

Phthalate und der Ersatzstoff DINCH – Die wichtigsten Ergebnisse aus HBM4EU

Phthalates and the substitute DINCH – Main findings from HBM4EU

ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen der europäischen Human-Biomonitoring-Initiative (HBM4EU) wurden aktuelle harmonisierte Daten zur körperlichen Belastung von Kindern und Jugendlichen mit Phthalat-Weichmachern und dem alternativen Weichmacher DINCH in Europa gewonnen. Zwischen den Ländern und europäischen Regionen wurden Unterschiede in der Belastung festgestellt. Ein Vergleich der HBM-Ergebnisse mit im Projekt abgeleiteten toxikologischen Beurteilungswerten zeigt, dass die Belastung trotz bestehender Regulierungen immer noch zu hoch ist. Bei Betrachtung der gleichzeitigen Belastung mit verschiedenen Phthalaten konnte für 17 Prozent der Teilnehmenden ein gesundheitliches Risiko nicht mit ausreichender Sicherheit ausgeschlossen werden. Weitere Meilensteine von HBM4EU waren der Aufbau eines Labornetzwerks zur Analytik der Stoffe, eine Zeittrendanalyse, die Identifizierung von Expositionsquellen sowie Effektbiomarkern und die Untersuchung beruflich Exponierter. Die Ergebnisse ermöglichen die Beantwortung politikberatungsrelevanter Fragen sowie eine Einschätzung der Effektivität bestehender Regulierungen.

ANTJE GEROFKE,
PETRA APEL, ROSA
LANGE, NINA VOGEL,
PHILLIPP SCHMIDT,
TILL WEBER, MARIKE
KOLOSSA-GEHRING

ABSTRACT

As part of the European Human Biomonitoring Initiative (HBM4EU), up-to-date harmonised data on the body burdens of children and teenagers for the plasticizers phthalates and DINCH in Europe were obtained. Differences in exposure were found between countries and also European regions. A comparison of the HBM results with toxicological assessment values derived in the project shows that exposure is still too high despite existing regulations. When considering exposure to several phthalates at the same time, a health risk could not be excluded with sufficient certainty for 17 percent of the participants. Further milestones of HBM4EU were the establishment of a laboratory network for the analysis of the substances, a time trend analysis, the identification of exposure sources as well as effect biomarkers and the investigation of occupationally exposed persons. The results make it possible to answer policy related questions and to assess the effectiveness of existing regulations.

EINLEITUNG

Die Europäische Human-Biomonitoring-Initiative (HBM4EU) begann im Jahr 2017 und wurde im Juni 2022 abgeschlossen. Als Projekt der Europäischen Union (EU) an der Schnittstelle zwischen Wissenschaft und

Politikberatung war es von der Planungsphase an darauf ausgerichtet, neue wissenschaftliche Erkenntnisse zur Verbesserung der Chemikalien-, Gesundheits- und Umweltpolitik zu generieren. Ein Hauptziel war es, die Belastung der EU-Bevölkerung mit den von HBM4EU-Partnerländern und



Quelle: hayo / Fotolia.

EU-Institutionen als prioritär für die Beantwortung offener politikberatungsrelevanter Fragen bewerteten Umweltschadstoffen zu erfassen sowie dadurch bedingte potenzielle gesundheitliche Auswirkungen auf die europäische Bevölkerung zu ermitteln. HBM4EU war ein gemeinsames Projekt von 30 Ländern und der Europäischen Umweltagentur (European Environment Agency, EEA) unter Leitung des Umweltbundesamtes (UBA). Eine Ko-Finanzierung des Projektes erfolgte durch die EU (Kolossa-Gehring et al., 2022).

Beim sogenannten Human-Biomonitoring (HBM) wird die Belastung gegenüber Schadstoffen ermittelt, indem humanbiologisches Material wie Urin, Blut oder Haare auf diese oder ihre Abbauprodukte (Metaboliten) untersucht wird. Der Vorteil des HBM ist es, dass Einträge aus allen möglichen Belastungsquellen und damit die Gesamtbelastung des Menschen erfasst werden. Eine gesundheitliche

Bewertung kann unter Verwendung von toxikologisch begründeten Beurteilungswerten erfolgen (Angerer et al., 2011; Apel et al., 2017; Apel et al., 2022).

Die Substanzgruppe der Phthalate sowie der Phthalatersatzstoff 1,2-Cyclohexandicarbonsäure-di-isononylester (DINCH) gehörten zu denjenigen Stoffen, die im Rahmen von HBM4EU als prioritär zu untersuchen identifiziert wurden (Ougier et al., 2021). Für diese Substanzen waren zuvor von EU-Institutionen und den Partnerländern politikberatungsrelevante Fragen festgelegt worden, die im Laufe des Projektes beantwortet werden sollten. Diese Fragen sowie Informationen zum Gefährdungspotential, zur Exposition, zur Regulierung und den in HBM4EU geplanten Aktivitäten zur Beantwortung der Fragen wurden in sogenannten „[Scoping-Dokumenten](#)“ zusammengestellt (HBM4EU, 2022a). Nach einer Einführung

mit grundsätzlichen Informationen über die Stoffgruppe werden die politikberatungsrelevanten Fragen zu Harmonisierung, Exposition und Gesundheitsrelevanz beantwortet. Im Ausblick wird der identifizierte Forschungs- und Handlungsbedarf aufgezeigt.

PHTHALATE UND DER ERSATZSTOFF DINCH

Phthalate (genauer Orthophthalate, die weitere Bezeichnung basiert auf der Anzahl, Länge und Art der Alkyl-/Arylgruppen im Molekül) und der Ersatzstoff DINCH sind eine Gruppe von Weichmachern mit einem jährlichen Produktionsvolumen von einigen Millionen Tonnen. Eingesetzt werden sie in großem Umfang vorwiegend bei der Herstel-

lung von PVC-Kunststoffen, um diese weich und flexibel zu machen sowie unter anderem in Körperpflegeprodukten.

Im Rahmen des HBM werden die Metaboliten der entsprechenden Weichmacher-Verbindungen im Urin gemessen. **TABELLE I** gibt einen Überblick über in diesem Artikel behandelte Weichmacher.

Einige der Phthalate können eine Reihe von gesundheitsschädlichen Effekten im Labor-tier und im Menschen hervorrufen. Zu den bedeutsamsten gehören die endokrinen und reproduktionstoxischen Wirkungen (Deutsche HBM-Kommission, 2011; EFSA, 2019). So lösen zum Beispiel Butylbenzylphthalat (BBzP), Di-n-butylphthalat (DnBP), Di-iso-butylphthalat (DiBP) und Di(2-ethylhexyl)-phthalat (DEHP) nachweislich in der Ratte bereits bei niedrigen Dosen das sogenannte

TABELLE I
 In diesem Artikel be-
 handelte Weichmacher
 (Phthalate und Ersatz-
 stoffe).

WEICHMACHER AKRONYM	LANGNAME	CAS-NUMMER
PHTHALATE (ORTHOPHTHALATE)		
BBzP*	Butylbenzylphthalat	85-68-7
DCHP*	Dicyclohexylphthalat	84-61-7
DEHP*	Di(2-ethylhexyl)phthalat	117-81-7
DEP*	Diethylphthalat	84-66-2
DiBP*	Di-iso-butylphthalat	84-69-5
DiDP*	Di-iso-decylphthalat	26761-40-0; 68515-49-1
DiNP*	Di-iso-nonylphthalat	28553-12-0
DMP**	Dimethylphthalat	131-11-3
DnBP*	Di-n-butylphthalat	84-74-2
DnOP*	Di-n-octylphthalat	117-84-0
DnPeP*	Di-n-pentylphthalat	131-18-0
DPHP**	Di(2-propylheptyl)phthalat	53306-54-0
ERSATZSTOFFE		
DINCH*	1,2-Cyclohexandicarbonsäure- di-isononylester	166412-78-8
DEHTP**	Di-2-ethylhexylterephthalat	6422-86-2

* im Rahmen der sog. HBM4EU Aligned Studies (siehe unten) analysiert

** im Rahmen der Zeittrendstudie (Vogel et al., 2023a) analysiert; DPHP wurde auch in beruflich Exponierten untersucht

Phthalat-Syndrom aus, das verschiedene Fehlbildungen der Fortpflanzungsorgane und Unfruchtbarkeit umfasst (Deutsche HBM-Kommission, 2011; National Research Council, 2008). Kumulative Gesundheitseffekte wurden sowohl für Phthalate untereinander (Howdeshell et al., 2017) als auch für Phthalate zusammen mit anderen endokrin wirksamen Substanzen nachgewiesen (Rider et al., 2010; Howdeshell et al., 2017; Kortenkamp et al., 2022).

Im Rahmen der Europäischen Chemikalienverordnung (REACH) sind viele als fortpflanzungsgefährdend (Repr. 1B) eingestufte Phthalate als solche und in Gemischen, die für Verbraucher und Verbraucherinnen bestimmt sind, beschränkt. Auch in Gebrauchsgegenständen für Verbraucher und Verbraucherinnen sind einige Phthalate beschränkt. Aufgrund ihrer Einstufung als fortpflanzungsgefährdende Stoffe und als endokrine Disruptoren wurden bestimmte Phthalate als besonders besorgniserregende Stoffe (substances of very high concern, SVHC Stoffe) identifiziert (ECHA, 2022).

DINCH kam 2002 als Ersatzstoff für einige reproduktionstoxische Phthalate auf den Markt. DINCH ist in der EU nicht als reproduktionstoxisch und nicht als endokrin wirksam eingestuft. Im Tierversuch an Ratten wurden erst bei hohen Dosierungen Effekte auf die Niere festgestellt (EFSA, 2006).

Eine Aufnahme von Phthalaten und DINCH kann oral, dermal oder inhalativ erfolgen. Da sie nicht fest an das Kunststoffpolymer gebunden sind, können sie leicht ausgasen und sind überall verbreitet. Eine Exposition kann daher über die Umweltmedien erfolgen. Die Ausscheidung erfolgt relativ rasch über die Nieren (Deutsche HBM-Kommission, 2011).

REGULIERUNG

Mit Stand März 2023 sind 14 Phthalate im REACH Zulassungsverfahren (Annex XIV Verordnung (EG) Nr. 1907/2006, REACH-Verordnung). Für diese vierzehn Phthalate gilt, dass sie in der EU nicht ohne Zulassung für bestimmte Verwendungszwecke

eingesetzt werden dürfen (darunter z.B. DEHP, BBzP, DiBP und DiNP).

In Anhang XVII Nr. 51 und Nr. 52 derselben Verordnung ist die Verwendung einiger Phthalate auf dem EU-Markt in Spielzeug und Babyartikeln beschränkt. Sie dürfen nicht als Stoffe oder Gemische in Konzentrationen von mehr als 0,1 Gewichtsprozent des weichmacherhaltigen Materials verwendet werden. Dies gilt für DEHP, DiBP, DnBP und BBzP in Spielzeug und Babyartikeln (Nr. 51) sowie für DiNP, Di-iso-decylphthalat (DiDP) und Di-n-octylphthalat (DnOP) in Spielzeug und Babyartikeln, die von Kindern in den Mund genommen werden können (Nr. 52). Die Beschränkung von DEHP, DnBP, BBzP und DiBP wurde im Jahr 2020 auf Verbraucherprodukte ausgeweitet (Verordnung (EU) Nr. 2018/2005). Die Europäische Chemikalienagentur ECHA hat eine Bewertung des weiteren Regelungsbedarfs für Orthophthalate veröffentlicht (ECHA, 2021). Demnach plant die ECHA, eine Gruppenbeschränkung für fortpflanzungsgefährdende Orthophthalate mit vier bis sechs Kohlenstoffatomen (C4-C6-Phthalate) auszuarbeiten. Die Verwendung von Phthalaten, die als fortpflanzungsgefährdend eingestuft sind, ist in Kosmetika verboten. Ausnahmen hiervon sind jedoch möglich (Art. 15 Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 über kosmetische Mittel). In Verordnung (EU) Nr. 10/2011 über Materialien und Gegenstände aus Kunststoff, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen, sind stoffspezifische Migrationsgrenzwerte für Weichmacher gelistet, die in der Europäischen Union eingesetzt werden dürfen. Von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (European Food Safety Authority, EFSA) wurden für die Verwendung in Lebensmittelkontaktmaterialien tolerierbare tägliche Aufnahmemengen (TDIs) festgelegt, darunter für die Phthalate DnBP, BBzP, DEHP, DiNP und DiDP (EFSA, 2019) sowie für DINCH (EFSA, 2006). Darüber hinaus bestehen weitere Regulierungen für Phthalate, zum Beispiel für die Verwendung in Elektro- und Elektronikgeräten.

HARMONISIERUNG

Welches sind die empfindlichsten, zuverlässigsten und kostengünstigsten Methoden und Biomarker zur Messung von Phthalaten und DINCH?

Zur Messung der Biomarker wurden zwei Methoden als geeignet bewertet: Gaschromatographie mit Tandem-Massenspektrometrie-Kopplung (GC-MS-MS) zur Messung der Di(2-propylheptyl)phthalat (DPHP)-Metaboliten und Flüssigchromatographie-Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS-MS) für alle anderen Metaboliten. Für alle Verbindungen wurde Urin als geeignete Matrix ausgewählt. Ein wichtiger Meilenstein war die Durchführung eines Qualitätssicherungs-/Qualitätskontrollprogramms mit dem Ziel eine europäische Datenbank von Kandidatenlabors zu erstellen, welche für die Analyse von Expositions-Biomarkern gleichermaßen qualifiziert sind. Dieses Programm wurde für ein Teilprojekt, die HBM4EU Aligned Studies (siehe unten) für 15 priorisierte Phthalat- und zwei DINCH-Metaboliten umgesetzt. Durch HBM4EU hat sich die Zahl derjenigen Labore, die diese Metaboliten analysieren können, beträchtlich erhöht.

Zur Harmonisierung der Rekrutierung von Probanden und Probandinnen, der Probenahme sowie der Fragebogenerstellung und -verwendung, wurde ein Konzept für ein Studienprotokoll entwickelt. Ein stoffspezifischer Fragebogen für Phthalate und Ersatzstoffe zur Erfassung aller erforderlichen Informationen zu den Teilnehmenden (wie z. B. individuelle soziodemografische, Ernährungs- und Lebensstil-Faktoren) ermöglicht die Charakterisierung und Ermittlung möglicher Expositionspfade und -quellen.

Die europaweite HBM-Studie – die sogenannten HBM4EU Aligned Studies – setzt sich aus nationalen HBM-Studien der verschiedenen Partnerländer zusammen, die aufgrund zuvor festgelegter Kriterien harmonisiert wurden, sodass die Expositionsdaten vergleichbar sind (Gilles et al., 2021). Für die Gruppe der Phthalate und den Ersatzstoff

DINCH wurden Expositionsdaten für den Zeitraum 2014 bis 2021 für zwei Altersgruppen erfasst: Kinder (6–11 Jahre) sowie Jugendliche (12–18 Jahre). Für Kinder wurden Proben aus zwölf Ländern gesammelt, die 2.880 Personen repräsentieren, für Jugendliche Proben aus elf Ländern, die 2.799 Personen repräsentieren. Die chemische Analyse der Biomarker in den HBM4EU Aligned Studies wurde einer Qualitätskontrolle unterzogen (Esteban et al., 2021; Mol et al., 2022).

Durch die relativ große Zeitspanne des Probenahmezeitraums können „Zeittrendeffekte“ nicht ausgeschlossen werden. In zahlreichen HBM-Studien konnte eine deutliche Abnahme der Konzentrationen der meisten stärker regulierten Phthalate in den letzten 10 bis 20 Jahren festgestellt werden (z. B. Vogel et al., 2023a). Dies sollte bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

EXPOSITION

Wie hoch ist die derzeitige Exposition der EU-Bevölkerung gegenüber Phthalaten?

ALLGEMEINBEVÖLKERUNG

Im Rahmen der HBM4EU Aligned Studies wurden Metaboliten von zehn Phthalaten (BBzP, DEHP, DEP, DiBP, DiDP, DiNP, DnBP, DCHP, DnPeP und DnOP) und dem Ersatzstoff DINCH analysiert. Die Metaboliten der meisten Phthalate und DINCH konnten in der überwiegenden Mehrheit der Proben – zwischen 65 und 100 Prozent – nachgewiesen werden. Die ermittelten Medianwerte (P50) für Kinder und Jugendliche für ausgewählte Phthalate sind in TABELLE 2 dargestellt.

TABELLE 2

Gegenwärtige Belastung von Kindern und Jugendlichen gegenüber Phthalaten und DINCH (P50-Werte der Metabolitkonzentrationen in µg/L) aus den HBM4EU Aligned Studies (Vogel et al., 2023b).

	KINDER	JUGENDLICHE
	P50 [µg/L] METABOLIT(EN)	P50 [µg/L] METABOLIT(EN)
BBzP	3,6	2,71
DEHP	33,5	28,4
DEP	22,7	37,9
DiBP	26,7	24,4
DiDP	1,87	1,94
DiNP	8,5	5,16
DnBP	21,4	24,8
DINCH	3,4	2,4

Darüber hinaus wurde im Rahmen von HBM4EU ein [HBM-Dashboard](#) (HBM4EU, 2022b) erstellt und aktualisiert. Dort können aggregierte Daten aus 33 bestehenden HBM-Studien, in denen Phthalate und DINCH gemessen wurden, online eingesehen werden.

Gibt es Unterschiede in der Exposition zwischen den Ländern und/oder europäischen Regionen?

Für Kinder und Jugendliche wurden Studien aus zwölf beziehungsweise elf Ländern verglichen. Der Lage entsprechend wurden die Länder den vier europäischen Regionen: Nord-, Süd-, Ost- und Westeuropa zugeordnet.

Länderunterschiede in der inneren Exposition wurden sowohl für Kinder als auch für Jugendliche festgestellt. Dabei variierte die mittlere Phthalatbelastung zwischen den Ländern bis zu einem Faktor von 9, das heißt für ein gegebenes Phthalat war die Exposition in der Studie mit dem höchsten ermittelten Wert neunmal so hoch wie in derjenigen Studie mit dem niedrigsten ermittelten Wert. Dies zeigt, wie wichtig europaweite HBM-Studien sind, um eine angemessene Datenlage für EU-weite Regulierung und deren Kontrolle zu bekommen.

Auf Grundlage der HBM4EU Aligned Studies für Kinder weisen Frankreich, Italien und Griechenland im Vergleich zum europäischen Durchschnitt die höchsten Belastungen (geometrisches Mittel) mit Phthalaten und DINCH auf, während Kinder in Dänemark, Ungarn und den Niederlanden die niedrigsten Konzentrationen aufweisen. Bei Jugendlichen sind die Teilnehmenden aus Frankreich, der Slowakei und Norwegen am stärksten (geometrisches Mittel) und die aus Belgien, Polen und Deutschland am wenigsten mit Phthalaten und DINCH belastet (Vogel et al., 2023b).

Um die Ergebnisse der Expositionserfassung für ein breiteres Publikum leicht zugänglich zu machen, wurden sogenannte HBM-Indikatoren für Phthalate und DINCH abgeleitet (Gerofke et al., 2022). In [ABBILDUNG 1](#) ist der Ergebnisindikator für BBzP in Kindern für die geographischen Unterschiede dargestellt. Die Länder einer Region sind in der gleichen Farbe dargestellt (Norden: Blau, Osten: Grün, Süden: Orange, Westen: Gelb).

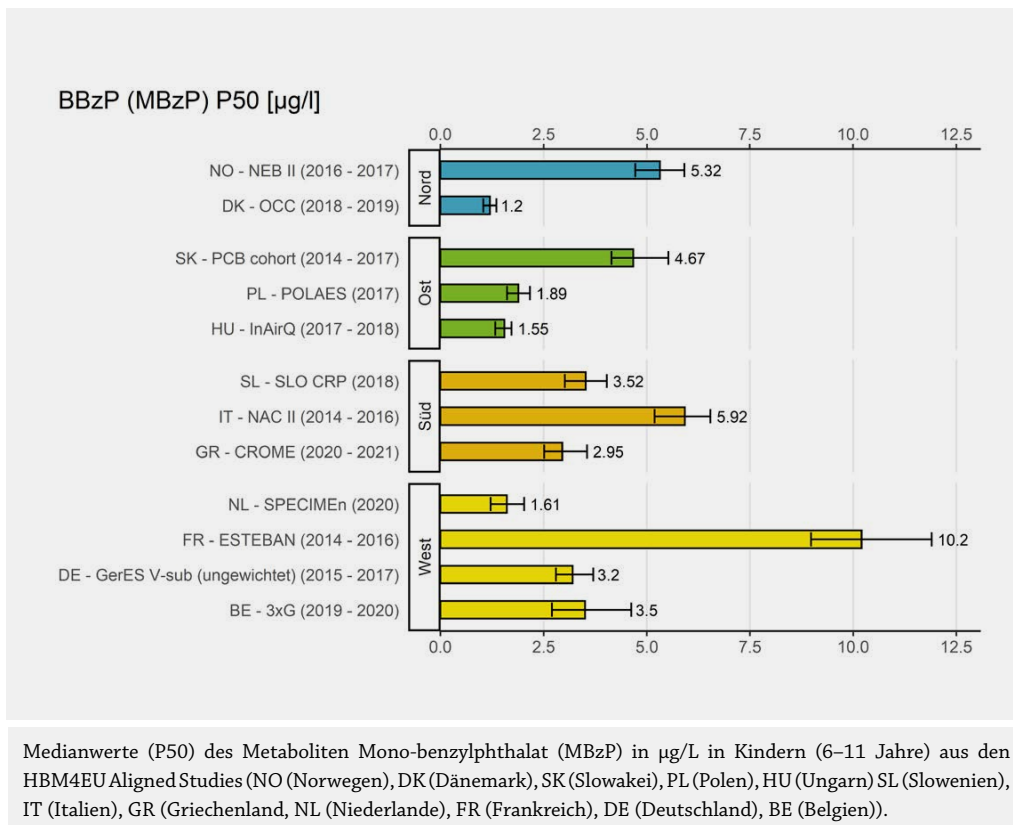
Expositionsunterschiede zwischen den Regionen wurden für die meisten der in den HBM4EU Aligned Studies untersuchten Phthalate und DINCH festgestellt. Insgesamt weisen die regionalen Unterschiede bei Kindern auf ein komplexes Ergebnismuster hin (Vogel et al., 2023b).

Welche Gruppen sind besonders hoch belastet?

Für die meisten Phthalate und DINCH werden in den HBM4EU Aligned Studies höhere Belastungen bei Kindern als bei Jugendlichen gefunden.

In Analysen von in allen europäischen Regionen und Israel seit 2005 durchgeführten HBM-Studien wurden Altersunterschiede beobachtet, wobei die untersuchten Personen zwischen 3 und 60+ Jahre alt waren. So sind beispielsweise Kinder höher mit DnBP belastet als Jugendliche und diese wiederum höher als Erwachsene (Vogel et al., 2023c).

ABBILDUNG I
 Länderunterschiede in
 der Exposition gegen-
 über BBzP.



Ergebnisse über einen möglichen Einfluss des Geschlechts auf die Belastung sowie zu möglichen Zusammenhängen zwischen innerer Exposition und Bildungsstand der Haushaltsmitglieder werden derzeit ausgewertet und in Kürze veröffentlicht.

In der HBM4EU Elektroschrott-Studie (E-waste study) wurde die berufsbedingte Exposition auch gegenüber Phthalaten bei Arbeitnehmenden untersucht. Die Ergebnisse werden in Kürze veröffentlicht.

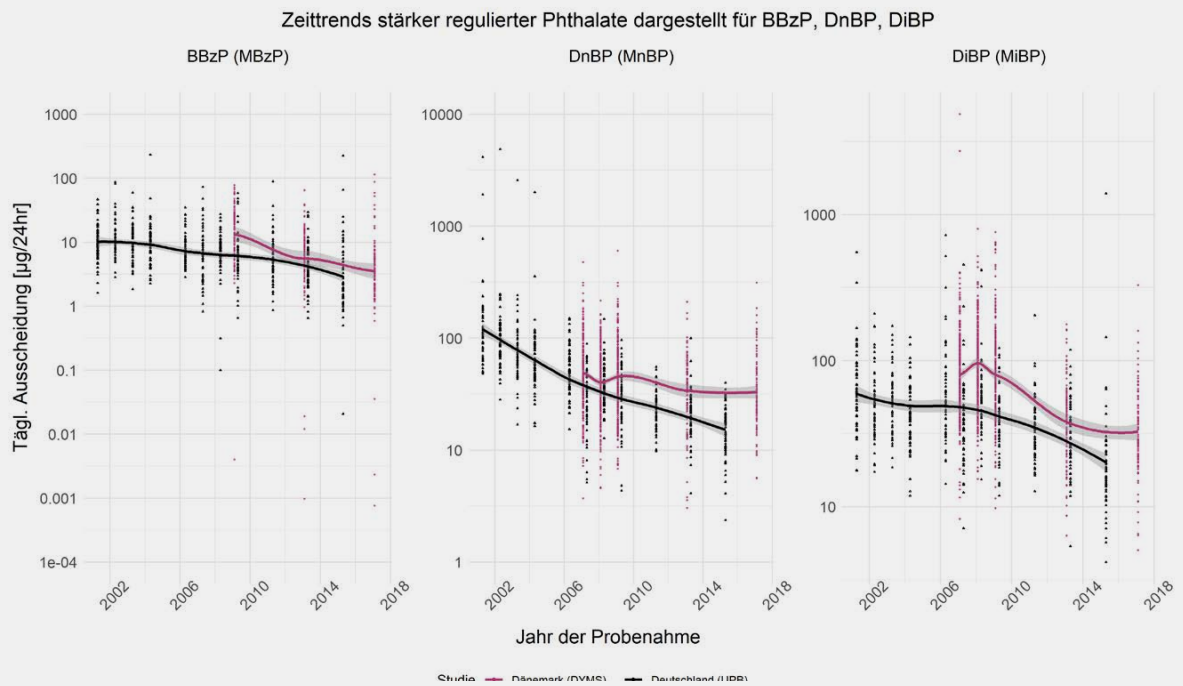
BERUFLICH EXPONIERTERTE

Eine Literaturstudie zur beruflichen Phthalatexposition wurde für die Phthalate DiNP, DiDP und DPHP durchgeführt. Diese Stoffe haben eine weite Verbreitung bei der Herstellung von Kunststoffprodukten und ihre Verwendung unterliegt noch keiner umfassenden Einschränkung. Für alle drei untersuchten Phthalate ergab der Vergleich mit toxikologischen Beurteilungswerten für beruflich Exponierte, dass die ermittelte Exposition bei Einzelstoffbetrachtung nach derzeitigem Kenntnisstand gesundheitlich unbedenklich ist (HBM4EU, 2022c).

ZEITRENDS

Gibt es unterschiedliche zeitliche Trends für im Rahmen von REACH hinsichtlich Beschränkungen und Zulassungspflicht nicht regulierte und unterschiedlich stark regulierte Phthalate und die im Rahmen von REACH nicht regulierten Ersatzstoffe DINCH und DEHTP? Wie wirksam waren verschiedene Schritte zur Eindämmung?

Vogel et al. (2023a) analysierten Zeittrendstudien aus Dänemark und Deutschland und fanden sinkende Konzentrationen seit den 2000er Jahren für die stärker regulierten



MBzP: Mono-benzylphthalat; MiBP: Mono-iso-butylphthalat; MnBP: Mono-n-butylphthalat.

ABBILDUNG 2
 Zeittrends der Metaboliten ausgewählter stärker regulierter Phthalate (BBzP, DnBP und DiBP). Dargestellt sind die Ergebnisse aus Dänemark (Danish Young Man Study (DYMS)) und aus Deutschland (Umweltprobenbank des Bundes (UPB)) (modifiziert nach Vogel et al. 2023a).

Phthalate DEHP, BBzP, DnBP und DiBP (mit einem jährlichen Rückgang von bis zu 17%; **ABBILDUNG 2**) und stabile Konzentrationen für die anders regulierten Phthalate DiNP und DiDP/DPHP, die als Substitute für DEHP, DnBP, BBzP und DiBP eingesetzt werden.

Die zeitlichen Trends seit 2006 für die nicht regulierten Phthalate DEP und DMP zeigen einen jährlichen Rückgang um etwa 17 Prozent, während für die Ersatzstoffe DINCH und DEHTP ein starker Anstieg festzustellen ist (**ABBILDUNG 3**).

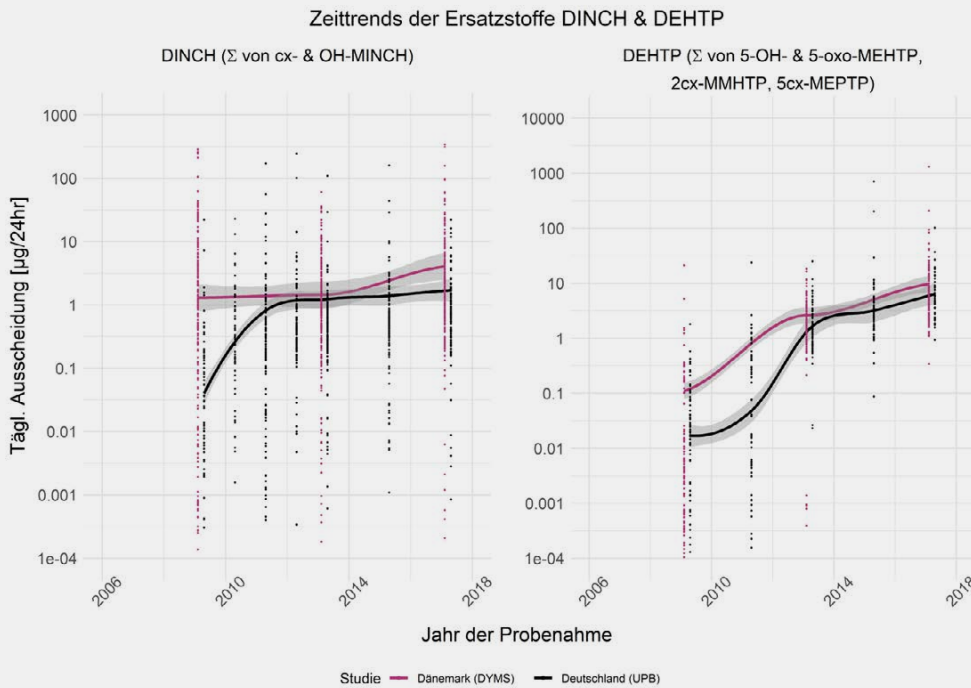
Für die stark regulierten Phthalate verdeutlichen die Daten aus den Zeittrendanalysen der dänischen und deutschen Proben die Wirksamkeit regulatorischer Maßnahmen. Auf der anderen Seite zeigt sich für die im Rahmen von REACH nicht regulierten Ersatzstoffe DEHTP und DINCH ein Trend zunehmender Konzentrationen.

EXPOSITIONSQUELLEN/ DETERMINANTEN

Welches sind die wichtigsten Expositionsquellen und die Gründe für die unterschiedliche Exposition gegenüber Phthalaten und DINCH?

Die Hauptexpositionsquelle für Phthalate und DINCH ist wahrscheinlich die Aufnahme über Lebensmittel (aus Lebensmittelkontaktmaterialien). Auch die tägliche Verwendung von Körperpflege- und Kosmetikprodukten sind wichtige Belastungsquellen. Je nach den Eigenschaften des Phthalats können auch andere Quellen, wie zum Beispiel Staub in Innenräumen und die Aufnahme durch Verschlucken oder Einatmen in der Gas- und Partikelphase zur Gesamtbelastung beitragen.

Vorläufige Ergebnisse zu wichtigen gemeinsamen Belastungsquellen von Kindern und Jugendlichen anhand der HBM4EU-Daten



OH-MINCH: Cyclohexan-1,2-dicarbonsäure-mono-hydroxyisononylester; cx-MINCH: Cyclohexan-1,2-dicarbonsäure-mono-carboxy-isooctylester; 5-OH-MEHTP: 1,4-Benzoldicarbonsäure-mono-(2-ethyl-5-hydroxy-hexyl)-ester; 5oxo-MEHTP: 1,4-Benzoldicarbonsäure-mono-(2-ethyl-5-oxo-hexyl)-ester; 2cx-MMHTP: 1,4-Benzoldicarbonsäure-mono-(2-carboxyl-methyl-hexyl)-ester; 5 cx-MEPTP: 1,4-Benzoldicarbonsäure-mono-(2-ethyl-5-carboxyl-pentyl)-ester.

sind: Fast Food, Lebensmittelverpackungen aus Plastik, PVC-Böden sowie Kosmetika und Hygieneprodukte (Parfüms, Augen-Make-up, Körperlotionen).

GESUNDHEITSRELEVANZ

HBM-BEURTEILUNGSWERTE UND GESUNDHEITLICHE BEWERTUNG DER EXPOSITIONSDATEN

Lassen sich EU-weite HBM-Beurteilungswerte für einzelne Stoffe ableiten? Ist die Exposition gegenüber Phthalaten und DINCH für die Allgemeinbevölkerung von gesundheitlicher Bedeutung?

Im Rahmen von HBM4EU wurde ein gemeinsames Konzept für die Ableitung von gesundheitsbezogenen Beurteilungswerten entwickelt (Apel et al., 2020). Die sogenannten „Human biomonitoring guidance values“ (HBM-GVs) können direkt mit den erhobenen Messwerten verglichen werden und erlauben so eine einfache und anwenderfreundliche toxikologische Beurteilung (Apel et al., 2022). HBM-GVs wurden für die Allgemeinbevölkerung und für Arbeitnehmer und Arbeitnehmerinnen abgeleitet. Dabei stellen die für die Allgemeinbevölkerung abgeleiteten HBM-GVs (HBM-GV_{GenPop}) die Konzentration eines Stoffes oder seiner spezifischen Metaboliten dar, bei der nach derzeitigem Stand des Wissens für die Wirkung des Einzelstoffes kein Risiko einer

ABBILDUNG 3
 Zeittrends der Metaboliten der Weichmacher Ersatzstoffe DINCH und DEHTP. Daten aus Dänemark (Danish Young Man Study (DYMS)) und Deutschland (Umweltprobenbank des Bundes (UPB)) (modifiziert nach Vogel et al., 2023a)

Tabelle 3
 Human Biomonitoring
 Guidance Values für die
 Allgemeinbevölkerung
 (HBM-GV_{GenPop}) für
 ausgewählte Phthalate
 und den Ersatzstoff
 DINCH.

	BIOMARKER	HBM-GV _{GENPOP} IN µg/L ¹	
		KINDER ²	ERWACHSENE (INKL. JUGENDLICHE AB 14 JAHREN) ³
DEHP	∑ 5-oxo-MEHP + 5-OH-MEHP	340	500
	∑ 5-cx-MEPP + 5-OH-MEHP	380	570
DnBP	MnBP	120	190
DiBP	MiBP	160	230
BBzP	MBzP	2.000	3.000
DPHP	∑ oxo-MPHP + OH-MPHP	330	500
DINCH	∑ OH-MINCH + cx-MINCH	3.000	4.500

1 gerundeter Wert; 2 Kinder im Alter von 6–13 Jahren; 3 beinhaltet Frauen im gebärfähigen Alter

5-oxo-MEHP: 5oxo-Mono(2-ethylhexyl) phthalat; 5-OH-MEHP: 5OH-Mono(2-ethylhexyl)phthalat; 5-cx-MEPP: Mono(2-ethyl-5-carboxy-pentyl) phthalate; MnBP: Mono-n-butylphthalat; MiBP: Mono-iso-butylphthalat; MBzP: Mono-benzylphthalat; oxo-MPHP: Oxo-Monopropylheptylphthalat; OH-MPHP: Hydroxy-Monopropylheptylphthalat; OH-MINCH: Cyclohexan-1,2-dicarbonsäure-mono-hydroxyisononylester; cx-MINCH: Cyclohexan-1,2-dicarbonsäure-mono-carboxy-isooctylester

gesundheitlichen Beeinträchtigung zu erwarten ist und folglich kein Handlungsbedarf auf Einzelstoffebene besteht. Die HBM-GVs entsprechen den HBM-I-Werten der deutschen Human-Biomonitoring-Kommission (Angerer et al., 2011; Apel et al., 2017).

HBM-GVs wurden für fünf Phthalate (DEHP, DnBP, DiBP, BBzP und DPHP) und für den Phthalat-Ersatzstoff DINCH abgeleitet, siehe TABELLE 3 (Lange et al., 2021). Für Kinder und Erwachsene, einschließlich Jugendlicher, wurden unterschiedliche Werte festgelegt.

Der Vergleich mit den Expositionswerten aus den HBM4EU Aligned Studies zeigt, dass die Belastungen von bis zu 4 Prozent der europäischen Kinder und Jugendlichen die HBM-GVs überschreiten. Der größte Anteil der HBM-GV-Überschreitungen betrifft die Exposition gegenüber DnBP und DiBP, in geringerem Maße wird aber auch der HBM-GV für DEHP überschritten. Für den Ersatzstoff DINCH gab es in den Aligned Studies keine Überschreitungen der HBM-GVs.

Wie können kumulative Risiken von Phthalaten und anderen antiandrogenen Substanzen hinsichtlich ihrer gesundheitlichen Relevanz bewertet werden? Sind ihre Mischungseffekte relevant für die Regulierung?

Da eine gleichzeitige Exposition gegenüber vielen Phthalaten möglich/wahrscheinlich ist und viele Phthalate nachweislich additiv wirken, wurde eine Risikobewertung für eine Mischung von fünf Phthalaten (DEHP, DnBP, DiBP, BBzP, DiNP) anhand der Expositionsdaten aus den HBM4EU Aligned Studies durchgeführt. Die Auswahl dieser Phthalate erfolgte aufgrund ihrer reproduktionstoxischen Eigenschaften und ihres gemeinsamen Vorkommens in europäischen Teilpopulationen. Die Analyse ergab, dass für etwa 10 Prozent der europäischen Kinder und 7 Prozent der Jugendlichen eine gesundheitliche Gefährdung durch die Exposition gegenüber diesen fünf Phthalaten nach heutigem Wissensstand nicht mit ausreichender Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Bei der traditionellen

Risikobewertung von Einzelstoffen wäre dies unbemerkt geblieben. Diese Ergebnisse unterstreichen die Wichtigkeit der Einbeziehung von Gemischen in die Regulierungspraxis (Lange et al., 2022).

VERKNÜPFUNG VON EXPOSITION UND GESUNDHEITLICHER WIRKUNG

Im Rahmen von HBM4EU wurde eine umfassende Literaturrecherche zur Identifizierung bereits bekannter Effektbiomarker durchgeführt. Unter dem Begriff Effektbiomarker werden beobachtbare und quantifizierbare Veränderungen in einem Organismus zusammengefasst, die aus der Exposition gegenüber Schadstoffen resultieren. Diese biologischen Änderungen können mit dem Entstehen von Krankheiten einhergehen (HBM4EU, 2022d). Bezüglich der Phthalate gibt es zum Beispiel Effektbiomarker, die untersucht werden können, um Hinweise auf eine negative Beeinflussung der Entwicklung des Nervensystems, der sexuellen Reifung, der Hodenfunktion, des Stoffwechsels und des Body-Mass-Index (BMI) sowie des Immunsystems zu erhalten.

Eine Strategie für die Auswahl von Effektbiomarkern, die mit mechanistischen Informationen (z. B. Adverse Outcome Pathways, AOPs), gesundheitlichen Auswirkungen und Expositionszeiträumen (z. B. Biomarker für reproduktive Wirkungen im Zusammenhang mit der Phthalatexposition bei Kindern/Jugendlichen) untermauert werden, wurde mittlerweile publiziert (Baken et al., 2019).

FAZIT UND AUSBLICK

HBM4EU hat wesentlich dazu beigetragen, eine Reihe für die Chemikalienpolitik bedeutender Datenlücken zu schließen. Gleichzeitig hat HBM4EU weiteren Forschungs- und Handlungsbedarf identifiziert.

HBM4EU hat gezeigt, dass trotz umfangreicher Regulierung ein nennenswerter Teil der Kinder und Jugendlichen in Europa noch so hoch mit Phthalaten belastet ist, dass gesundheitliche Wirkungen nicht mit

ausreichender Sicherheit ausgeschlossen werden können. Dies gilt insbesondere, wenn man die Mehrfachbelastungen in die Bewertung einbezieht.

Ersatzstoffe, die für die streng regulierten fortpflanzungsgefährdenden Phthalate verwendet werden, sollten in HBM-Studien zukünftig verstärkt untersucht werden. Sie werden in großen Mengen eingesetzt und gelangen auf den gleichen Wegen in den menschlichen Körper, allerdings sind sie bisher weit weniger gut toxikologisch untersucht als die mittlerweile regulierten Phthalate.

Weitere gezielte Humanstudien zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Exposition und gesundheitlichen Folgen wären hilfreich, um das Verständnis einer Kausalität zwischen Exposition und gesundheitlichen Auswirkungen zu erweitern.

Risikobewertungen für Mischungen von Phthalaten sind unerlässlich. Dabei stehen die Weiterentwicklung, Testung und Einbeziehung der Methodik für reale Mischungseffekte in den Regulierungsprozess im Vordergrund. Konventionen für die Integration von Mischungseffekten in regulatorische Risikobewertungen sind dabei zwingend notwendig, zum Beispiel die Anwendung eines Mischungsbewertungsfaktors.

Eine weitere Aufklärung von Belastungsquellen und -zusammenhängen ist erforderlich – auch, um Vorschläge zur Belastungsminderung so passgenau wie möglich zu gestalten. Gezielte Studien, wie zum Beispiel Lebensmittel-Duplikat-Studien könnten hierzu einen Beitrag leisten.

Die Gruppe der Phthalate, die aufgrund ihrer chemischen Struktur gesundheitlich bedenklich sind oder sein könnten, ist groß. Adverse Outcome Pathway (AOP)-Arbeiten könnten dazu beitragen, die Wirkungsmechanismen besser zu verstehen und über mögliche Notwendigkeiten für weitere Regulierungen einer größeren Gruppe von Verbindungen auf der Grundlage eines erweiterten mechanistischen Verständnisses entscheiden zu können.

Trotz der beobachteten rückläufigen Trends ist die Exposition europäischer Kinder und

Jugendlicher nach wie vor gesundheitlich bedenklich. Deshalb ist ein kontinuierliches Human-Biomonitoring sowohl für regulierte als auch für nicht regulierte Phthalate erforderlich, um zu prüfen, wie sich die bestehenden Regulierungen im Zeitverlauf bewähren und um gegebenenfalls die Notwendigkeit zusätzlicher Maßnahmen aufzuzeigen, um die Bevölkerung sicher vor gesundheitlichen Auswirkungen zu schützen. ●

LITERATUR

- Angerer, J., Aylward, L. L., Hays, S. et al. (2011). Human biomonitoring assessment values: approaches and data requirements. *Int J Hyg Environ Health*, 214(5), 348–360. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2011.06.002>
- Apel, P., Lamkarkach, F., Lange, R. et al. (2022). Human biomonitoring guidance values (HBM-GVs) for priority substances under the HBM4EU initiative – New values derivation for deltamethrin and cyfluthrin and overall results. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 248, 114097. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2022.114097>
- Apel, P., Rousselle, C., Lange, R. et al. (2020). Human biomonitoring initiative (HBM4EU) – Strategy to derive human biomonitoring guidance values (HBM-GVs) for health risk assessment. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 230, 113622. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113622>
- Apel, P., Angerer, J. & Wilhelm 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(2 Pt A), 152–166. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.09.007>
- Baken, K. A., Lambrechts, N., Remy, S. et al. (2019). A strategy to validate a selection of human effect biomarkers using adverse outcome pathways: Proof of concept for phthalates and reproductive effects. *Environmental Research*, 175, 235–256. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.05.013>
- Deutsche HBM Kommission (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(6), 770-85. <https://doi.org/10.1007/s00103-011-1278-1>
- ECHA – European Chemicals Agency. (2022). List of substances of very high concern. Abgerufen am 18. Januar 2023 von <https://www.echa.europa.eu/candidate-list-table>
- ECHA – European Chemicals Agency. (2021). Assessment of regulatory needs. Group: ortho phthalates. Abgerufen am 18. Januar 2023 von <https://echa.europa.eu/documents/10162/7f9f20fe-a7db-f9bf-6535-f68b2f84d396>
- EFSA – Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit. (2019). 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. *The EFSA Journal*, 17(12), e05838. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5838>
- EFSA – Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit. (2006). Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request related to a 12th list of substances for food contact materials. Question N°EFSA-Q-2004-073, EFSA-Q-2006-024, EFSA-Q-2005-238a, EFSA-Q-2005-238b, EFSA-Q-2005-238c, EFSA-Q-2006-012, EFSA-Q-2006-027. *The EFSA Journal*, 395-401, 1–21. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2006.395>
- EG – Europäische Gemeinschaft. (2009). Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 30. November 2009 über kosmetische Mittel. *Amtsblatt der Europäischen Union*, L 342, 59–209.
- EG – Europäische Gemeinschaft. (2006). Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Dezember 2006 zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH), zur Schaffung einer Europäischen Chemikalienagentur, zur Änderung der Richtlinie 1999/45/EG und zur Aufhebung der Verordnung (EWG) Nr. 793/93 des Rates, der Verordnung (EG) Nr. 1488/94 der Kommission, der Richtlinie 76/769/EWG des Rates sowie der Richtlinien 91/155/EWG, 93/67/EWG, 93/105/EG und 2000/21/EG der Kommission. *Amtsblatt der Europäischen Union*, L 36, 3–280.
- Esteban López, M., Göen, T., Mol, H. et al. (2021). The European human biomonitoring platform – Design and implementation of a laboratory quality assurance/quality control (QA/QC) programme for selected priority chemicals. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 234, 113740. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2021.113740>
- EU – Europäische Union. (2018). Verordnung (EU) Nr. 2018/2005 vom 17. Dezember 2018 zur Änderung des Anhangs XVII der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH) in Bezug auf Bis(2-ethylhexyl) phthalat (DEHP), Dibutylphthalat (DBP), Benzylbutylphthalat (BBP) und Diisobutylphthalat (DIBP). *Amtsblatt der Europäischen Union*, L 322, 14–19.
- EU – Europäische Union. (2011). Verordnung (EU) Nr. 10/2011 über Materialien und Gegenstände aus Kunststoff, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen. *Amtsblatt der Europäischen Union*, L 12, 1–89.

- Gerofke, A., David, M., Schmidt, P. et al. (2022). From science to policy: How European HBM indicators help to answer policy questions related to phthalates and DINCH exposure. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 247, 114073. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2022.114073>
- Gilles, L., Govarts, E., Rambaud, L. et al. (2021). HBM4EU combines and harmonises human biomonitoring data across the EU, building on existing capacity – The HBM4EU survey. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 237, 113809. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2021.113809>
- HBM4EU (2022a). *Scoping documents for 2021 for the first and second second round HBM4EU priority substances*. https://www.hbm4eu.eu/wp-content/uploads/2021/03/HBM4EU_D4.9_Scoping_Documents_HBM4EU_priority_substances_v1.0.pdf
- HBM4EU (2022b). *EU HBM Dashboard*. Abgerufen am 18. Januar 2023 von <https://www.hbm4eu.eu/what-we-do/european-hbmaplatform/eu-hbm-dashboard/>
- HBM4EU (2022c). Deliverable 5.5 Human biomonitoring in risk assessment: 2nd set of examples on the use of HBM in risk assessments of HBM4EU priority chemicals. <https://www.hbm4eu.eu/work-packages/deliverable-5-5-human-biomonitoring-in-risk-assessment-2nd-set-of-examples-on-the-use-of-hbm-in-risk-assessments-of-hbm4eu-priority-chemicals/> (Annex G: phthalates risk assessment, part B: occupational population).
- HBM4EU (2022d). *Effektbiomarker. Was Sie wissen müssen*. https://www.hbm4eu.eu/wp-content/uploads/2018/12/20166-_brief_n1_biomarkers_DE_v03_HL_JG.pdf
- Howdeshell, K. L., Hotchkiss, A. K., Gray, L. E. Jr. (2017). Cumulative effects of antiandrogenic chemical mixtures and their relevance to human health risk assessment. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 220(2 Pt A), 179–188. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.11.007>
- Kolossa-Gehring, M., Pack, L. K., Hülck, K. et al. (2023). HBM4EU from the Coordinator's perspective: lessons learnt from managing a large-scale EU project. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 247, 114072. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2022.114072>
- Kortenkamp, A., Scholze, M., Ermler, S. et al. (2022). Combined exposures to bisphenols, polychlorinated dioxins, paracetamol, and phthalates as drivers of deteriorating semen quality. *Environment International*, 165, 107322. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107322>
- Lange, R., Vogel, N., Schmidt, P. et al. (2022). Cumulative risk assessment of five phthalates in European children and adolescents. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 246, :114052. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2022.114052>
- Lange, R., Apel, P., Rousselle, C. et al. (2021). The European Human Biomonitoring Initiative (HBM4EU): Human biomonitoring guidance values for selected phthalates and a substitute plasticizer. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 234, 113722. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2021.113722>
- Mol, H. G. J., Elbers, I., Palmke, C. et al. (2022). Proficiency and Interlaboratory Variability in the Determination of Phthalate and DINCH Biomarkers in Human Urine: Results from the HBM4EU Project. *Toxics*, 10(2), 57. <https://doi.org/10.3390/toxics10020057>
- National Research Council (US) Committee on the Health Risks of Phthalates. (2008). *Phthalates and Cumulative Risk Assessment: The Tasks Ahead*. National Academies Press (US). <https://doi.org/10.17226/12528>
- Ougier, E., Ganzleben, C., Lecoq, P. et al. (2021). Chemical prioritisation strategy in the European Human Biomonitoring Initiative (HBM4EU) – Development and results. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 236, 113778. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2021.113778>
- Rider, C. V., Wilson, V. S., Howdeshell, K. L. et al. (2009). Cumulative effects of in utero administration of mixtures of "antiandrogens" on male rat reproductive development. *Toxicologic Pathology*, 37(1), 100–113. <https://doi.org/10.1177/0192623308329478>
- Vogel, N., Frederiksen, H., Lange, R. et al. (2023a). Urinary excretion of phthalates and the substitutes DINCH and DEHP in Danish young men and German young adults between 2000 and 2017 – A time trend analysis. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 248, 114080. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2022.114080>
- Vogel, N., Schmidt, P., Lange, R. et al. (2023b). Current exposure to phthalates and DINCH in European children and adolescents – Results from the HBM4EU Aligned Studies 2014 to 2021. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 249, 114101. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2022.114101>
- Vogel, N., Lange, R., Schmidt, P. et al. (2023c). Exposure to Phthalates in European Children, Adolescents and Adults since 2005: A Harmonized Approach Based on Existing HBM Data in the HBM4EU Initiative. *Toxics* 2023, 11, 241. <https://doi.org/10.3390/toxics11030241>

KONTAKT

Antje Gerofke
Umweltbundesamt
Fachgebiet II 1.2 „Toxikologie, gesundheitsbezogene Umweltbeobachtung“
Corrensplatz 1
14195 Berlin
E-Mail: antje.gerofke@uba.de

[UBA]

