

Substitutionseffekte bei Phthalaten

Humanbiomonitoring untersucht Exposition gegenüber Weichmachern



Holger M. Koch, Tobias Weiß, Thomas Brüning

Über fünf Millionen Tonnen Phthalate werden jährlich weltweit produziert. Die meisten Phthalate werden als Weichmacher in der Kunststoffherstellung überwiegend für PVC (Polyvinylchlorid) verwendet. In Weich-PVC (z.B. in Schläuchen oder auch Blutbeuteln) kann der Weichmachergehalt 40 Prozent oder mehr des gesamten Kunststoffartikels ausmachen. Im Rahmen des Humanbiomonitorings beobachtet und begleitet das IPA den Wandel weg von endokrin aktiven, reproduktionstoxischen Phthalaten hin zu Ersatzprodukten mit toxikologisch vorteilhafteren Eigenschaften.

Weichmacher sind chemisch nicht fest im Kunststoff verankert, sondern nur in ihm gelöst (etwa wie Öl in einem Schwamm); deshalb kann sich der Weichmacher abhängig von der Beanspruchung des Kunststoffes mit der Zeit wieder aus diesem herauslösen; ein Effekt, der sich bei der Alterung von Kunststoffen beobachten lässt: der Kunststoff wird spröde und brüchig. Andere Phthalate finden Verwendung als Löse- und Formulierungshilfsmittel oder Spezialchemikalien; die Anwendungen reichen hier von Lacken und Farben über Pflanzenschutzmittel bis hin zu Körperpflegemitteln und Kosmetika. Neben den direkt in der Herstellung und Verarbeitung beschäftigten Personen nimmt so jeder Bürger der industrialisierten Welt direkt oder indirekt täglich Phthalate auf, sei es über belastete Nahrung, über Innenraumluft, über Körperpflegemittel, über das in den Mund nehmen von Kunststoffgegenständen/Spielzeugen (v.a. Kinder), oder wenn er in medizinischer Behandlung ist (Blutbeutel, Infusionen).

Phthalate als endokrine Disruptoren

Einige Phthalate sind in den letzten Jahren als sogenannte Endokrine Disruptoren und wegen ihrer reproduktions- und entwicklungstoxischen Eigenschaften in die Diskussion gekommen. In

Tierstudien rufen bestimmte Phthalate Effekte hervor, die sich unter dem sog. „Phthalat-Syndrom“ subsumieren lassen: Bei Phthalatbelastungen im Mutterleib (*in-utero*) zeigen vor allem die männlichen Nachkommen reduzierte Spermienzahl, Unfruchtbarkeit, Beeinflussung des männlichen Phänotypus (z.B. anogenitaler Abstand AGD: Abstand zwischen Anus und Geschlechtsorgan, Brustanlagen), *Kryptorchismus* (Hodenhochstand), *Hypospadie* (Entwicklungsstörung der Harnröhre) und andere Missbildungen der Fortpflanzungsorgane. Diese Effekte sind charakteristisch für eine Störung androgen-vermittelter Hormonwirkungen. In der Tat zeigen Tierversuche, dass bestimmte Phthalate den testikulären Testosteronspiegel signifikant absenken, was als die Hauptursache für die zuvor beschriebenen Effekte angesehen wird. Es muss davon ausgegangen werden, dass die Wirkmechanismen auch für den Menschen von Relevanz sein können. Eine Reihe von epidemiologischen Studien legt einen Zusammenhang zwischen Phthalatbelastungen und negativen Auswirkungen auf den Nachwuchs auch beim Menschen nahe. Direkte Belege hierfür fehlen jedoch. Ob ein direkter Beleg für diesen Zusammenhang im Menschen jemals erbracht werden kann, erscheint fraglich, da der Zeitpunkt der relevanten Phthalatexposition (während der Schwangerschaft)

und möglicher Effekte (z.B. Unfruchtbarkeit des Nachwuchses) oft Jahrzehnte auseinanderliegen können. Außerdem ist bekannt, dass Phthalatbelastungen intra-individuell stark schwanken und retrospektiv nur sehr schwer abgeschätzt werden können.

In der Europäischen Union wurden im Jahr 2001 mit DnBP (Di-n-butylphthalat) und DEHP (Di-ethylhexylphthalat) die ersten Phthalate als entwicklungs- und reproduktionstoxisch eingestuft; über die Jahre folgten weitere Phthalate (► Tabelle 1). Mit dieser Einstufung gehen auch Kennzeichnungspflichten einher, die ebenfalls in der Tabelle dargestellt sind. Ferner dürfen reproduktionstoxisch eingestufte Chemikalien nicht in Kosmetika verwendet werden. Medizinprodukte, die als reproduktionstoxisch (Repro Cat. 1 oder 2) eingestufte Phthalate enthalten, müssen seit 2007 entsprechend der Richtlinie 2007/47/EG gekennzeichnet werden.

Rückschlüsse auf Reproduktionstoxizität durch chemische Struktur

Diese Einstufungen spiegeln auch die Erkenntnisse aus Tierstudien wieder, die einen Zusammenhang der anti-androgenen und reproduktionstoxischen Wirkstärke der Phthalate mit der Länge ihrer Alkyl-Seitenketten herstellen. Alle Phthalate mit Längen der unverzweigten Alkylkette zwischen drei (DiBP, Di-iso-butylphthalat) und bis zu sieben Kohlenstoffatomen, wobei die Gesamtkohlenstoffanzahl im Alkohol kleiner oder gleich 8 ist (DEHP), fallen in dieses Wirkfenster (Lioy et al. 2015). An den Rändern dieses Bereiches nehmen die Aktivitäten ab. So ist auch für DiNP (Di-isononyl phthalat), das eine aus vielen Isomeren zusammengesetzte Alkyl-seitenkette trägt, eine endokrine Aktivität wissenschaftlich belegt. Diese ist jedoch um den Faktor drei geringer, als die des DEHP. Auch aus diesem Grund darf DiNP zusammen mit anderen Phthalaten bereits seit 1999 in der EU in bestimmten Spielzeugen und Babyartikeln nicht mehr verwendet werden. Dieses Anwendungsverbot besteht auch für DiDP (Di-isodecyl phthalat) und DnOP (Di-n-octyl phthalat), obwohl aktuelle Tierstudien inzwischen belegen, dass für diese Phthalate keine endokrine Aktivität anzunehmen ist.

Aufgrund der oben genannten regulatorischen Maßnahmen sowie der anhaltenden wissenschaftlichen, politischen und öffentlichen Diskussionen um die toxikologische Aktivität bestimmter Phthalate

befindet sich der weltweite Phthalat- bzw. Weichmachermarkt seit der Jahrtausendwende in einem tiefgreifenden Umbruchprozess (► Abbildung 1).

Es ist zu beobachten, dass für West-Europa der Verbrauch der als reproduktionstoxisch eingestuften Phthalate (DiBP, DnBP, BBzP und DEHP) signifikant eingebrochen ist. So reduzierte sich zum Beispiel der Verbrauch an DEHP von ca. 450 Kilotonnen im Jahr 1999 auf aktuell ca. 50 Kilotonnen. Dieser Rückgang wurde durch den mehr als doppelt erhöhten Verbrauch v.a. von DiNP teilweise, aber nicht vollständig abgefangen. Für Phthalate wie BBzP und DiBP wurde im Rahmen von REACH keine Autorisierung beantragt, sodass diese seit dem 21. Februar 2015 in der EU nicht mehr produziert werden dürfen. Da bisher noch keine entsprechenden Restriktionen bestehen, können Artikel, die diese beiden Phthalate enthalten, aber immer noch nach Europa importiert und somit Verbraucher exponiert werden.

Bedarf an alternativen Weichmachern gestiegen

Als zwangsläufige Konsequenz hat sich somit in den letzten Jahren der Bedarf an alternativen Weichmachern erhöht und wird weiter steigen, die frei von regulatorischen Beschränkungen sind, da diese nicht in Verdacht stehen reproduktionstoxische (oder andere relevante toxische) Eigenschaften zu besitzen, und die sich strukturell von den in Verruf geratenen Phthalaten unterscheiden (► Abbildung 2).

Als einziges Phthalat in dieser Gruppe der alternativen Weichmacher befindet sich DPHP (Di(2-propylheptyl)phthalat), das sich mit einer unverzweigten Kettenlänge von sieben Kohlenstoffatomen (und mehr als acht Kohlenstoffatomen im Alkohol) außerhalb des Wirkfensters der reproduktionstoxischen Phthalate befindet und im Unterschied zu DiDP (Di-isodecyl phthalat) eine wesentlich geringere Spreizung des Isomerenmusters aufweist. Zudem wird DPHP lediglich für verbraucherferne Anwendungen z. B. für Dachbeläge und Abdeckplanen, Kabel- und Drahtummantelungen sowie im KFZ-Bereich vermarktet. Hexamoll® DINCH® (1,2-Cyclohexandicarbonsäurediisononylester) ist ein neu entwickelter, nicht aromatischer, nicht planarer Weichmacher, der speziell für

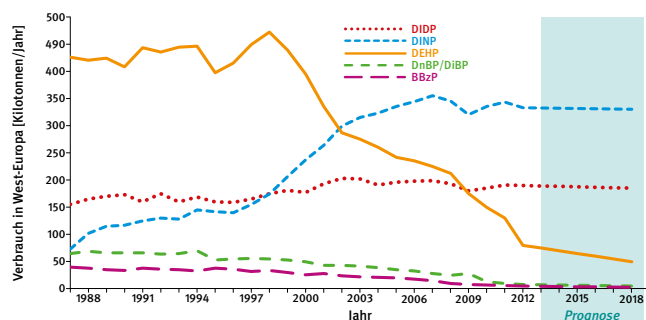


Abbildung 1: Phthalat-Verbrauch in West-Europa (in Kilotonnen/Jahr), ab 2013 als Prognose. Daten aus Bizzari et al. (2013).

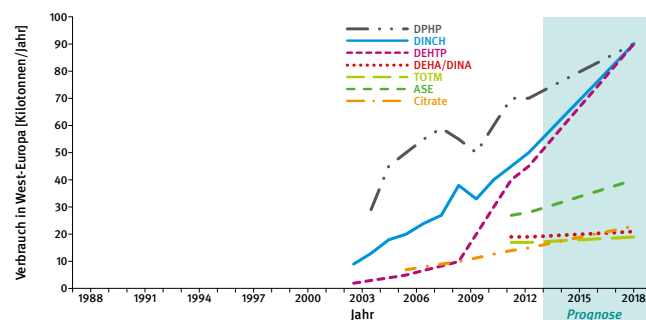


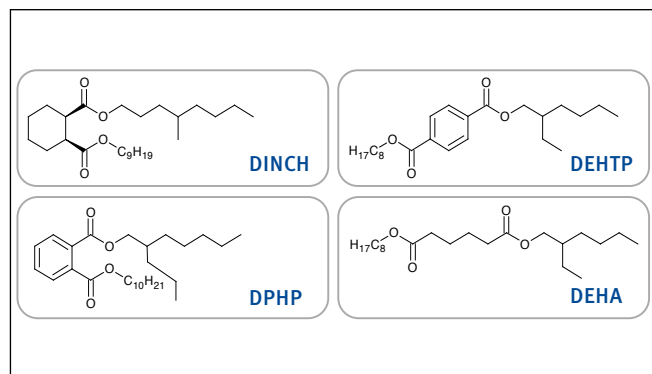
Abbildung 2: Verbrauch alternativer Weichmacher in West-Europa (in Kilotonnen/Jahr), ab 2013 als Prognose. Daten aus Bizzari et al. (2013).

Phthalat	Verordnung (EG) Nr. 1272/2008		Beschränkungen nach Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 Anhang XVII*
	Einstufung (Jahr)	Kennzeichnung	
DMP	-	-	-
DEP	-	-	-
DiBP	Repr. 1B (2009)	H360Df	-
DnBP	Repr. 1B (2001)	H360Df	X
BBzP	Repr. 1B (2004)	H360Df	X
D-i/n-PeP	Repr. 1B (2004)	H360FD	-
DnHexP	Repr. 1B (2013)	H360FD	-
DEHP	Repr. 1B (2001)	H360FD	X
DnOP	-	-	X
DiNP	-	-	X
DiDP	-	-	X
DPHP	-	-	-

H360D: Kann das Kind im Mutterleib schädigen.
H360F: Kann die Fruchtbarkeit beeinträchtigen.
H360F: Kann vermutlich die Fruchtbarkeit beeinträchtigen.
* Verbot in Spielzeug und Babyartikeln (für DnOP, DiNP und DiDP: die in den Mund genommen werden können)

Abkürzungen (CAS-Nr. in Klammern): DMP: Dimethylphthalat (131-11-3); DEP: Diethylphthalat (84-66-2); DiBP: Di-iso-butylphthalat (84-69-5); DnBP: Di-n-butylphthalat (84-74-2); BBzP: Benzylbutylphthalat (85-68-7); D-i/n-PeP: Di-pentylphthalat, verzweigt und linear (84777-06-0, 131-18-0, 605-50-5); DnHexP (84-75-3): Dihexylphthalat; DEHP: Di (2-ethylhexyl)phthalat (117-81-7); DnOP: Di-n-octylphthalat (117-84-0); DiNP: Di-isononyl phthalat (28553-12-0, 68515-48-0); DiDP: Di-iso-decyl phthalat (26761-40-0, 68515-49-1); DPHP: Di (2-propylheptyl) phthalat (53306-54-0).

Tabelle 1: Einstufungen der bekanntesten Phthalate nach Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 sowie Anwendungsbeschränkungen nach Verordnung (EG) Nr. 1907/2006.



* neben DEHA (Alkylseitenkette basierend auf 2-Ethylhexanol) wird auch DiNA (Alkylseitenkette basierend auf iso-Nonylakohol) bearbeitet.

Abbildung 3: Bedeutende, alternative Weichmacher als Substitute für die kritisch eingestuft Phthalate.

sensitive Anwendungen in Lebensmittelverpackungen, in Kinderspielzeug und im medizinischen Bereich vermarktet wird. DEHTP (Diethylhexylterephthalat), das trotz der Namensverwandtschaft zu DEHP kein Phthalat im engeren Sinne darstellt wird ebenfalls für sensitive Anwendungen vermarktet, stellt jedoch im Gegensatz zu DPHP und DINCH eine relativ alte Chemikalie dar, die erst durch den Substitutionsprozess neue Bedeutung erlangt hat. Für alle drei alternativen Weichmacher ist ein stark ansteigender Verbrauch zu beobachten; für 2020 ist mit Verbräuchen von jeweils ca. 100 Kilotonnen in West-Europa zu rechnen. Weitere alternative Weichmacher sind die Adipate DEHA (Di(2-ethylhexyl) adipat) und DiNA (Di-isononyl adipat), ASE^cs (Alkansulfonsäurephenylester; Mesamoll®), Trimellitate wie TOTM (Triocyltromellitat, eigentlich TEHTM (Tris(2-ethylhexyl)trimellitat)) und Citrate.

Humanbiomonitoring zu Weichmacher-Belastung an Arbeitsplätzen

Wissenschaftler des IPA beobachten und beurteilen Phthalat/Weichmacher-Belastungen an Arbeitsplätzen sowie in der Allgemeinbevölkerung bereits seit vielen Jahren über das sogenannte Human-Biomonitoring (HBM). Im HBM dienen spezifische Abbauprodukte (Metabolite) der Phthalate im Urin als Expositionsmarker, die die innere und damit tatsächliche Belastung gegenüber Phthalaten objektivieren können. Mit den derzeit am IPA etablierten und kontinuierlich weiterentwickelten HBM-Methoden kann über die Analyse von spezifischen Phthalat-Metaboliten im Urin aktuell die Belastung gegenüber den 10 wichtigsten Phthalaten erfasst und bewertet werden. Anhand der Analyse von eingelagerten Urinproben der Umweltprobenbank (älteste Urinproben aus 1988) konnte aufgezeigt werden, dass die Verlaufskurven der Phthalat-Metabolite in den Urinproben nahezu deckungsgleich die veränderten, in Abbildung 1 dargestellten Verbräuche der Phthalate widerspiegeln. So konnte gezeigt werden, dass sich regulative Maßnahmen und damit verbundene Marktveränderungen sehr schnell im Belastungsprofil der Allgemeinbevölkerung niederschlagen. Ferner erlaubt das Human-Biomonitoring (bei quantitativer Kenntnis der Verstoffwechslung) ausgehend von den Metaboliten eine sehr verlässliche Hochrechnung der täglich aufgenommenen Phthalatmengen. Diese Berechnungen haben ergeben, dass v.a. in früheren Jahren (und vereinzelt bis heute) Phthalate in so hohen Mengen aufgenommen worden sind (v.a. DEHP und DnBP), dass die als tolerable erachteten Aufnahmemengen (TDI) überschritten worden sind. Studien zum Beispiel in der KFZ-Industrie zeigten, dass der Wandel weg von DEHP hin zu DiNP und DiDP bereits vollzogen ist und kritische Belastungen gegenüber DEHP so vermieden werden können (Koch et al. 2012). Gleichzeitig erlauben solche HBM-Studien weitere Maßnahmen zur Expositionsminimierung zu begleiten, und auch bisher schwer zu erfassende Aufnahmewege zum Beispiel über die Haut oder arbeitshygienische Einflüsse zu erfassen. So konnte erst kürzlich in einer experimentellen, durch ein HBM am IPA begleiteten Studie gezeigt werden (siehe „Für Sie gelesen“), dass für bestimmte, kürzerkettige Phthalate auch die direkte Aufnahme aus der Luft über die Haut einen Expositionspfad darstellt, der quantitativ vergleichbar mit der inhalativen Aufnahme sein kann (Weschler et al. 2015).



Die meisten Phthalate werden als Weichmacher in der Kunststoffverarbeitung eingesetzt. Einige Phthalate wurden in den letzten Jahren aufgrund ihrer reproduktionstoxischen Eigenschaften sehr kritisch betrachtet.

Aufgrund der oben geschilderten Vorteile des HBM werden am IPA aktuell mehrere Biomonitoring-Verfahren entwickelt, die arbeits- wie umweltbedingte Belastungen gegenüber den alternativen Weichmachern erfassen können. Im groß angelegten Kooperationsprojekt zur Förderung des Human-Biomonitoring zwischen dem Bundesumweltministerium (BMUB) und dem Verband der Chemischen Industrie (VCI) wurden seit 2010 insgesamt sieben alternative Weichmacher zur Methodenentwicklung ausgewählt. Vier dieser ausgewählten Weichmacher werden allein vom IPA bearbeitet (DINCH, DEHTP, DEHA, DINÄ); für DPHP ist die Methodenentwicklung in Kooperation mit dem Institut für Biomonitoring der Currenta GmbH durchgeführt worden (► Abbildung 3). Methoden für ASE und TOTM werden im Rahmen des BMUB-VCI-Projekts außerhalb des IPA entwickelt.

HBM-Methodenentwicklung am IPA

Eine HBM-Methodenentwicklung gliedert sich grundsätzlich in drei Teilbereiche:

1. Entwicklung einer analytischen Methode zur Erfassung spezifischer Stoffwechselprodukte im Urin.
2. Quantitative Untersuchung des Humanmetabolismus zur Charakterisierung der Ausscheidungs-Kinetik und Ermittlung metabolischer Konversionsfaktoren der ausgewählten Stoffwechselprodukte.
3. Erste Bestimmung der so neu etablierten Expositions-Biomarker in Proben beruflich belasteter Personen bzw. in Proben von Personen aus der Allgemeinbevölkerung.

Für DINCH, als eine der ersten Substanzen, die im Jahr 2010 innerhalb des BMUB-VCI Kooperationsprojektes ausgewählt worden ist, wurde der oben beschriebene Weg bereits vollständig beschritten. So wurde 2012 eine auf HPLC-MS/MS basierende Analysenmethode veröffentlicht (Schütze et al. 2012) und im darauffolgenden Jahr der Humanmetabolismus beschrieben (Koch et al. 2013). Die in dieser Studie beschriebenen spezifischen Expositions-Biomarker

(Stoffwechselprodukte mit oxidativ modifizierter Alkylseitenkette; OH-MINCH, oxo-MINCH und cx-MINCH) stehen seitdem für ein HBM zur Verfügung (► Abbildung 4).

Nachweis des Alternativ-Weichmachers DINCH

Da es sich bei DINCH um einen völlig neu entwickelten Alternativ-Weichmacher handelt, der erst 2002 in den Markt eingeführt wurde, bestand großes Interesse daran zu untersuchen, ob (und wann) sich die Markteinführung auch in inneren Belastungen zeigt und ob sich der über die letzten Jahre deutlich gestiegene DINCH Verbrauch auch in einem Anstieg der inneren Belastung widerspiegelt. Als letzter Schritt sollte in einer Expositions- und Risikoabschätzung geprüft werden, wie sich die gefundenen DINCH-Belastungen auch im Vergleich zu den klassischen Phthalaten verhalten. Um dies zu untersuchen, wurden dem IPA verblindet 300 Urinproben der Umweltprobenbank aus den Jahren 1999, 2003, 2006, 2009 und 2012 zur Verfügung gestellt. Die Analysedaten wurden dem Umweltbundesamt übermittelt und dann dort den Jahren der Probenahme zugeordnet. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in ► Abbildung 5 für den spezifischen Hauptmetaboliten OH-MINCH dargestellt (Schütze et al. 2014).

Während vor der Markteinführung (1999) und im Jahr nach der Markteinführung (2003) noch keine DINCH Metabolite in den Urinproben zu finden waren, traten DINCH Metabolite erstmalig in Urinproben aus dem Jahr 2006 auf, mit einer kontinuierlichen Steigerung der Nachweisraten und der gemessenen Konzentrationen über die weiteren Jahre. 2012 wurden DINCH Metabolite in über 98 Prozent der untersuchten Proben gefunden mit einem Median für OH-MINCH von 0,39 µg/L und einem Maximalwert von 236 µg/L. Aus diesen Metabolitkonzentrationen lässt sich die täglich aufgenommene DINCH-Dosis abschätzen und mit der als tolerabel erachteten DINCH-Dosis (TDI) von 1000 µg/kg Körpergewicht/Tag in Bezug setzen. Die mittlere DINCH-Dosis lag im Jahr 2012 mit ca. 0,14 µg/kg Körpergewicht/Tag um den Faktor 7.000 und die

maximale Dosis von 36 µg/kg Körpergewicht/Tag um den Faktor 27 deutlich unterhalb des TDI. Im Vergleich zu DEHP ist der Unterschied zum TDI v.a. darin begründet, dass DINCH aus toxikologischer Sicht wesentlich unbedenklicher ist (TDI_{DEHP} 50 µg/kg/Tag vs. TDI_{DINCH} 1000 µg/kg/Tag) und auch die aufgenommenen Mengen noch deutlich niedriger liegen.

Als weiterer Bewertungsmaßstab sind von der Kommission Human Biomonitoring des Umweltbundesamtes für die DINCH-Metaboliten OH-MINCH und cx-MINCH im Jahr 2014 sogenannte HBM-Werte abgeleitet worden (Bekanntmachung des Umweltbundesamtes 2014). Diese HBM-Werte stellen Äquivalenzkonzentrationen der Biomarker am TDI dar, und ermöglichen somit einen direkten Vergleich von Metabolitkonzentrationen mit potentiellen TDI-Überschreitungen. Dieser HBM-I Wert liegt für die Summe aus OH-MINCH und cx-MINCH bei 3000 µg/L für Kinder und 4500 µg/L für Erwachsene. Das Human-Biomonitoring ermöglicht somit eine direkte Risikobeurteilung gegenüber diesem alternativen Weichmacher. Nach derzeitiger Datenlage kann für die Belastung der Allgemeinbevölkerung gegenüber DINCH ein vernachlässigbar geringes Risiko angenommen werden.

Das DINCH HBM wird vom IPA kontinuierlich weitergeführt. Derzeit werden ca. 2.500 Urine des aktuellen Umweltsurveys 2014-2017 (GerES 5, Kinder zwischen 3 und 17 Jahren) auf DINCH Metabolite vermessen. Die zeitliche Entwicklung der DINCH Belastung der Allgemeinbevölkerung (und möglicherweise besonders empfindlicher Bevölkerungsgruppen) kann so nahezu in Echt-Zeit weiter verfolgt werden. Falls sich die DINCH-Belastungen kritischen Werten nähern würden, oder falls neue toxikologische Erkenntnisse zu einer Re-Evaluierung und Absenkung der tolerablen Aufnahmemengen führen würde, könnte anhand von HBM-Messungen zeitnah reagiert werden und regulative Maßnahmen zur Expositionsreduzierung vorgeschlagen werden. Auch dem amerikanischen National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) durchgeführt vom CDC

(Centers for Disease Control and Prevention) wurden bereits die entsprechenden DINCH-Biomarker als Standardsubstanzen zur Verfügung gestellt. Seit 2013 werden somit auch in den USA die Belastungen gegenüber DINCH verfolgt, mit bislang vergleichbaren Ergebnissen. Parallel dazu bietet sich das HBM auch zur Expositionsüberwachung im beruflichen Umfeld an. Derzeit liegen jedoch weder Messdaten aus diesem Bereich vor noch gibt es geeignete Bewertungsmaßstäbe (Biologische Grenzwerte, BGW) zur Einordnung der beruflichen Exposition.

Neben dieser hier ausführlich für DINCH geschilderten Möglichkeit der Expositionsüberwachung und Bewertung anhand eines zeitnah entwickelten Human Biomonitorings fand für DPHP als weiterer alternativer Weichmacher ein vergleichbarer Ansatz statt. Auch hier konnte gezeigt werden, dass DPHP Metabolite nach dessen Markteinführung inzwischen in Urinproben der Allgemeinbevölkerung zu finden sind (Gries et al. 2012; Leng et al. 2014; Schütze et al. 2015). Die derzeitigen Belastungen liegen jedoch - wie für DINCH - weit unterhalb des als bedenklich einzustufenden Wertes (Bekanntmachung des Umweltbundesamtes 2015). Zur Fortführung dieses erfolgreichen Ansatzes zur Expositions- und Risikobeurteilung von alternativen Weichmachern und Phthalat Substituten hat das IPA 2013 mit der Methodenentwicklung für DEHTP und 2015 für DEHA und DiNA begonnen. Für DEHTP wurden bereits erste Ergebnisse zur Methoden- und Biomarkerentwicklung auf nationalen und internationalen Fachtagung (in den USA) vorgestellt.

HBM wichtig für Expositions- und Risikobeurteilung neu eingeführter Chemikalien

Die Bedeutung der Expositions- und Risikobeurteilung über Human Biomonitoring im Sinne einer zeitnahen Primärprävention auch für neu eingeführte Chemikalien und Chemikalien-Substitutionen ist somit nicht nur für Deutschland bzw. den Gemeinsamen Europäischen Markt wichtig, sondern findet auch international wachsende

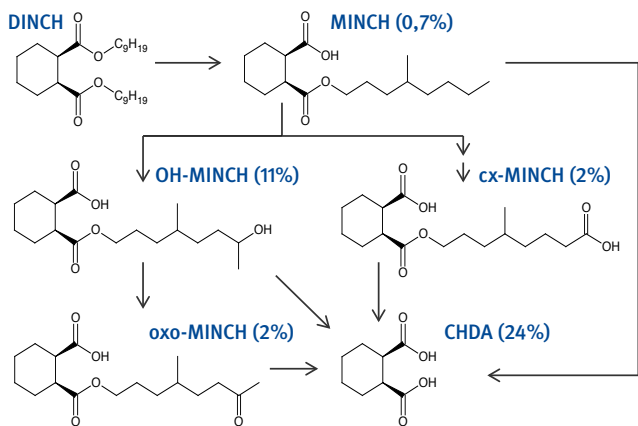


Abbildung 4: Humanmetabolismus von DINCH und Biomarker in Urin; in Klammern: Prozentanteil des ausgeschiedenen Metabolite relativ zur aufgenommenen Dosis.

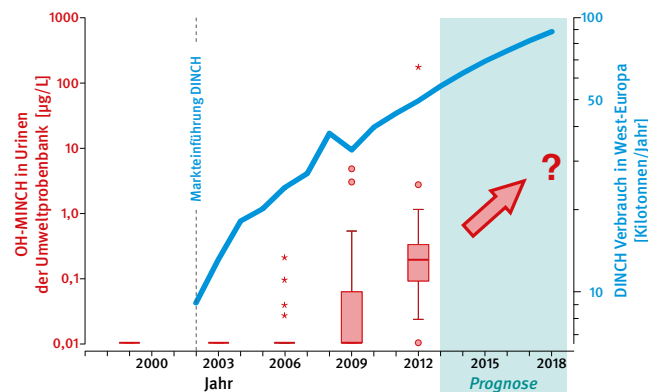


Abbildung 5: Auftreten von DINCH-Metaboliten (hier OH-MINCH, linke Skala, logarithmiert) in Urinen der deutschen Umweltprobenbank über die Jahre 1999 bis 2012; rechte Skala, logarithmiert: deutlicher Anstieg des DINCH Verbrauchs in West-Europa nach dessen Markteinführung in 2002 (HBM Daten von Schütze et al. 2014; Verbrauchsdaten von Bizzari et al. (2013).

Anerkennung und Unterstützung. Das IPA wird in diesem Segment auch weiterhin eine führende Rolle übernehmen und global vernetzt agieren, um sicherzustellen, dass Chemikalien-Substitutionen auch tatsächlich mit dem gewünschten Effekt einer Risiko-Reduzierung einhergehen. Ein Beispiel einer problematisch zu beurteilenden Substitution (der Austausch von NMP durch NEP) wurde im vorangegangenen IPA Journal (2/2015) beschrieben. Neben bereits vorliegenden Daten zur Belastung der Allgemeinbevölkerung sollten auch dringend Expositions-Daten von Beschäftigten generiert werden um die derzeit stattfindenden Substitutions-Prozesse auch im beruflichen Umfeld einschätzen und bewerten zu können. Das IPA hält die entsprechenden HBM-Methoden bereits bereit.

Die Autoren
Prof. Dr. Thomas Brüning,
Dr. Holger M. Koch, Dr. Tobias Weiß
 IPA

Beitrag als PDF



Literatur

1. Bekanntmachung des Umweltbundesamtes: Stoffmonografie für Di-2-propylheptylphthalat (DPHP) – Human-Biomonitoring (HBM)-Werte für die Summe der Metaboliten Oxo-Monopropylheptylphthalat (oxo-MPHP) und Hydroxy Monopropylheptylphthalat (OH-MPHP) im Urin von Erwachsenen und Kindern. Stellungnahme der Kommission „Human- Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2015; 58: 774-784
2. Bekanntmachung des Umweltbundesamtes: Stoffmonografie für 1,2-Cyclohexandicarbonsäure-diisononylester (Hexamoll® DINCH®) – HBM Werte für die Summe der Metabolite Cyclohexan-1,2-dicarbonsäuremono-hydroxyisononylester, (OH-MINCH) und Cyclohexan-1,2-dicarbonsäure-mono-carboxyisooctylester (cx-MINCH) im Urin von Erwachsenen und Kindern. Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2014; 57: 1451-1461
3. Bizzari SN, Blagoev M and Kishi A.: Plasticizers. Chemical Economics Handbook Marketing Research Report (2013). SRI Consulting. (<http://www.ihs.com/products/plasticizers-chemical-economics-handbook.html>). Gries W, Ellrich D, Küpper K, Ladermann B, Leng G: Analytical method for the sensitive determination of major di-(2-propylheptyl)-phthalate metabolites in human urine. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2012; 908: 128-136
4. Leng G, Koch HM, Gries W, Schütze A, Langsch A, Brüning T, Otter R: Urinary metabolite excretion after oral dosage of bis(2-propylheptyl)phthalate (DPHP) to five male volunteers – characterization of suitable biomarkers for human biomonitoring. Tox. Letters 2014; 231: 282-288
5. Lloy PJ, Hauser R, Gennings C, Koch HM, Mirkes PE, Schwetz BA, Kortenkamp A: Assessment of phthalates/phthalate alternatives in children's toys and childcare articles: Review of the report including conclusions and recommendation of the Chronic Hazard Advisory Panel of the Consumer Product Safety Commission. J Expo Sci Environ Epidemiol 2015; 25: 343-353
6. Koch HM, Schütze A, Pälme C, Angerer J, Brüning T: Metabolism of the phthalate substitute diisononyl-cyclohexane-1,2-dicarboxylate (DINCH) in humans after single oral doses. Arch Tox 2013; 87: 799–806
7. Koch HM, Haller A, Weiß T, Käfferlein HU, Stork J, Brüning T: Phthalate exposure during cold plastisol application – a human biomonitoring study. Toxicology Letters 2012; 213: 100–106
8. Schütze A, Gries W, Kolossa-Gehring M, Apel P, Schröter-Kermani C, Fiddicke U, Leng G, Brüning T, Koch HM: Bis-(2-propylheptyl)phthalate (DPHP) metabolites emerging in 24h urine samples from the German Environmental Specimen Bank (1999-2012). Int J Hyg Environ Health 2015; 218: 559–563
9. Weschler CJ, Bekö G, Koch HM, Salthammer T, Schripp T, Toftum J, Clausen G: Transdermal Uptake of Diethyl Phthalate and Di(n-butyl) Phthalate Directly from Air: Experimental Verification. Environ Health Perspect 2015; 123:928-934
10. Schütze A, Kolossa-Gehring M, Apel P, Brüning T, Koch HM: Entering markets and bodies: increasing levels of the novel plasticizer DINCH® in 24 hr urine samples from the German Environmental Specimen Bank. Int J Hyg Environ Health 2014; 217: 421-426
11. Schütze A, Pälme C, Angerer J, Weiss T, Brüning T, Koch HM: Quantification of biomarkers of environmental exposure to di(isononyl)cyclohexane-1,2-dicarboxylate (DINCH) in urine via LC/LC-MS/MS. J Chrom B 2012; 895-896: 123-30