-4-fluor-3-phenoxybenzyl-(1RS,3RS; 1RS,3RS)-3-(2,2-dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropancarboxylat) ist ein synthetisches Pyrethroid. Technisches Cyfluthrin (im Folgenden kurz „Cyfluthrin" genannt) ist ein Gemisch aus vier diastereomeren Enantiomerpaaren (d. h. acht Isomeren), die im Gemisch zu etwa gleichen Teilen vorliegen (etwa 20–35 % von jedem). Beta-Cyfluthrin (β-Cyfluthrin) ist der gebräuchliche Name für das Reaktionsgemisch der biologisch aktiven Isomere von Cyfluthrin (sie sind in Cyfluthrin in einer Konzentration von etwa 40 % enthalten). Cyfluthrin ist derzeit in der Europäischen Union (und der Schweiz) als Wirkstoff zur Verwendung in Biozidprodukten bis zum 28.02.2028 zugelassen [18, 19]. Die Zulassung für β-Cyfluthrin in Pflanzenschutzmitteln wurde dagegen in der Europäischen Union im Jahr 2021 nicht verlängert.

Die Toxikokinetik von Cyfluthrin und β-Cyfluthrin ist ähnlich und die Daten zu Cyfluthrin werden als repräsentativ für β-Cyfluthrin angesehen und umgekehrt. Nach oraler Aufnahme wird Cyfluthrin/β-Cyfluthrin schnell resorbiert. Die Hydrolyse der Esterbindung und der weitere oxidative Metabolismus führen zu einer Reihe von Metaboliten. In Studien mit Ratten wurden die wichtigsten Metaboliten im Urin als cis/trans 3-(2,2-Dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropansäure (DCCA) und ihr Glucuronid sowie als 4-Fluor-3-phenoxybenzoesäure (FPBA) und konjugierte und freie 4′-Hydroxy-FPBA identifiziert. Untersuchungen am Menschen bestätigen die Ausscheidung von DCCA und FPBA im Urin nach Cyfluthrin-Exposition. Begrenzte Daten aus einer toxikokinetischen Studie mit einer männlichen Einzelperson, die eine einmalige orale Dosis von 0,03 mg/kgKG/Tag (Gesamtdosis: 2,66 mg) erhielt, zeigen, dass auf molarer Basis innerhalb von zwei Tagen etwa 47 % (F_{ue} = 0,47) der oral verabreichten Cyfluthrin-Dosis im Urin als FPBA wiedergefunden wurden [20, 21]. FPBA ist nicht nur als Metabolit von Cyfluthrin bekannt, sondern auch als Metabolit von Flumethrin, welches in der Veterinärmedizin eingesetzt wird. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass die Exposition des Menschen gegenüber Flumethrin sehr begrenzt ist und gemessene FPBA-Konzentrationen im Urin die kürzlich erfolgte Exposition gegenüber Cyfluthrin/β-Cyfluthrin widerspiegeln [20]. Eine Unterscheidung zwischen der Exposition gegenüber Cyfluthrin und β-Cyfluthrin ist nicht möglich, da der FPBA-Anteil in allen Cyfluthrin-Isomeren identisch ist. Der Nachweis von FPBA im Urin ist mit einer Bestimmungsgrenze (LoQ) von 0,01 µg/L nach der von Schettgen et al. 2016 [10] beschriebenen GC/MS/MS Multimethode möglich.

Die toxikologischen Profile von Cyfluthrin und β-Cyfluthrin sind qualitativ vergleichbar. Daher können Studien mit Cyfluthrin für die Risikobewertung von β-Cyfluthrin herangezogen werden und umgekehrt. Die kritische Wirkung von Cyfluthrin/β-Cyfluthrin ist die Neu-

[2] Es ist von einer hohen interindividuellen Variation der Urinausscheidung auszugehen, die bisher nicht in der HBM-Ableitung abgebildet wird. Zudem haben sich die Urinvolumina pro Tag über die Zeit erhöht [15–17], so dass bezüglich des körpergewichtsbezogenen Urinvolumens pro Tag Unsicherheiten bestehen, die künftig von der HBM-Kommission näher beschrieben und berücksichtigt werden sollen.

[3] Siehe Fußnote 2.

rotoxizität, und quantitativ gesehen weist β-Cyfluthrin als biologisch aktive Komponente von Cyfluthrin eine höhere Neurotoxizität auf als Cyfluthrin. In Studien an mehreren Tierarten wurden akute neurotoxische Wirkungen bei Dosen beobachtet, die niedriger waren als diejenigen, die zu anderen unerwünschten Wirkungen oder histologischen Veränderungen in Organen führten. Es gibt keine Hinweise auf genotoxische oder karzinogene Wirkungen von Cyfluthrin/β-Cyfluthrin, Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit oder Entwicklung wurden nicht oder nur bei höheren Dosen beobachtet und es wird für unwahrscheinlich gehalten, dass Cyfluthrin/ß-Cyfluthrin endokrin wirksam ist.

Im Rahmen der EU Regulierung von Pflanzenschutzmitteln wurde aufgrund der Ergebnisse einer 4-wöchigen Rattenstudie mit β-Cyfluthrin ein ADI-Wert von 0,01 mg/kgKG/Tag abgeleitet [22–25]. Dieser ADI-Wert basiert auf einem NOAEL von 1 mg/kgKG/Tag für akute Neurotoxizität, wobei ein Standardunsicherheitsfaktor von 100 verwendet wurde. Als Begründung für die Auswahl dieser Studie als Schlüsselstudie wurde angeführt, dass die akute Toxizität/Neurotoxizität von β-Cyfluthrin/Cyfluthrin der kritische Endpunkt ist und dies auch für Studien mit wiederholter Verabreichung gilt. Aufgrund des intensiven Metabolismus und der raschen Ausscheidung von β-Cyfluthrin/Cyfluthrin wird davon ausgegangen, dass eine tägliche Verabreichung von β-Cyfluthrin/Cyfluthrin eine Abfolge von akuten Intoxikationen darstellt. Für Cyfluthrin wurde im Rahmen der EU-Biozidverordnung ein ADI-Wert von 0,02 mg/kgKG/Tag abgeleitet, der auf einem NOAEL von 2,0 mg/kgKG/Tag aus einer akuten Neurotoxizitätsstudie an Ratten sowie aus einer 90-Tage-Neurotoxizitätsstudie an Ratten basiert [26]. Eine akute Referenzdosis (RfD) für β-Cyfluthrin wurde von der US EPA auf der Grundlage der akuten Neurotoxizitätsstudie an Ratten von Wolansky et al. [27] abgeleitet, in der 2 h nach der Verabreichung die Abnahme der gesamten motorischen Aktivität bewertet wurde (ED30). Die EPA führte eine Benchmark-Berechnung durch, auf deren Grundlage eine akute RfD von 0,0117 mg/kgKG/Tag für alle Altersgruppen abgeleitet wurde [28]. Der von Health Canada [29, 30] festgelegte ADI-Wert von 0,005 mg/kgKG/Tag für β-Cyfluthrin basiert auf einer $BMDL_{20}$ von 1,4 mg/kgKG/Tag für verminderte motorische Aktivität ebenfalls aus der Studie von Wolansky et al. [27]. Wird berücksichtigt, dass Health Canada einen zusätzlichen „Pestizidfaktor" anwendet, den die europäischen Gremien nicht verwenden, sind die Werte in der Gesamtbetrachtung trotz unterschiedlicher Ansätze sehr ähnlich und legen nahe, den ADI von 0,01 mg/kgKG/d für β-Cyfluthrin/Cyfluthrin zur weiteren Ableitung von HBM-I-Werten zu verwenden, zumal die Bestimmung von FPBA im Urin keine Unterscheidung zwischen der Exposition gegenüber Cyfluthrin und β-Cyfluthrin erlaubt.

Auf der Grundlage der oben beschriebenen Erkenntnisse über die Ausscheidung von Metaboliten im Urin ist es möglich, mittels des Massenbilanzverfahrens von der täglich tolerierbaren Aufnahme von β-Cyfluthrin (ADI) auf eine tolerierbare Konzentration des Metaboliten FPBA im Urin zu extrapolieren, wobei Gleichgewichtsbedingungen vorausgesetzt werden:

$$\text{Konzentration FPBA im Urin} = \text{ADI} \times (\text{molare Masse FPBA/molare Masse β-Cyfluthrin}) \times F_{ue}: U_{wp}$$

Hierbei beträgt das Molekulargewicht von FPBA 232,2 g/mol, das Molekulargewicht von β-Cyfluthrin 434,3 g/mol und das Verhältnis beider zueinander 0,535, der molare Exkretionsfaktor $F_{ue(48\,h)}$ beträgt für FPBA nach Leng et al. und Hays et al. [20, 21] 0,47 und die körpergewichtsbezogene Urinmenge pro Tag für Kinder (U_{wp}: 0,03 L[4]/kgKG/Tag) und für Erwachsene (0,02 L[5]/kgKG/Tag).

Im Ergebnis wurden HBM-I-Werte von *80 µg FPBA/L Urin für Kinder und 130 µg FPBA/L Urin für Erwachsene* abgeleitet.

Christensen et al. [31] zeigten für Phthalatmetaboliten und BPA als Beispiel für nicht persistente Substanzen mit kurzen biologischen Halbwertszeiten, dass auf Bevölkerungsebene Spoturine eine Variabilität in den Konzentrationen dieser Verbindungen aufwiesen, die mit der von 24-Stunden-Urinen vergleichbar war. Deshalb wird auch für Deltamethrin und Cyfluthrin/β-Cyfluthrin davon ausgegangen, dass die Analyse von Spoturinen im bevölkerungsbezogenen Human-Biomonitoring grundsätzlich geeignet ist, Aussagen zur Belastung der Allgemeinbevölkerung mit diesen Substanzen zu treffen. Für den Vergleich mit den HBM-I-Werten bietet sich nach Christensen et al. [31] und Hays et al. [21] die zentrale Tendenz der Populationswerte an.

[4] Es ist von einer hohen interindividuellen Variation der Urinausscheidung auszugehen, die bisher nicht in der HBM-Ableitung abgebildet wird. Zudem haben sich die Urinvolumina pro Tag über die Zeit erhöht [15–17], so dass bezüglich des körpergewichtsbezogenen Urinvolumens pro Tag Unsicherheiten bestehen, die künftig von der HBM-Kommission näher beschrieben und ggf. berücksichtigt werden sollen.

[5] Siehe Fußnote 4.

Korrespondenzadresse

Petra Apel
Umweltbundesamt
Standort Berlin/Deutschland
Geschäftsstelle Kommission Human-Biomonitoring
petra.apel@uba.de

Danksagung. Der Textentwurf dieser Stellungnahme wurde dankenswerterweise federführend von Petra Apel (UBA) auf Basis eines von Dr. Jens Uwe Voss (Toxikologische Beratung, Müllheim) verfassten Stoffdossiers erstellt mit weiteren Diskussions- und Textbeiträgen der HBM-Kommission (Dr. Yvonni Chovolou, Prof. Dr. Thomas Göen, Michael Hoopmann, Prof. Dr. Wilhelm Huisinga, Dr. Holger M. Koch, Prof. Dr. Andreas Kortenkamp, Prof. Dr. Irina Lehmann, Dr. Inge Mangelsdorf, PD Dr. Claudia Röhl, Dr. Thomas Schettgen, Dr. Michael Schümann, Prof. Dr. Wolfgang Völkel, Dr. Klaus-Michael Wollin) und Gästen (PD Dr. Klaus Abraham, Dr. Marike Kolossa-Gehring, Dr. Ulrike Pabel). Hierfür sei ebenfalls gedankt. Die Stellungnahmen wurde von der Kommission Human-Biomonitoring im März und Juni 2022 verabschiedet.

Interessenkonflikt. Es bestand kein Interessenkonflikt bei der Abfassung obiger Stellungnahme.

Literatur

1. Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes (2014) Grundsatzpapier zur Ableitung von HBM-Werten. Bundesgesundheitsbl 57:138–147. https://doi.org/10.1007/s00103-013-1867-2
2. Apel P, Angerer J, Wilhelm M, Kolossa-Gehring M (2017) New HBM values for emerging substances, inventory of reference and HBM values in force, and working principles of the German Human Biomonitoring Commission. Int J Hyg Environ Health 220:152–166
3. European Chemicals Agency, ECHA (2011) Deltamethrin. 1. Approval of active substance—conclusion Date: 20/09/2011. In : https://echa.europa.eu/de/information-on-chemicals/biocidal-active-substances/-/disas/factsheet/24/PT18. 2. Inclusion of active substances in Annex I or IA to Directive 98/8/EC, Assessment Report Deltamethrin, Product-type 18 (Insecticides), May 2011, Annex I. https://echa.europa.eu/documents/10162/2636afe0-209e-e92f-2255-7392b2c79145. Zugegriffen: 25. Juli 2022
4. EU pesticides-database. https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/active-substances/?event=search.as. Zugegriffen: 25. Juli 2022
5. Deutsche Forschungsgemeinschaft, DFG (2008) Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR): Arbeitsmedizinisch-toxikologische Begründungen. In: Drexler H, Hartwig A (Hrsg) Loseblattsammlung. Pyrethrum und Pyrethroide. Wiley-VCH, Weinheim
6. EC (2018a) Draft Renewal Assessment Report prepared according to the Commission Regulation (EU) No. 1107/2009. Deltamethrin. Volume 1: Summary of Active Substance Hazard and of Product Risk Assessment.
7. Schettgen T, Heudorf U, Drexler H, Angerer J (2002) Pyrethroid exposure of the general population—is this due to diet. Toxicology Letters 134, Issues 1–3: 141–145. https://doi.org/10.1016/S0378-4274(02)00183-2
8. Sams C, Jones K (2011) Human volunteer studies investigating the potential for toxicokinetic interactions between the pesticides deltamethrin; pirimicarb and chlorpyrifos-methyl following oral exposure at the acceptable daily intake. Toxicol Lett 200:41–45
9. Sams C, Jones K (2012) Biological monitoring for exposure to deltamethrin: A human oral dosing study and background levels in the UK general population. Toxicol Lett 213:35–38
10. Schettgen T, Dewes P, Kraus T (2016) A method for the simultaneous quantification of eight metabolites of synthetic pyrethroids in urine of the general population using gas chromatography-tandem mass spectrometry. Anal Bioanal Chem 408(20):5467–5478
11. EC (2018b) Draft Renewal Assessment Report prepared according to the Commission Regulation (EU) No. 1107/2009. Deltamethrin. Volume 3—B.6 (AS): Toxicology and Metabolism Data. http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/consultation/consultation/Deltamethrin.zip (via http://www.efsa.europa.eu/de/consultations/call/180724). Zugegriffen: 25. Juli 2022
12. Hass U, Christiansen S, Andersen M et al (2017) List of Endocrine Disrupting Chemicals (Report and Annex). National Food Institute, Research Group for Molecular and Reproductive Toxicology. Danish Centre on endocrine disruptors, Technical University of Denmark and University of Southern Denmark. https://orbit.dtu.dk/en/publications/list-of-endocrine-disrupting-chemicals. Zugegriffen: 25. Juli 2022
13. US EPA (2019) US EPA Office of Pesticide Programs' Re-Evaluation of the FQPA Safety Factor for Pyrethroids: Updated Literature and CAPHRA Program Data Review. US Environmental Protection Agency (EPA), Office of Chemical Safety and Pollution Prevention. https://www.epa.gov/sites/production/files/2019-08/documents/2019-pyrethroid-fqpa-caphra.pdf. Zugegriffen: 25. Juli 2022
14. JMPR (2000) Pesticide residues in food 2000: Deltamethrin. Evaluation of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food (JMPR) and the Environment and the WHO Core Assessment Group. First draft prepared by D.B. McGregor, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France. http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v00pr04.htm. Zugegriffen: 25. Juli 2022
15. Aylward LL, Hays SM, Vezina A, Deveau M, St-Amand A, Nong A (2015) Biomonitoring Equivalents for interpretation of urinary fluoride. Regul Toxicol Pharmacol 72(1):158–167. https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.04.005
16. Lermen D, Bartel-Steinbach M, Gwinner F, Conrad A, Weber T, von Briesen H, Kolossa-Gehring M (2019) Trends in characteristics of 24-h urine samples and their relevance for human biomonitoring studies—20 years of experience in the German Environmental Specimen Bank. Int J Hyg Environ Health 222(5):831–839. https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2019.04.009
17. Mengelers M, Zeilmaker M, Vidal A, De Boevre M, De Saeger S, Hoogenveen R (2019) Biomonitoring of deoxynivalenol and deoxynivalenol-3-glucoside in human volunteers: Renal excretion profiles. Toxins 11:466
18. EC (2016). Commission Implementing Regulation (EU) 2016/1937of 4 November 2016 approving cyfluthrin as an existing active substance for use in biocidal products of product-type 18. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R1937&from=EN. Zugegriffen: 25. Juli 2022
19. European Chemicals Agency, ECHA Dissemination (2021) Substance Infocard: α-cyano-4-fluoro-3-phenoxybenzyl 3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate (process-related name cyfluthrin). In: European Chemicals Agency (ECHA), Annankatu 18, P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finland. https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.063.485. Zugegriffen: 25. Juli 2022
20. Leng G, Kühn KH, Idel H (1997) Biological monitoring of pyrethroids in blood and pyrethroid metabolites in urine: applications and limitations. Sci Total Environ 199:173–181
21. Hays SM, Aylward LL, Gagné M, Krishnan K (2009) Derivation of Biomonitoring Equivalents for cyfluthrin. Regul Toxicol Pharmacol 55(3):268–275. https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2009.09.002
22. EC (2017a) Renewal Assessment Report prepared according to the Commission Regulation (EU) No. 1107/2009. Beta-cyfluthrin. Volume 1. https://www.efsa.europa.eu/en/consultations/call/170407 and https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/consultation/consultation/Beta-cyfluthrin.zip. Zugegriffen: 25. Juli 2022
23. EC (2017b) Renewal Assessment Report prepared according to the Commission Regulation (EU) No. 1107/2009. Beta-cyfluthrin. Volume 3—B.6 Toxicology and metabolism data. Online: https://www.efsa.europa.eu/en/consultations/call/170407 and https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/consultation/consultation/Beta-cyfluthrin.zip. Zugegriffen: 25. Juli 2022
24. EC (2020) Final Renewal report for the active substance beta-cyfluthrin. Standing Committee on Plants, Animals, Food and Feed. SANTE/12798/2019 Rev 1. European Commission Food and feed safety, innovation. Pesticides and biocides. Online: https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/active-substances/?event=as.details&as_id=458. Zugegriffen: 25. Juli 2022
25. European Food Safety Authority, EFSA (2020) Peer Rev Pesticide Risk Assess Active Subst Beta-cyfluthrin Efsa J 18:e6058
26. EC (2018c) Evaluation of active substances: Assessment Report Cyfluthrin, Product-type 18. Overall summary and conclusion. Online: https://echa.europa.eu/documents/10162/965f85c8-07b0-dad7-83dc-ce32039307db. Zugegriffen: 25. Juli 2022
27. Wolansky MJ, Gennings C, Crofton KM (2006) Relative potencies for acute effects of pyrethroids on motor function in rats. Toxicol Sci 89:271–277
28. US EPA (2020) Cyfluthrins. Revised Human Health Draft Risk Assessment for Registration Review. US Environmental Protection Agency (EPA), Office of Chemical Safety and Pollution Prevention.
29. Health Canada (2017) Registration Decision RD2017-01, Beta-cyfluthrin. H113-25/2017-1E-PDF (PDF version). Health PMRAPHCMo. Ottawa, Canada. https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/cps-spc/alt_formats/pdf/pubs/pest/decisions/rd2017-01/rd2017-01-eng.pdf. Zugegriffen: 25. Juli 2022
30. Health Canada (2018) Re-evaluation Decision RD2018-35, Cyfluthrin and Its Associated End-use Products. H113-28/2018-35E-PDF (PDF version). Health PMRAPHCMo. Ottawa, Canada.
31. Christensen KL, Lorber M, Koch HM, Kolossa-Gehring M, Morgan MK (2012) Population variability of phthalate metabolites and bisphenol A concentrations in spot urine samples versus 24- or 48-h collections. J Expo Sci Environ Epidemiol 22:632–640