

13. Februar 2024

MnHexP: Hintergrundinformationen zum Nachweis des Abbauproduktes eines Weichmachers in Urinproben

Bitte beachten:

Das BfR hat in der Zwischenzeit eine aktualisierte Version der Mitteilung 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 Mitteilung auf den nachfolgenden Seiten in ihrer ursprünglichen Fassung.

Mitteilung 04/2024

13. Februar 2024

MnHexP: Hintergrundinformationen zum Nachweis des Abbauproduktes eines Weichmachers in Urinproben

Das Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen (LANUV) hat bei einer Nachuntersuchung von älteren Urinproben von Kindern den Stoff Mono-n-hexylphthalat (MnHexP) nachgewiesen. Dieser Stoff kann als Stoffwechselabbauprodukt (Metabolit) aus verschiedenen Phthalaten, beispielsweise Dihexylphthalat, Decylhexylphthalat oder auch aus bestimmten anderen, gemischtkettigen Phthalaten entstehen oder direkt in Form von Hexylhydrogenphthalat aufgenommen werden.

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.

Das LANUV hatte aufgrund eines Verdachtsfalls nachträglich Urinproben untersucht, die regelmäßig im Rahmen seiner Human-Biomonitoring-Studie (HBM) bei Kindern im Alter von 2 bis 6 Jahren in Nordrhein-Westfalen gesammelt werden. Dabei zeigte sich, dass die Substanz MnHexP in den jüngeren Proben deutlich häufiger und in höheren Konzentrationen nachgewiesen wurde als in den älteren Proben: So wurde bei der Untersuchung von Urinproben aus den Jahren 2020/21 MnHexP in 61 % der Proben nachgewiesen, allerdings nur in 26 % der Proben aus dem Zeitraum 2017/18. Die gemessene Konzentration hat sich ebenfalls deutlich erhöht: Im Mittel lag sie in den Proben aus den Jahren 2017/18 bei 0,28 Mikrogramm pro Liter, in 2020/21 bei 2,09 Mikrogramm pro Liter.

Auch das Umweltbundesamt (UBA) hat bei ersten Auswertungen der Urinproben, die im Rahmen der 6. Deutschen Umweltstudie zur Gesundheit (GerES VI) gegenwärtig genommen werden, den Stoff in mehr als einem Drittel der bislang untersuchten Urinproben von Erwachsenen im Alter zwischen 18 und 79 Jahren

nachgewiesen. Diese Daten sind noch vorläufig, da erst ein Teil der Proben genommen und ausgewertet wurden.

Derzeit ist nicht bekannt, welche Produkte oder Quellen für das aktuell beobachtete Auftreten dieser Substanz in den Urinproben verantwortlich sind. Auch ist nicht geklärt, auf welche der möglichen Ausgangsstoffe das Vorkommen von MnHexP im Urin zurückgeführt werden kann.

Di-n-hexylphthalat als mögliche Ausgangssubstanz wurde im Rahmen der BfR-MEAL-Studie in 226 Lebensmitteln untersucht. Alle Analyseergebnisse lagen unterhalb der jeweiligen Nachweisgrenze. In Lebensmittelkontaktmaterialien aus Kunststoff wie beispielsweise Lebensmittelverpackungen sowie in kosmetischen Mitteln ist die Verwendung von Di-n-hexylphthalat verboten. 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 Belastung anzeigt, nicht jedoch, ob ein unmittelbares Gesundheitsrisiko besteht. Wegen der fortpflanzungsschädlichen 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 auch europaweit strenge Einsatzbeschränkungen. So sind sie unter anderem im Rahmen der EU-Chemikalienverordnung REACH als besonders besorgniserregende Stoffe identifiziert. Darüber hinaus sind weitere regulatorische Aktivitäten seitens der europäischen Chemikalienagentur (ECHA) geplant. Das zuständige Umweltbundesamt und die ECHA versuchen aktuell, die Quelle für die Funde zu identifizieren.

1 Hintergrund

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) berichtet zum regulatorischen Sachstand von Phthalaten, die den Metaboliten Mono-n-hexylphthalat (MnHexP) bilden können. Dieser Metabolit wurde im Rahmen des Humanen Biomonitoring (HBM) in 61 % der in den Jahren 2020/21 genommenen Urinproben einer Kohorte von 250 Kindern nachgewiesen. Im Zeitraum von 2015 – 2018 genommene Proben von Kindern enthielten dagegen selten und nur geringfügig MnHexP. Vergleichbare Messungen von Urinproben von mehr als 500 Erwachsenen aus dem Jahr 2023 fanden MnHexP in mehr als einem Drittel der Proben. MnHexP findet sich auch in Proben aus Dänemark. In Proben aus der Umweltprobenbank des Bundes, deren jüngste Probe vom Januar 2020 stammt, konnte MnHexP nicht nachgewiesen werden.

Stoffe, die zum Auftreten von Mono-n-hexylphthalat in Urinproben führen können

- **Hexylhydrogenphthalat (IUPAC-Name: Mono-n-hexylphthalat), MnHexP**
EG 246-302-8, CAS 24539-57-9
- **Di-n-hexylphthalat, DnHexP**
EG 201-559-5, CAS 84-75-3, CLP-Indexnr. 607-702-00-1¹,
- **1,2-Benzoldicarbonsäure, Di-C6-10-Alkylester**
EG 271-094-0, CAS 68515-51-5
- **1,2-Benzoldicarbonsäure, Dihexylester, verzweigt und linear**
EG 271-093-5, CAS 68515-50-4, CLP-Indexnr. 607-710-00-5
- **1,2-Benzoldicarbonsäure, gemischte Decyl-, Hexyl- und Octyldiester**
EG 272-013-1, CAS 68648-93-1
- **1,2-Benzoldicarbonsäure, gemischte Hexyl-, Oleyl- und Stearyldiester**
EG 284-662-8, CAS 84961-72-8
- **Decylhexylphthalat**
EG 247-210-0, CAS 25724-58-7
- Reaktionsmasse von Butyldecylphthalat und Decyloctylphthalat und Dicyclohexylphthalat und **Dihexylphthalat** und Diisooctylphthalat
EG 904-803-5, CAS -
- Alkohole, C6-13, gemischt mit **di-C6-13-Alkylphthalaten**
EG 271-229-3, CAS 68526-81-8

2 Ergebnis

Der Einsatz vieler Phthalate ist in der Europäischen Union gemäß dem europäischen Chemikalienrecht verboten oder streng reguliert.

Die REACH-Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 regelt die Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung von Chemikalien in der EU, und die CLP-Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 regelt die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von gefährlichen Stoffen. Für keinen der oben genannten Stoffe besteht aktuell eine aktive Registrierung unter REACH.

¹ In Anhang VI der Verordnung (EG) 1272/2008 (CLP-VO)

2.1 Bisherige Maßnahmen im Rahmen der CLP-VO/REACH-VO

Die Stoffe **1,2-Benzoldicarbonsäure, Dihexylester, verzweigt und linear** (EG-Nummer 271-093-5, CAS-Nummer 68515-50-4, Index-Nummer 607-710-00-5), und **Dihexylphthalat** (EG-Nummer 201-559-5, CAS-Nummer 84-75-3, Index-Nummer 607-702-00-1) sowie die Stoffgruppe **1,2-Benzoldicarbonsäure, Di-C6-10-Alkylester** (EG-Nummer 271-094-0, CAS-Nummer 68515-51-5), und **1,2-Benzoldicarbonsäure, gemischte Decyl-, Hexyl- und Octyldiester** (EG-Nummer 272-013-1, CAS-Nummer 68648-93-1) mit $\geq 0,3\%$ Dihexylphthalat, sind als **reproduktionstoxisch (Kategorie 1B, H360FD)** gemäß der CLP-Verordnung eingestuft und wurden 2020 auf der Grundlage von Art. 57c der REACH-Verordnung in deren Anhang XIV aufgenommen. Das bedeutet, dass diese Stoffe dann zulassungspflichtig sind (s.u.).

Als fortpflanzungsgefährdend (CLP-Kategorie 1B) eingestufte Phthalate dürfen ferner gem. Eintrag 30 im REACH-Anhang XVII nicht als Stoffe, als Bestandteile anderer Stoffe oder in Gemischen verwendet werden, die zum Verkauf an die breite Öffentlichkeit bestimmt sind, wenn die Einzelkonzentration des Stoffs oder Gemischs bestimmte Grenzwerte überschreiten.

2.2 Geplante Maßnahmen im Rahmen der CLP-VO/REACH-VO

Auf dem Treffen der Risikomanagement-Expertengruppe (RiME+, Risk Management and Evaluation, ein Austauschforum der für REACH zuständigen Behörden, ECHA und Vertretern der EU-Kommission zu Risikomanagementplanungen) im Oktober 2023 in Paris stellten die EU-Kommission und die ECHA die aktualisierten Planungen zur sogenannten „Restriction Roadmap“ für geplante Restriktionsvorhaben im Rahmen der REACH-Verordnung vor. Diese Roadmap soll nach Prüfung durch die zuständigen nationalen Behörden im März 2024 diskutiert werden.

Eine **Beschränkung** nach Artikel 69 (2) der REACH-VO von Phthalaten **in Erzeugnissen** ist nach dem Ablauftermin für die Zulassung entsprechend der fortlaufenden Liste für Beschränkungen der EU-Kommission geplant. Ein Termin für den entsprechenden Auftrag an die ECHA und die Meldung ins Verzeichnis der Absichtserklärungen („Registry of Intentions“, RoI) sieht die EU-Kommission nicht vor dem vierten Quartal des Jahres 2025 vor.

Frankreich bereitet laut der aktualisierten „Restriction Roadmap“ der EU-Kommission einen Gruppeneintrag für C4-C6 Phthalate vor und plant, einen Vorschlag zur Einstufung im Jahr 2024 einzureichen. Die Meinung des Ausschusses für Risikobeurteilung wird frühestens im September 2025 vorliegen.

2.3 Einschätzung aus REACH-Sicht zum Nachweis von MnHexP

Auf der Grundlage der vorliegenden Informationen besteht aus Sicht der ECHA (beschrieben im Analysebericht GMT 134 der ECHA) die Notwendigkeit für ein (weiteres) regulatorisches Risikomanagement auf EU-Ebene – die ECHA sieht hier explizit eine **Beschränkung in Kombination mit einer Zulassung** für alle ortho-Phthalate mit Substituenten mittlerer Kettenlänge (C4 - C6) vor.

Dagegen sieht die ECHA derzeit keine Notwendigkeit für ein regulatorisches Risikomanagement auf EU-Ebene für nicht registrierte Stoffe (oder solche mit inaktiven Registrierungen) wie die ortho-Phthalate mit Substituenten mittlerer Kettenlänge

(überwiegend C7 - C8), die Di-n-hexylphthalat (DnHexP) enthalten bzw. MnHexP freisetzen können. Ausgenommen davon sind Beschränkungsaktivitäten nach Artikel 69(2) für **1,2-Benzoldicarbonsäure, Di-C6-10-Alkylester** (EG-Nummer 271-094-0, CAS-Nummer 68515-51-5) und **1,2-Benzoldicarbonsäure, gemischte Decyl-, Hexyl- und Octyldiester** (EG-Nummer 272-013-1, CAS-Nummer 68648-93-1) mit $\geq 0,3$ % Dihexylphthalat.

Phthalate, die als besonders besorgniserregend identifiziert und in die sogenannte Kandidatenliste aufgenommen wurden, unterliegen gemäß Artikel 7 Absatz 2 der REACH-Verordnung der Pflicht zur Benachrichtigung der ECHA. Stoffe auf dieser Kandidatenliste sollen sukzessive in Anhang XIV der REACH-VO, die Liste der zulassungspflichtigen Stoffe, aufgenommen und langfristig durch weniger gefährliche Alternativen ersetzt werden. Für die Herstellung und Verwendung solcher Stoffe in der EU muss die Industrie dann einen Zulassungsantrag stellen. Zulassungspflichtige Stoffe dürfen innerhalb der EU nur dann verwendet werden, wenn hierfür eine Zulassung durch die EU-Kommission vorliegt. Importierte Erzeugnisse sind von der Zulassungspflicht aber nicht betroffen. Eine eindeutige Quelle für die Funde von MnHexP lässt sich aus den REACH-Daten daher nicht ermitteln.

3 Handlungsrahmen, Empfehlung von Maßnahmen

Als eine Option für die Minimierung von MnHexP bis zum Inkrafttreten einer **Beschränkung** nach **Artikel 69(2)** der REACH-VO könnte geprüft werden, ob und ggf. welche Produkte eine Quelle für Phthalate darstellen, die Mono-n-hexylphthalat freisetzen können.

Der Vorschlag der ECHA (GMT 134), zu erforschen, wie die Zusammensetzung der registrierten ortho-Phthalate mit Substituenten mittlerer Kettenlänge (überwiegend C7 - C8) am besten aufgeklärt werden kann, speziell, um festzustellen, ob eingestufte Konstituenten oder ortho-Phthalate mit linearer C6-Kette enthalten sind, wird vom BfR unterstützt.

Das BfR rät zudem, Phthalate, die Mono-n-hexylphthalat als Metabolit freisetzen können, im Rahmen der europäischen Initiative PARC aufzugreifen. PARC ist die Europäische Partnerschaft für die Risikobewertung von Chemikalien, die über 200 Partner aus 28 Ländern und drei EU-Behörden (die Europäische Chemikalienagentur (ECHA), die Europäische Umweltagentur (EUA) und die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA)) umfasst. Das BfR beteiligt sich, ebenso wie das Umweltbundesamt, an verschiedenen PARC-Arbeitspaketen.

Weitere Informationen auf der BfR-Website zum [Thema]

Fragen und Antworten zu Phthalaten

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

Informationen zu PARC

https://www.bfr.bund.de/de/partnerschaft_fuer_die_bewertung_der_von_chemikalien_ausgehenden_risiken_parc-313494.html

4 Referenzen

Stoffinformationen der ECHA abgerufen am 23.01.2024 <https://echa.europa.eu/de/home>

Kurzprofil von 1,2-Benzenedicarboxylic acid, di-C6-10-alkyl esters, Datenbasis der ECHA, abgerufen am 23.01.2024 <https://echa.europa.eu/de/brief-profile/-/briefprofile/100.064.611>

Amtsblatt der Europäischen Union L35/1 vom 7.2.2020, Verordnung (EU) 2020/171 der Kommission vom 6. Februar 2020 zur Änderung von Anhang XIV der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 (REACH) <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX:32020R0171>

GMT_134_ortho-phthalates_Report_public_21087_en, Bewertung des regulatorischen Bedarfs, <https://echa.europa.eu/documents/10162/4bdf9b0b-62c4-deac-9f61-198851b840b8>

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. 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