

21. März 2024

MnHexP in Urinproben: Bewertung des gesundheitlichen Risikos

Die in Urinproben nachgewiesenen Konzentrationen des Stoffes Mono-n-hexylphthalat (MnHexP) geben nach einer Bewertung des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) keinen Anlass für eine erhöhte Besorgnis. Die nachgewiesenen Konzentrationen bewegen sich in einem Bereich, der auch bei anderen Phthalaten im Rahmen von Reihenuntersuchungen nachgewiesen wurde. Das BfR hat die nachgewiesenen MnHexP-Werte gesundheitlich eingeordnet und erstmals eine vorläufige tolerierbare tägliche Aufnahmemenge (TDI) für den möglichen Ausgangsstoff DnHexP abgeleitet. Für diese Bewertung wurde die vorläufige Stellungnahme 011/2024 vom 23. Februar 2024 überarbeitet und durch neue Berechnungen auf der Grundlage zusätzlich durch das BfR bewerteter Daten ergänzt.

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

DnHexP selbst ist als Inhaltsstoff in kosmetischen Mitteln verboten, könnte aber als Verunreinigung von Ausgangsstoffen in solche Produkte eingetragen werden. Das BfR hat daher mögliche gesundheitliche Auswirkungen der Verwendung entsprechend verunreinigter kosmetischer Produkte bewertet. Nach derzeitigem Stand des Wissens sind gesundheitliche Beeinträchtigungen durch die Verwendung derart verunreinigter Mittel sehr unwahrscheinlich. Darüber hinaus wurden weitere Verbraucherprodukte betrachtet. Wegen ihrer fortpflanzungsgefährdenden Eigenschaften werden sowohl MnHexP als auch dessen mögliche Ausgangsstoffe als im Körper unerwünschte Substanzen eingestuft. Ihre Aufnahme sollte so weit wie möglich reduziert werden. Für die meisten Phthalate gelten deshalb mittlerweile europaweit strenge Verwendungsbeschränkungen. Daher ist es wichtig, alle weiteren relevanten Quellen für das Auftreten des Stoffes zu identifizieren.

Bisher gibt es keine behördlich festgelegten Grenzwerte oder Richtwerte für MnHexP oder den möglichen Ausgangsstoff DnHexP. Im Rahmen der Risikobewertung hat das BfR weitere Studien zu DnHexP ausgewertet und daraus einen Wert für die vorläufige tolerierbare tägliche Aufnahmemenge (TDI) für den Menschen abgeleitet. Dieser vorläufige TDI beträgt 63 Mikrogramm pro Kilogramm Körpergewicht und Tag ($\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{d}$).

Auf dieser Grundlage wurden auch die in den Urinproben nachgewiesenen Gehalte an MnHexP neu bewertet. Dazu wurde aus den gemessenen MnHexP-Konzentrationen die tägliche Aufnahmemengen an DnHexP abgeschätzt. Das Ergebnis zeigt, dass bei den betroffenen Personen der vorläufige TDI nur zu einem sehr geringen Teil ausgeschöpft wird. Unerwünschte gesundheitliche Wirkungen sind in diesen Fällen demnach sehr unwahrscheinlich. Auf Basis der gemessenen Uringehalte zeigt sich außerdem, dass DnHexP keinen wesentlichen Beitrag zur Gesamtaufnahme von reproduktionstoxischen Phthalaten leistet.

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

1 Gegenstand der Bewertung

Das Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen (LANUV) hat bei Nachuntersuchungen von älteren Urinproben den Stoff Mono-n-hexylphthalat (MnHexP; CAS 24539-57-9; EC 246-302-8) nachgewiesen (LANUV, 2024). Der Stoff wurde auch in Urinproben von Erwachsenen im Rahmen des aktuell laufenden sechsten Teils der durch das Umweltbundesamt (UBA) durchgeführten Deutschen Umweltstudie zur Gesundheit (GerES VI) nachgewiesen. MnHexP kann als Stoffwechselabbauprodukt (Metabolit) aus verschiedenen Phthalaten, beispielsweise Dihexylphthalat, Decylhexylphthalat oder auch aus bestimmten anderen, gemischt-kettigen Phthalaten entstehen oder direkt in Form von MnHexP aufgenommen werden.

Die in Frage kommenden Ausgangsstoffe gelten - auf der Grundlage von Tierstudien - als fortpflanzungsgefährdend. Wichtig ist allerdings zu berücksichtigen, dass das Auftreten eines Metaboliten im Urin zwar eine Exposition anzeigt, nicht jedoch, ob ein unmittelbares Gesundheitsrisiko besteht. Wegen der fortpflanzungsgefährdenden Eigenschaften sowohl von MnHexP als auch seiner möglichen Ausgangsstoffe sollte die Aufnahme dieser Substanzen jedoch so weit wie möglich reduziert werden. Für die meisten der in Frage kommenden Ausgangssubstanzen gelten deshalb europaweit strenge Verwendungsbeschränkungen.

Das UBA und die Europäische Chemikalienagentur (ECHA) versuchen aktuell und weiterhin, die Quelle für die Funde zu identifizieren. Derzeit ist nicht abschließend geklärt, welche

Produkte oder Quellen für das aktuell beobachtete Auftreten dieser Substanz in den Urinproben verantwortlich sind.

Vor diesem Hintergrund hat das BfR die potenzielle Ausgangssubstanz Di-n-hexylphthalat (DnHexP, CAS 84-75-3; EC 201-559-5) betrachtet, aus der durch Verstoffwechslung im Körper der Metabolit MnHexP gebildet werden kann¹.

Unter Verwendung der Human-Biomonitoring-(HBM)-Daten des LANUV zu MnHexP wurde zum einen eine Rückrechnung auf die mögliche Exposition gegenüber DnHexP durchgeführt. Diese theoretische Exposition wurde nun in Ergänzung zur ersten Einschätzung mit einem auf der Basis von toxikologischen Studien zu DnHexP abgeleiteten vorläufigen TDI verglichen, um die nachgewiesenen Werte gesundheitlich einzuordnen.

Zum anderen wird die Verwendung von Sonnencremes thematisiert, in denen ein UV-Filter enthalten ist, der DnHexP als Verunreinigung enthalten könnte. Die schon in der Stellungnahme des BfR vom 23. Februar 2024 erfolgte vorläufige gesundheitliche Einordnung aus gesundheitlicher Sicht wurde um zusätzliche Expositionsbetrachtungen ergänzt.

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

2 Ergebniszusammenfassung

Für DnHexP liegen keine Informationen zu einer Verwendung in der EU vor. Der Stoff wurde im Jahr 2020 in den Anhang XIV der REACH-VO aufgenommen, seine Verwendung ist in der EU seitdem zulassungspflichtig. Nach Kenntnis des BfR wurden bislang keine Zulassungsanträge bei der zuständigen Europäischen Chemikalienagentur (ECHA) eingereicht. Aufgrund der fehlenden Registrierung unter REACH wurde in diesem gesetzlichen Kontext bislang auch keine Risikobewertung für DnHexP durchgeführt. Entsprechend gab es bislang keine Expositionsgrenzwerte. Es liegt aber ein Dossier zur harmonisierten Einstufung nach VO (EG) 1272/2008 (CLP-VO) vor (ECHA, 2011).

Das BfR hat auf der Grundlage der für DnHexP bislang ausgewerteten toxikologischen Studien eine **vorläufige tolerierbare tägliche orale Aufnahmemenge (TDI) von 63 Mikrogramm DnHexP pro Kilogramm Körpergewicht und Tag ($\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{d}$)** berechnet. Eine Aufnahme von DnHexP in dieser Höhe wird nach derzeitigem Stand als gesundheitlich unbedenklich angesehen. Ausgehend von den berichteten Gehaltsdaten an MnHexP im Urin hat das BfR die orale tägliche Aufnahmemenge an DnHexP abgeschätzt, die diesen Uringehalten entsprechen würde. Anschließend wurden diese Aufnahmemengen mit dem vorläufigen TDI von 63 $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{d}$ verglichen.

Rechnungen, die der vorliegenden Stellungnahme zugrunde liegen, werden in den nachfolgenden Abschnitten zusammen mit den verwendeten Methoden und den erzielten Ergebnissen im Detail beschrieben.

¹ Zu weiteren möglichen Stoffen, als deren Abbauprodukt MnHexP theoretisch entstehen könnte s. BfR (2024a).

Zusammengefasst und in der Zusammenschau aller derzeit vorliegenden Daten bleiben die Schlussfolgerungen aus der ersten Einschätzung (BfR, 2024b) gültig. Sie werden durch die hier aufgeführten weiteren Arbeiten untermauert:

- Die aus den Uringehalten der LANUV-Studie sowie der GerES-VI-Studie abgeschätzten mittleren täglichen Aufnahmemengen liegen bei etwa 0,2 % (LANUV, Querschnitt 2021/2022) bzw. 0,07 % (GerES VI) des in dieser Bewertung ermittelten **vorläufigen TDI von 63 µg/kg KG/d** (einzelne Maximalwerte schöpfen diesen Wert zu bis zu 4,3 % aus). Auch im Vergleich mit dem TDI für eine Gruppe von Phthalaten mit reproduktionstoxischen Eigenschaften (EFSA, 2019; s. Abschnitt 3.3.4) leistet DnHexP auf Basis der gemessenen Uringehalte keinen wesentlichen Beitrag.
- Das BfR hat aufgrund von Modellrechnungen festgestellt, dass bei **Verwendung von Sonnenschutzmitteln, die bis zu 10 % eines mit bis zu 0,3 % DnHexP verunreinigten UV-Filters enthalten** (und somit selbst mit maximal 0,03 % DnHexP verunreinigt sein könnten), **ein hinreichender Sicherheitsabstand besteht** und im Hinblick auf DnHexP somit **eine gesundheitliche Beeinträchtigung sehr unwahrscheinlich** ist. Die durch die Landesuntersuchungsämter in Proben von Sonnenschutzmitteln bislang berichteten DnHexP-Gehalte liegen mit maximal 0,0016 % deutlich unter diesem Wert.
- Unabhängig von diesen Einschätzungen betont das BfR, dass es sich bei DnHexP um einen im Anhang VI der CLP-VO harmonisiert als reproduktionstoxisch eingestuften Stoff handelt, dessen Verwendung in der EU zulassungspflichtig ist und somit den Behörden zur Kenntnis gelangen würde. Demzufolge könnten weitere Untersuchungen durchgeführt werden, um die Quelle für die gemessenen Befunde zu ermitteln und ggf. abzustellen. In Untersuchungen der Landesuntersuchungsämter konnte DnHexP in einigen Verbraucherprodukten in sehr niedrigen Gehalten nachgewiesen werden, mit einem Maximalwert von 0,02 % in Badeschuhen. Das BfR hat die durch das Tragen solcher Badeschuhe zu erwartenden Aufnahmemengen abgeschätzt und kommt zu dem Ergebnis, dass auch in diesem Fall durch das enthaltene DnHexP **keine gesundheitlichen Beeinträchtigungen zu erwarten sind**.
- Erste Recherchen seitens des BfR haben außerdem Studien aus dem europäischen und nicht europäischen Ausland identifiziert, in denen der Nachweis von DnHexP in Hausstaub, Kinderspielzeug und auch Kinderkleidung berichtet wird.

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

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

Für die Einschätzung, ob die in Urinproben nachgewiesenen Konzentrationen von MnHexP ein gesundheitliches Risiko für die Bevölkerung anzeigen, sind im Vorfeld zwei Schritte erforderlich:

- Umrechnung der im Urin gemessenen Werte auf externe Aufnahmemengen (s. Abschnitt 3.1 und Anhänge A und B);

- Identifizierung einer gesundheitlich unbedenklichen Aufnahmemenge für die Risikobewertung (s. Abschnitt 3.3 und Anhänge C und D).

3.1 Umrechnung der gemessenen Urindaten auf externe orale Aufnahmemengen

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

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

Die in der GerES-VI-Studie gemessenen Morgenuriningehalte an DnHexP bei Erwachsenen wurden ebenfalls in die korrespondierende orale Exposition umgerechnet. Im Unterschied zu den Kindern wurde dazu eine Urinflussrate von $0,025 \text{ L}/\text{kg KG}/\text{d}$ verwendet. Die modellierte mittlere tägliche Aufnahmemenge betrug $0,046 \mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{d}$. Das 95. Perzentil bzw. der Maximalwert betragen $0,19$ bzw. $2,21 \mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{d}$.

3.2 Vergleich der Urinwerte mit HBM-GV

Das BfR hatte im Zuge der ersten Einschätzung die Urinfunde (LANUV, und Ausschnitte von Daten aus GerES-VI-Studie) mit Referenzwerten für das Human-Biomonitoring (Human Biomonitoring Guidance Values, HBM-GV) verglichen, die auf der Grundlage von Studien mit dem strukturell ähnlichen Stoff Di-n-butylphthalat (DnBuP) abgeleitet wurden (BfR, 2024b). Dieser Ansatz wurde in der vorliegenden Überarbeitung nicht mehr weiterverfolgt, da mittlerweile Studien für DnHexP selbst ausgewertet werden konnten, wodurch Unsicherheiten bei der Übertragung von Daten zwischen verschiedenen Stoffen entfallen.

3.3 Beurteilung aufgrund bekannter Studien für DnHexP

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

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

3.3.1 Darstellung der Studienlage

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

- zwei subakute (21-Tage-)Studien an Wistar-Ratten, vergleichbar OECD Test Guideline (TG) 407 (Hinton et al., 1986; Mann et al., 1985);
- eine Studie zur Reproduktionstoxizität nach RACB²-Protokoll an CD-1 Mäusen (Lamb et al., 1987);
- eine Vier-Tage-Studie an Sprague-Dawley-Ratten (Foster et al., 1980);
- ein Chernov-Kavlock-Screening-Assay an CD-1-Mäusen (Hardin et al., 1987);
- eine Entwicklungstoxizitätsstudie an Sprague-Dawley-Ratten nach OECD TG 414 (Saillenfait et al., 2009a);
- eine weitere Entwicklungstoxizitätsstudie an Sprague-Dawley-Ratten mit Abweichungen von OECD TG 414 (Saillenfait et al., 2009b).

Das BfR hat im Rahmen einer zusätzlichen Literaturrecherche weitere, aktuellere Studien zu DnHexP identifiziert (s. Anhang C), aus denen sich mögliche Startpunkte für die Risikobewertung (engl. Points of Departure, PoDs) identifizieren lassen. Zu betonen ist hier, dass die identifizierten Studien größtenteils nicht nach Guter Laborpraxis (GLP) oder einer OECD-Prüfrichtlinie durchgeführt wurden, also mit zusätzlichen Unsicherheiten assoziiert sein können.

Als maßgeblich für die Ableitung eines vorläufigen TDI wurde die pränatale Entwicklungstoxizitätsstudie von Saillenfait et al. (2013) ausgewählt. In dieser sind die Ergebnisse aus zwei Studien dargestellt, in denen Sprague-Dawley-Ratten an den Trächtigkeitstagen 12 - 19 mittels Schlundsonde 0, 5, 20, 50 oder 100 bzw. 0, 125, 250, 500 oder 625 mg DnHexP/kg KG/d verabreicht wurden. Der in dieser Veröffentlichung bestimmte NO(A)EL³ von 5 mg/kg KG/d beruht auf einer reduzierten fötalen Testosteronproduktion *ex vivo* (für eine ausführliche Beschreibung der Studie s. Anhang C).

3.3.2 Analyse der Dosis-Wirkungs-Beziehung mittels Benchmarkdosis-Modellierung

Die Dosis-Wirkungs-Beziehung der fötalen Testosteronproduktionsrate aus Saillenfait et al. (2013) wurde einer Benchmarkdosis-Modellierung gemäß den EFSA-Leitlinien zur Verwendung dieses Ansatzes in der Risikobewertung unterzogen (EFSA, 2022), s. Anhang D. Als relevantester PoD wurde aus der Studie von Saillenfait et al. (2013) eine sog. BMDL₂₀⁴ von 14,7 mg/kg KG/d identifiziert. Diese BMDL beruht auf einer reduzierten Testosteronproduktion *ex vivo* und wurde als Grundlage für die weitere Risikobewertung ausgewählt.

3.3.3 Ableitung einer vorläufigen tolerierbaren täglichen Aufnahmemenge (TDI) für DnHexP

Aus dem BMDL₂₀-Wert von 14,7 mg/kg KG/d wurde für DnHexP mittels approximativ probabilistischer Analyse (APROBA) unter Einbeziehung standardisierter Intervalle für

² Reproductive Assessment by Continuous Breeding

³ No Observed (Adverse) Effect Level = höchste Dosis, bei der im Experiment noch kein (adverser = schädlicher) Effekt beobachtet wurde.

⁴ Untergrenze des Kreditibilitätsintervalls für die Benchmarkdosis mit 20 % Effektgröße als kritische Effektschwelle (Benchmark Response, BMR) für einen adversen Effekt.

Bewertungsfaktoren (zum Beispiel in Bezug auf Inter- und Intraspeziesunterschiede) die vorläufige tolerierbare maximale tägliche Aufnahmemenge (TDI) abgeleitet. Das Vorgehen beruht auf der entsprechenden Guideline von WHO IPCS (2018) und ist in BfR (2023) detailliert beschrieben. Dabei wurden die von der WHO vorgeschlagenen Standardbewertungsfaktoren verwendet. Als Körpergewicht für die Ratten wurde gemäß den Angaben in Saillenfait et al. (2013) 200 g angesetzt. Für den Menschen wurde ein Körpergewicht von 60 kg angenommen.

Im Ergebnis ergab sich aus dem BMDL₂₀-Wert ein 90%-Konfidenzintervall für die gesundheitlich unbedenkliche maximale tägliche Aufnahmemenge von 63 - 2780 µg DnHexP/kg KG/d. **Die Untergrenze des Konfidenzintervalls von 63 µg/kg KG/d wurde als TDI für die weitere Risikobewertung verwendet. Dieser TDI ist aufgrund der eingeschränkten Datenlage für DnHexP als vorläufig anzusehen.**

Weiter wird darauf hingewiesen, dass der hier verfolgte approximativ probabilistische Ansatz konservativer⁵ ist, als es dem „deterministischen“ Standardvorgehen bei der Risikobewertung von Chemikalien entsprechen würde (Division des PoD durch einen Standardfaktor von 100). Unter Verwendung des deterministischen Ansatzes ergäbe sich ein vorläufiger TDI von 147 µg/kg KG/d (BMDL geteilt durch einen Gesamtbewertungsfaktor von 100 für Inter- und Intraspeziesvariabilität).

3.3.4 TDI der EFSA

Die EFSA hat im Jahr 2019 (EFSA, 2019) unter Mitwirkung des BfR die gesundheitlichen Wirkungen von fünf Phthalaten neu bewertet, die in Lebensmittelkontaktmaterialien aus Kunststoff verwendet werden können (DnBuP, Benzylbutylphthalat (BBP), Diethylhexylphthalat (DEHP), Di-isononylphthalat (DiNP), Di-isodecylphthalat (DiDP)). Vier dieser Phthalate (DnBuP, BBP, DEHP und DiNP) wurden bei der Bewertung als Gruppe betrachtet, weil sie vergleichbare fortpflanzungsgefährdende Effekte zeigen, die durch den gleichen Wirkmechanismus ausgelöst werden. Daher wurde durch die EFSA für diese Phthalatgruppe ein gemeinsamer Summen-TDI festgelegt.

Dabei wurden die unterschiedlichen Wirkstärken der vier Phthalate berücksichtigt, indem der Summen-TDI in DEHP-Äquivalenten ausgedrückt wird. Für alle vier Phthalate zusammen beträgt der TDI 50 µg DEHP-Äquivalente/kg KG/d. Für eine Risikobewertung sind entsprechend Expositionsdaten zu den vier Phthalaten jeweils auf DEHP-Äquivalente umzurechnen. Dies geschieht nach folgender Formel:

$$Exp_{gesamt} = Exp_{DnBuP} * 5 + Exp_{BBP} * 0,1 + Exp_{DiNP} * 0,3 + Exp_{DEHP} \quad (1)$$

(Exp = Exposition)

Die so berechnete Gesamtexposition in DEHP-Äquivalenten wird anschließend mit dem TDI verglichen. Die Wichtungsfaktoren sind dabei Ausdruck der unterschiedlichen Wirkstärken. So bedeutet beispielsweise der Wichtungsfaktor 5 bei DnBuP, dass dieser Stoff eine fünfmal höhere Wirkstärke als DEHP besitzt.

DnHexP weist den gleichen Wirkmechanismus wie die vorgenannten Phthalate auf. Deshalb ist es sinnvoll, den Beitrag von DnHexP für die Ausschöpfung des Gruppen-TDIs einzuschätzen.

⁵ Dies bedeutet: Risikobewertungen auf dieser Grundlage würden ein etwaiges Risiko tendenziell eher überschätzen.

zen. Der Wichtungsfaktor für DnHexP ergibt sich aus dem Verhältnis des TDI für DEHP (50 µg/kg KG/d) und dem in der vorliegenden Bewertung ermittelten vorläufigen TDI für DnHexP zu $50/63 = 0,79$.

3.4 Risikocharakterisierung

Vergleicht man den hier abgeleiteten vorläufigen TDI für DnHexP (63 µg/kg KG/d) mit den modellierten Aufnahmemengen, die sich aus den in den Untersuchungen des LANUV sowie der GerES-VI-Studie gefundenen Uringehalten unter bestimmten toxikokinetischen Annahmen ergeben, so zeigt sich, **dass der vorläufige TDI im Mittel nur zu ca. 0,2 % (LANUV, Querschnitt 2021/2022) bzw. 0,07 % (GerES VI) ausgeschöpft wird. Das 95. Perzentil der Exposition beträgt 0,8 % (LANUV 2021/2022) bzw. 0,3 % (GerES VI) des vorläufigen TDIs. Aus den Maximalgehalten im Urin ergibt sich eine Ausschöpfung des TDI von bis zu 3,5 % (GerES VI) bzw. 4,3 % (LANUV 2020/2021).** Auch im Vergleich mit dem Gruppen-TDI der EFSA (2019) von 50 µg DEHP-Äquivalenten/kg KG/d stellt die modellierte DnHexP-Exposition entsprechend nur einen unwesentlichen Beitrag dar.

4 Abschätzung der gesundheitlichen Relevanz einer hypothetischen Verunreinigung eines UV-Filters in Sonnenschutzmitteln mit DnHexP

Das BfR hat eine Sicherheitsbewertung für den hypothetischen Fall durchgeführt, dass Verbraucherinnen und Verbraucher ein Sonnenschutzmittel verwenden könnten, in dem 10 % eines UV-Filters⁶ mit einer Verunreinigung von 0,3 % DnHexP enthalten wären. Vom wissenschaftlichen Ausschuss für Verbrauchersicherheit der EU-Kommission (SCCS) bewertete und für sicher befundene UV-Filter stehen auf einer Positivliste in Anhang VI der Europäischen Kosmetikverordnung (Verordnung (EG) 1223/2009). Dagegen ist die Substanz DnHexP selbst als Inhaltsstoff in kosmetischen Mitteln verboten.

DnHexP ist als reproduktionstoxischer Stoff der Kategorie 1B nach der CLP-VO eingestuft. Aufgrund dieser Einstufung müssen alle Stoffe oder Gemische, auch ein UV-Filter, die DnHexP als Verunreinigung ab einer Konzentration von 0,3 % enthalten, als reproduktionstoxisch eingestuft werden. Ein solcher UV-Filter dürfte ohne eine gesonderte gesundheitliche Bewertung durch den SCCS nicht in kosmetischen Mitteln verwendet werden.

Sicherheitsbewertungen für kosmetische Mittel werden nach den Leitlinien des SCCS, den *Notes of Guidance* (NoG), erstellt, die speziell für Inhaltsstoffe kosmetischer Mittel erarbeitet wurden und kontinuierlich an den technischen und wissenschaftlichen Fortschritt angepasst werden (SCCS, 2023). Die in den NoG festgelegten Kriterien wurden für die Abschätzung des Sicherheitsabstands (engl. Margin of Safety, MoS) angewendet. Dieser Sicherheitsabstand zwischen der tatsächlichen Exposition und dem PoD aus den relevanten tierexperimentellen Studien muss mindestens 100 betragen.

⁶ Ein Gehalt von 10 % stellt eine typische Maximalkonzentration für einen in Anhang VI der Kosmetik-VO gelisteten organischen UV-Filter dar.

Bei der Berechnung des MoS wurde mit Saillenfait et al. (2013) eine tierexperimentelle Studie zugrunde gelegt (s. oben), die eine schädigende Wirkung von DnHexP auf das männliche Reproduktionssystem während der embryonalen Entwicklung sensitiv nachweist. Somit wurde bereits einer möglichen schädlichen Wirkung auf ungeborene Kinder Rechnung getragen.

Eine Sicherheitsbewertung nach NoG schließt darüber hinaus alle (auch die vulnerablen) Bevölkerungsgruppen mit ein, also auch Kinder und Schwangere, weil der Mindestabstand von 100 u. a. auch die Intraspeziesvariabilität (Mensch ist nicht gleich Mensch) mitberücksichtigt. Diese Bewertungsstrategie wird hier auch auf Verunreinigungen angewendet.

4.1 Point of Departure (PoD)

Als PoD wurde die BMDL₂₀ von 14,7 mg/kg KG/d aus der Studie von Saillenfait et al. (2013) identifiziert (s. oben). Da Phthalate aus dem Gastrointestinaltrakt schnell und vollständig absorbiert werden (CERHR, 2003), entspricht die externe Exposition der inneren Exposition.

4.2 Systemische Expositionsdosis (SED) für Erwachsene

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

Unter der hypothetischen Annahme einer Konzentration von 10 % eines UV-Filters in Sonnenschutzmitteln, der seinerseits mit 0,3 % DnHexP verunreinigt wäre, ergibt sich ein maximaler DnHexP-Gehalt von 0,03 % DnHexP im Sonnenschutzmittel. Dies entspricht einer maximalen Konzentration von 300 mg/kg.

Die Auftragsmenge für Sonnenschutzmittel beträgt laut NoG für Erwachsene 18 g/d. Dabei ist die Saisonalität bereits berücksichtigt. Analog zur Vorgehensweise in der Phthalat-Stellungnahme des SCCP (2007) lässt sich bei einer dermalen Aufnahme von 5 % und einem Körpergewicht von 60 kg für Erwachsene (Tabelle 1) gemäß Gleichung 2 eine systemische Expositionsdosis (SED_{dermal}) von **4,5 µg/kg KG/d** abschätzen.

Tabelle 1: Parameterwerte für die dermale Exposition von Erwachsenen über Sonnenschutzmittel.

Beschreibung	Parameter	Wert	Einheit
Auftragsmenge	A	18	g/d
Konzentration von DnHexP im Sonnenschutz	C	300	mg/kg
Dermale Absorptionsrate	DA _p	5	%
Körpergewicht	bw	60	kg KG
Systemische Expositionsdosis (dermaler Pfad)	SED _{dermal}	4,5	µg/kg KG/d

$$SED_{\text{dermal}} = \frac{A}{bw} \times C \times \frac{DA_p}{100\%} = \frac{18 \text{ g/d}}{60 \text{ kg KG}} \times 300 \frac{\text{mg}}{\text{kg}} \times \frac{5\%}{100\%} = 4,5 \text{ µg/kg KG/d} \quad (2)$$

Für Kleinkinder (0 – 3 Jahre) wurde als Auftragsmenge für Sonnenschutzmittel als *Worst Case* ein Wert von 0,971 g/kg KG/d angenommen, der dem 95. Perzentil der Auftragsmenge für Kinder dieser Altersgruppe entspricht (Ficheux et al., 2016). Für die dermale Exposition von Kleinkindern gegenüber DnHexP über Sonnenschutzmittel ergibt sich nach Tabelle 2 und Gleichung 3 eine SED_{dermal} von **14,6 µg/kg KG/d**. Dabei wurde ein Körpergewicht von 10 kg angenommen.

Tabelle 2: Parameterwerte für die dermale Exposition von Kleinkindern über Sonnenschutzmittel.

Beschreibung	Parameter	Wert	Einheit
Auftragsmenge, bezogen auf Körpergewicht	A'	0,971	g/kg KG/d
Konzentration von DnHexP	C	300	mg/kg
Dermale Absorptionsrate	DA _p	5	%
Systemische Expositionsdosis (dermaler Pfad)	SED _{dermal}	14,6	µg/kg KG/d

$$SED_{\text{dermal}} = A' \times C \times \frac{DA_p}{100\%} = 0,971 \frac{\text{g/d}}{\text{kg KG}} \times 300 \frac{\text{mg}}{\text{kg}} \times \frac{5\%}{100\%} = 14,6 \text{ µg/kg KG/d} \quad (3)$$

4.3 Berechnung des Margin of Safety (MoS) für Erwachsene und Vergleich mit dem vorläufigen TDI

Der MoS für Erwachsene lässt sich über den Quotienten aus PoD_{sys} und SED_{dermal} abschätzen:

$$MoS = \frac{POD_{\text{sys}}}{SED_{\text{dermal}}} = \frac{14,7 \text{ mg/kg KG/d}}{0,0045 \text{ mg/kg KG/d}} = 3267 \quad (4)$$

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

Zusätzlich zu diesem durch den SCCS international als Standard für die Bewertung von Kosmetikprodukten etablierten Bewertungsansatz hat das BfR auch berechnet, zu welchem Anteil diese Exposition den konservativ abgeleiteten, vorläufigen TDI von 63 µg/kg KG/d

ausschöpfen würde. Für Erwachsene ergibt sich eine Ausschöpfung des vorläufigen TDIs in Höhe von $4,5/63 \times 100 \% = 7,1 \%$.

Für Kleinkinder beträgt der MoS zur BMDL von $14,7 \text{ mg/kg KG/d}$ ca. 1000 und liegt damit zehnmal höher als der Mindest-MoS von 100. Die Ausschöpfung des vorläufigen TDI beträgt $23,2 \%$.

4.4 Umrechnung der systemischen Expositionsdosis in eine Konzentration im Urin für Erwachsene und Kleinkinder bei hypothetischer Anwendung von mit 0,03 % DnHexP verunreinigten Sonnenschutzmitteln

Die systemische Expositionsdosis (SED) an DnHexP wurde unter Verwendung physiologischer und toxikokinetischer Annahmen in eine Konzentration von Mono-n-hexylphthalat (MnHexP) im Urin umgerechnet. MnHexP ist der Primärmetabolit von DnHexP. Die entsprechenden Parameterwerte sind in Tabelle 3 aufgeführt. Für Erwachsene wurde eine durchschnittliche ausgeschiedene Urinmenge von $1,5 \text{ L/d}$ angenommen; für ein Standardkörpergewicht von 60 kg ergibt sich somit eine Urinflussrate (Q) von $0,025 \text{ L/kg KG/d}$. Für die systemische Expositionsdosis (SED_{dermal}) von $4,5 \text{ } \mu\text{g/kg KG/d}$ ergibt sich nach Tabelle 3 und Gleichung 5 eine MnHexP-Konzentration im Urin von $93 \text{ } \mu\text{g/L}$.

Tabelle 3: Parameterwerte für die Umrechnung der SED in eine Konzentration von MnHexP im Urin für Erwachsene

Beschreibung	Parameter	Wert	Einheit
Systemische Expositionsdosis	SED	4,5	$\mu\text{g/kg KG/d}$
Urinflussrate	Q	0,025	L/kg KG/d
Anteil der Stoffmenge von DnHexP, die als MnHexP über den Urin ausgeschieden wird	f_{UE}	0,69	-
Molekulargewicht für DnHexP	MW_{DnHexP}	334,45	g/mol
Molekulargewicht für MnHexP	MW_{MnHexP}	250,29	g/mol
Konzentration von MnHexP im Urin	C_{U}	93	$\mu\text{g/L}$

$$C_{\text{U}} = SED \times \frac{MW_{\text{MnHexP}}}{MW_{\text{DnHexP}}} \times \frac{f_{\text{UE}}}{Q} = 4,5 \frac{\mu\text{g/d}}{\text{kg KG}} \times \frac{250,29}{334,45} \times \frac{0,69}{0,025 \text{ L/kg KG/d}} = 93 \mu\text{g/L} \quad (5)$$

Nimmt man für Kinder eine Urinflussrate (Q) von $0,030 \text{ L/kg KG/d}$ an, so ergibt sich für deren SED_{dermal} von $14,6 \text{ } \mu\text{g/kg KG/d}$ analog eine MnHexP-Konzentration im Urin von $251 \text{ } \mu\text{g/L}$.

Diese hypothetischen Werte liegen deutlich über den durch LANUV (2024) berichteten bzw. in der GerES-VI-Studie gemessenen Urinwerten (zu den Werten, die sich aus tatsächlich gemessenen DnHexP-Gehalten in Sonnenschutzmitteln ergeben, s. Abschnitt 5).

4.5 Unsicherheiten der Bewertung

Die dermale Aufnahme von 5 % stellt wahrscheinlich eine Überschätzung dar. Laut der Studie von Elsis et al. (1989) wurden bei den Ratten weniger als 6 % der DnHexP-Dosis innerhalb der ersten zwei Tage nach Beginn der dermalen Verabreichung mit dem Urin

ausgeschieden; dies legt nahe, dass die dermale Aufnahme langsam erfolgt. Da Phthalate zugleich eine schnelle Ausscheidungskinetik besitzen, ist die dermale Aufnahme beim Menschen eher im Bereich von 1,5 % anzunehmen.

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

Theoretisch könnte der gleiche UV-Filter in mehreren kosmetischen Mitteln Anwendung finden. Für eine kumulative Exposition über alle Kosmetika außer Sonnenschutzmittel nimmt der SCCS eine externe Exposition von 17,79 g/d an. Addiert man 18 g/d für Sonnenschutzmittel hinzu, so würde sich der MoS etwa halbieren, läge aber immer noch bei ca. 1640.

Für Phthalate wird eine additive Wirkung diskutiert. Die in den Abschnitten 4.1 bis 4.4 beschriebene Sicherheitsbewertung bezieht sich nur auf DnHexP in kosmetischen Mitteln. Eine Hintergrundbelastung mit anderen Phthalaten oder aus anderen Quellen wurde nicht berücksichtigt. In der Sicherheitsbewertung, die vor der Bereitstellung eines kosmetischen Mittels auf dem Markt sowohl für Inhaltsstoffe als auch für das Produkt durchgeführt werden muss, müssen im Übrigen auch relevante Verunreinigungen adressiert werden.

5 Abschätzung der systemischen Exposition von Erwachsenen und Kleinkindern unter Berücksichtigung realer DnHexP-Gehalte in Sonnenschutzmitteln

Für die nachfolgenden Expositionsschätzungen wird für die betrachteten kosmetischen Mittel (Sonnenschutz, Lippenpflege, Pumpspray) eine Kontamination mit DnHexP von 16 mg/kg angenommen, basierend auf dem in CVUA Karlsruhe (2024) berichteten Maximalwert von 57 untersuchten Proben von kosmetischen Mitteln.

5.1 Dermale Exposition über Sonnenschutzmittel

Für die dermale Exposition von Erwachsenen gegenüber 16 mg/kg DnHexP in Sonnenschutzmitteln ergibt sich auf Basis der Parameterwerte in Tabelle 1 gemäß Gleichung 2 eine systemische Expositionsdosis (SED_{dermal}) von **0,24 µg/kg KG/d**.

Für die dermale Exposition von Kleinkindern über Sonnenschutzmittel ergibt sich nach Tabelle 2 und Gleichung 3 eine SED_{dermal} von **0,78 µg/kg KG/d**.

5.2 Orale Exposition über Lippenpflege

Für die orale Exposition von Erwachsenen über Lippenpflegemittel ergibt sich nach Tabelle 4 und Gleichung 6 eine SED_{oral} von **0,015 µg/kg KG/d**. Dabei wird angenommen, dass die oral aufgenommene Menge an DnHexP zu 100 % systemisch verfügbar wird.

Tabelle 4: Parameterwerte für die orale Exposition von Erwachsenen über Lippenpflegemittel.

Beschreibung	Parameter	Wert	Einheit
Verschluckte Menge	A	57	mg/d
Konzentration von DnHexP	C	16	mg/kg
Körpergewicht	bw	60	kg KG
Systemische Expositionsdosis (oraler Pfad)	SED _{oral}	0,015	µg/kg KG/d

$$SED_{\text{dermal}} = \frac{A}{bw} \times C = \frac{57 \text{ mg/d}}{60 \text{ kg KG}} \times 16 \frac{\text{mg}}{\text{kg}} = \mathbf{0,015 \text{ µg/kg KG/d}} \quad (6)$$

Für die orale Exposition von Kleinkindern über Lippenpflegemittel wird angenommen, dass Kleinkinder dieselbe Menge verschlucken wie Erwachsene (57 mg/d). Für ein dreijähriges Kind mit einem Körpergewicht von 10 kg ergibt sich eine SED_{oral} von **0,091 µg/kg KG/d**.

5.3 Inhalative Exposition über Pumpspray für das Gesicht

Für die inhalative Exposition von Erwachsenen über ein Pumpspray für das Gesicht wurde ein schrittweiser Berechnungsansatz verwendet, den der SCCS für die Sicherheitsbewertung des UV-Filters Homosalat in Gesichtspflegeprodukten verwendet hat (SCCS, 2021). In einem ersten Schritt wurde berechnet, welche Stoffmenge nach Versprühen des Produkts im Aerosol für die Inhalation verfügbar wird. Gemäß Tabelle 5 und Gleichung 7 ergibt sich eine luftgetragene Stoffmenge an DnHexP von 4,93 µg.

Tabelle 5: Parameterwerte für die inhalative Exposition von Erwachsenen über Pumpspray für das Gesicht.

Beschreibung	Parameter	Wert	Einheit
Versprühte Produktmenge	a _{product}	1,54	g
Konzentration von DnHexP	C	16	mg/kg
Luftgetragener Anteil (<i>airborne fraction</i>)	f _{air}	0,2	
Für Inhalation verfügbare Stoffmenge	a _{expo}	4,93	µg

$$a_{\text{expo}} = a_{\text{product}} \times C \times f_{\text{air}} = 1,54 \text{ g} \times 16 \frac{\text{mg}}{\text{kg}} \times 0,2 = \mathbf{4,93 \text{ µg}} \quad (7)$$

In einem zweiten Schritt wurde gemäß NoG das sog. „2-Box-Modell“ für die inhalative Aufnahme angewendet. Dabei wird angenommen, dass sich das Aerosol zuerst in einem kleinen Luftraum bzw. einer kleinen Box bestimmter Größe um den Kopf des Menschen verteilt (Nahfeld). Die resultierende Luftkonzentration wird dann mit der Atemfrequenz und der in der Box verbrachten Zeit multipliziert, um die inhalative Exposition zu berechnen. Infolge der Verdünnung des Aerosols über die Zeit wird weiter angenommen, dass die gesamte Aerosolmenge in der ersten Box in eine größere zweite Box überführt wird, wo sie für eine zweite definierte Zeitspanne zur Inhalation zur Verfügung steht. Als konservative Annahme wird davon ausgegangen, dass es keinen Luftaustausch zwischen der größeren Box und der Umgebung gibt.

Die Parameterwerte für die Größe von Box 1 und 2, die Dauer des Aufenthalts in Box 1 und 2 und das Atemminutenvolumen sowie der Berechnungsweg für die Stoffmenge, die potenziell für die Inhalation zur Verfügung steht, sind in Tabelle 2 der Sicherheitsbewertung des SCCS für den UV-Filter Homosalat in Gesichtspflegeprodukten aufgeführt (SCCS, 2021). Für den hier betrachteten Fall mit DnHexP ergibt sich demgemäß eine Stoffmenge von **0,192 µg**, die **potenziell für die Inhalation zur Verfügung steht**. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass nur ein Teil der eingeatmeten Stoffmenge in der Lunge verbleibt, während der restliche Teil wieder ausgeatmet wird, ergibt sich nach Tabelle 6 und Gleichung 8 eine systemische Expositions-dosis für den inhalativen Pfad (SED_{inhal}) von **0,0024 µg/kg KG/d**. Von dieser in der Lunge initial zurückgehaltenen Dosis ist nur ein sehr geringer Teil lungengängig (abhängig von der Größe der Aerosolpartikel des Sprays), während der größte, nicht lungengängige Anteil infolge des Reinigungsmechanismus der Lunge abgehustet bzw. verschluckt wird. Der Wert für die SED_{inhal} von **0,0024 µg/kg KG/d** gilt für die konservative Annahme, dass der nicht lungengängige Anteil komplett verschluckt wird.

Tabelle 6: Parameterwerte für die inhalative Exposition von Erwachsenen über Pumpspray für das Gesicht.

Beschreibung	Parameter	Wert	Einheit
Potenziell für Inhalation verfügbare Menge an DnHexP	A_{DnHexP}	0,192	µg
Anteil, der nach Inhalation in Lunge zurückgehalten wird	f_{ret}	0,75	-
Körpergewicht	bw	60	kg KG
Systemische Expositions-dosis (inhalativer Pfad)	SED_{inhal}	0,0024	µg/kg KG/d

$$SED_{inhal} = \frac{A_{DnHexP}}{bw} \times f_{ret} = \frac{0,192 \text{ µg/d}}{60 \text{ kg KG}} \times 0,75 = \mathbf{0,0024 \text{ µg/kg KG/d}} \quad (8)$$

Für die inhalative Exposition von Kleinkindern über ein Pumpspray für das Gesicht wird pragmatisch angenommen, dass die potenziell für die Inhalation verfügbare Menge an DnHexP die gleiche ist wie die für Erwachsene (0,192 µg, siehe Tabelle 6). Für ein dreijähriges Kind mit einem Körpergewicht von 10 kg ergibt sich eine SED_{inhal} von **0,014 µg/kg KG/d**.

5.4 Zusammenstellung der Ergebnisse

Die Tabellen 7 und 8 liefern eine Übersicht über die abgeschätzte systemische Exposition und die daraus abgeleiteten Konzentrationen von MnHexP im Urin für Erwachsene und Kleinkinder.

Tabelle 7: Übersicht der Ergebnisse für Erwachsene.

Szenario	Expositionspfad	SED (µg/kg KG/d)	[MnHexP] _{Urin} (µg/L)
Sonnenschutzmittel	Dermal	0,24	4,96
Lippenpflege	Oral	0,015	0,31
Pumpspray für Gesicht	Inhalativ	0,0024	0,05

Hieraus ergibt sich eine aggregierte SED von **0,2574 µg/kg KG/d**.

Als PoD wurde die BMDL₂₀ von 14,7 mg/kg KG/d aus der Studie von Saillenfait et al. (2013) identifiziert (s. oben). Da Phthalate aus dem Gastrointestinaltrakt schnell und vollständig absorbiert werden (CERHR, 2003), entspricht die externe Exposition der inneren Exposition. Aus diesem Wert sowie der aggregierten SED für Erwachsene ergibt sich der folgende **MoS**:

$$MoS = \frac{POD_{sys}}{SED_{dermal}} = \frac{14,7 \text{ mg/kg KG/d}}{0,0002574 \text{ mg/kg KG/d}} = 57\ 109 \quad (8)$$

Die Ausschöpfung des vorläufigen TDI beträgt 0,4 %.

Tabelle 8: Übersicht der Ergebnisse für Kleinkinder.

Szenario	Expositionspfad	SED (µg/kg KG/d)	[MnHexP] _{Urin} (µg/L)
Sonnenschutzmittel	Dermal	0,78	13,4
Lippenpflege	Oral	0,091	1,56
Pumpspray für Gesicht	Inhalativ	0,014	0,24

Mit der aggregierten **SED von 0,885 µg/kg KG/d** ergibt sich für Kleinkinder analog ein **MoS von 16 610 (Ausschöpfung des vorläufigen TDI: 1,4 %)**.

Es kann geschlussfolgert werden, dass die Exposition gegenüber DnHexP über Lippenpflege und Pumpspray im Vergleich zur Exposition über Sonnenschutzmittel nur einen geringen zusätzlichen Beitrag liefert. Setzt man die dermale Exposition über Sonnenschutzmittel auf 100 %, dann kämen über die beiden anderen Quellen und Aufnahmepfade noch 7 % (Erwachsene) bzw. 13 % (Kleinkinder) dazu, unter der Voraussetzung, dass diese aggregierte Exposition über alle Quellen zustande kommt.

In Analogie zu den Berechnungen im Abschnitt 4.4 ergeben sich aus den aggregierten SED-Werten Urinkonzentrationen von 5,31 µg/L für Erwachsene bzw. 18,3 µg/L für Kleinkinder, die im Bereich der in LANUV (2024) berichteten bzw. in der GerES-VI-Studie gemessenen Werte liegen (dabei gelten analog die in 4.5 dargestellten Unsicherheiten).

6 Abschätzung der systemischen Exposition von Kleinkindern unter Berücksichtigung realer DnHexP-Bestimmungen in Verbraucherprodukten

Dem BfR wurden von den Landesuntersuchungsämtern DnHexP-Gehalte für verschiedene Bedarfsgegenstände übermittelt. DnHexP wurde bei Nachuntersuchungen in Badeschuhen, einem Springseil bzw. Fahrradgriffen in Konzentrationen von 90 - 200 mg/kg, 110 mg/kg bzw. 160 mg/kg nachgewiesen. Der höchste DnHexP-Gehalt von 200 mg/kg wurde in Badeschuhen gemessen. Am Beispiel dieser Badeschuhe hat das BfR in einer ersten Abschätzung berechnet, dass sich für ein sechsjähriges Kind mit einem Körpergewicht von 22 kg durch das Tragen solcher Schuhe über zehn Stunden (sehr konservative Annahme) eine systemische Expositions-dosis (SED_{dermal}) von **0,048 µg/kg KG/d (bzw. 0,08 % des vorläufigen TDI)** ergeben würde (siehe Anhang B).

Nimmt man für Kinder eine Urinflussrate (Q) von 0,030 L/kg KG/d an, so ergibt sich für diese SED_{dermal} eine MnHexP-Konzentration im Urin von **1,48 µg/L**. Eine solche Exposition kann die vom LANUV berichteten hohen Befunde von MnHexP im Urin zwei- bis sechsjähriger Kinder (8,73 µg/L für das 95. Perzentil im Querschnitt 2020/2021) nur zum Teil erklären.

7 DnHexP-Funde im Hausstaub

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

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

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

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

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

Anhang A: Expositionsrekonstruktion unter Verwendung der HBM-Daten des LANUV

A.1 Zusammenfassung

Das BfR hat eine Rückwärtsdosimetrie-Methode als Ansatz zur Expositionsrekonstruktion verwendet, um die Bewertung eines möglichen gesundheitlichen Risikos im Zusammenhang mit dem Vorkommen von MnHexP im Urin von Kindern zu unterstützen. Die Grundlage hierfür bildeten Messwerte des LANUV zur Konzentration von MnHexP im Urin von 251 zwei- bis sechsjährigen Kitakindern in der Querschnittsuntersuchung 2017/2018 sowie von 250 Kitakindern in der Querschnittsuntersuchung 2020/2021 (LANUV, 2024). Für die hieraus geschätzten durchschnittlichen täglichen Aufnahmeraten lagen die Medianwerte bei 0,006 µg/kg KG/d (Querschnitt 2017/2018) bzw. 0,032 µg/kg KG/d (Querschnitt 2020/2021). Für das 95. Perzentil als Metrik für hochexponierte Kinder wurden Werte von 0,047 µg/kg KG/d (Querschnitt 2017/2018) und 0,507 µg/kg KG/d (Querschnitt 2020/2021) geschätzt. Die Höchstwerte lagen bei 0,47 (2017/2018) bzw. 2,68 µg/kg KG/d (2020/2021).

A.2 Einleitung

In der Querschnittsuntersuchung 2017/2018 wurden insgesamt 251 Kinder aus 22 Kitas untersucht (LANUV, 2021; LANUV, 2022). In der Querschnittsuntersuchung 2020/2021 wurden insgesamt 250 Kinder aus 17 Kitas untersucht. Die Urinproben wurden als Spoturin⁷ und Morgenurin⁸ gesammelt. Für die Untersuchungen wurde – sofern vorhanden – der Morgenurin verwendet, ansonsten der Spoturin.

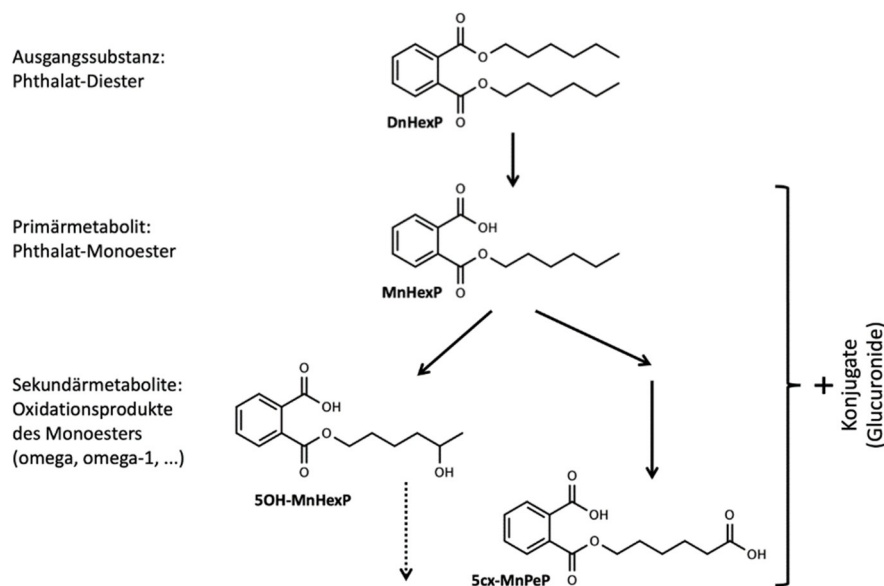


Abbildung A1: Allgemeines Schema zum Metabolismus von Phthalaten am Beispiel von Di-*n*-hexylphthalat (DnHexP) (modifiziert nach UBA, 2011). MnHexP: Mono-*n*-hexylphthalat, 5OH-MnHexP: 5-Hydroxy-mono-*n*-hexylphthalat, 5cx-MnPeP: 5-Carboxy-mono-*n*-pentylphthalat

⁷ Spoturin = zu einem beliebigen Zeitpunkt gewonnene Urinprobe

⁸ Morgenurin = der erste am Morgen gelassene Urin

MnHexP kann im menschlichen Körper als Primärmetabolit aus DnHexP entstehen. Aus MnHexP können durch weitere Stoffwechselschritte Sekundärmetaboliten wie 5-Hydroxy-mono-*n*-hexylphthalat (5OH-MnHexP) und 5-Carboxy-mono-*n*-pentylphthalat (5cx-MnPeP) gebildet werden (Abb. A1).

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

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

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

$$DI = C_U^m \times Q_U \times \frac{MW^p}{MW^m \times f_{UE}} \quad (A1)$$

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

Für diese Expositionsrekonstruktion wurde eine durchschnittliche Urinflussrate (Q_U) von 0,03 L/kg KG/d angenommen, die von Aylward et al. (2015) als Referenzwert für Kinder dieser Altersspanne angegeben wurde. Der Referenzwert für die Urinflussrate wurde u. a. von Lange et al. (2021) für die Ableitung von HBM-Richtwerten (HBM-GV) für ausgewählte Phthalate verwendet. Die Parameter MW^p (334,45 g/mol) und MW^m (250,29 g/mol) stellen die Molekulargewichte der Ausgangssubstanz (DnHexP) und des Primärmetaboliten (MnHexP) dar. Der Parameter f_{UE} bezieht sich auf den Anteil der Urinausscheidung von MnHexP, der eine toxikokinetische Relevanz besitzt, da er den Anteil der aufgenommenen Stoffmenge der Ausgangssubstanz (DnHexP) beschreibt, der in Form von MnHexP ausgeschieden wird. Für f_{UE} wurde ein Wert von 0,69 berücksichtigt, der von Anderson et al. (2001) für den Monoester-Metaboliten von Di-*n*-butylphthalat (DnBuP) berechnet und u. a. von Koch et al. (2007) im Rahmen einer Expositionsrekonstruktion für Diethylphthalat (DEP) verwendet wurde.

A.3 Ergebnisse

Die tägliche Aufnahme von DnHexP (µg/kg KG/d) wurde anhand der MnHexP-Konzentrationen abgeschätzt. Deskriptive Statistiken, d. h. der Mittelwert, die Standardabweichung, das 50., 75. und 95. Perzentil (P50, P75, P95) und das Maximum der sich ergebenden täglichen Aufnahmemengen sind in Tabelle A1 dargestellt.

Tabelle A1: Geschätzte tägliche Aufnahme ($\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{d}$) von DnHexP, berechnet anhand volumenbasierter Urinkonzentrationen von MnHexP.

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

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

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

A.4 Unsicherheiten

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

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

f_{UE} : Der Urinausscheidungskoeffizient ist von zentraler Bedeutung für die Schätzung der täglichen Aufnahme, da er eine toxikokinetische Relevanz besitzt. Wie bereits erläutert, wurde bei den durchgeführten Berechnungen aufgrund der ähnlichen Molekülstruktur von DnHexP und DnBuP (beides Phthalate mit linearen Seitenketten) ein Wert von 0,69 berücksichtigt, der für den Monoester-Metaboliten von DnBuP ermittelt wurde. Diese Annahme könnte folglich zu Unsicherheiten führen. In den Querschnittsuntersuchungen des LANUV wurden zusätzlich zu dem Primärmetaboliten MnHexP auch die beiden Sekundärmetaboliten 5OH-MnHexP und 5cx-MnPeP mitgemessen. Eine Analyse der Einzeldaten von Kindern, bei denen alle drei Metaboliten bestimmbar waren, ergab, dass MnHexP bei Urinproben mit MnHexP-Konzentrationen größer 2 $\mu\text{g}/\text{L}$ den Hauptmetaboliten darstellte. MnHexP machte dabei mehr als 70 % der molaren Summenkonzentration der drei Metaboliten aus. Sofern nicht noch andere denkbare Metaboliten (5-Oxo-mono-*n*-hexylphthalat, Monoester mit verkürzter β -oxidierte Seitenkette, Phthalsäure) in relevanten Mengen gebildet werden und die Ausscheidung der Metaboliten (inkl. Glucuronide) über die Galle und nachfolgend über die Fäzes keinen relevanten Beitrag im Vergleich zur renalen Ausscheidung leistet, wäre auch der Urinausscheidungskoeffizient f_{UE} im Bereich von 0,69 oder höher anzusiedeln. Als weitere Unsicherheit ist zu nennen, dass sich das Metabolitenspektrum im Urin je nach Aufnahmeweg (oral, dermal, inhalativ) aufgrund des unterschiedlichen First-Pass-Metabolismus unterscheiden kann, so dass

unterschiedliche f_{UE} -Werte im Prinzip denkbar wären. Ungeachtet dessen zeigen die Daten des LANUV, dass MnHexP den Hauptmetaboliten bei Summenkonzentration der drei Metaboliten von größer 3 µg/L (ausgedrückt als MnHexP-Äquivalente) darstellt.

Insbesondere die Phthalate mit kurzen Alkoholketten wie DnBuP und BBP haben mit ca. sechs Stunden eine geringe Halbwertszeit im menschlichen Körper. Die Extrapolation der Metabolitengehalte in einmalig genommenen Spontan- oder Morgenurinproben auf die gesamte über den Tag aufgenommene Phthalatmenge ist entsprechend notwendigerweise mit Unsicherheiten behaftet. Zudem kann sich die Phthalataufnahmemenge an verschiedenen Tagen sehr stark unterscheiden. Insbesondere die besonders hohen und besonders niedrigen Werte sind entsprechend mit Vorsicht zu interpretieren. Die besonders hohen Gehalte in Spontan- oder Morgenurinproben führen in der Regel zu einer deutlichen Überschätzung der 24-Stunden-Aufnahmemenge sowie der langfristigen Aufnahmemenge. Die Mittel- bzw. Medianwerte scheinen dagegen einigermaßen vergleichbar zu sein (Aylward et al., 2017; Fisher et al., 2015; Frederiksen et al., 2013; Koch et al., 2017).

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

Anhang B: Abschätzung der systemischen Exposition von Kleinkindern unter Berücksichtigung realer DnHexP-Bestimmungen in Verbraucherprodukten

B.1 Einleitung

Dem BfR wurde von den Landesuntersuchungsämtern DnHexP-Gehalte für verschiedene Bedarfsgegenstände übermittelt. Der höchste DnHexP-Gehalt von 200 mg/kg wurde in Badeschuhen gemessen. Am Beispiel dieser Badeschuhe hat das BfR abgeschätzt, welche systemische Expositions-dosis sich durch das Tragen solcher Schuhe für ein sechsjähriges Kind ergeben würde.

B.2 Methode

Es wurde ein Vorwärtsdosimetrie-Ansatz angewendet, der die Konzentration von DnHexP in den Verbraucherprodukten als Eingangsgröße verwendet, um die resultierende MnHexP-Konzentration im Urin vorherzusagen. Es handelt sich dabei um einen schrittweisen Ansatz, der darin besteht, (i) die systemische Expositions-dosis (SED_{derm}) von DnHexP zu berechnen, die sich infolge eines Hautkontakts mit dem betrachteten Produkt ergibt, und (ii) aus SED_{derm} die MnHexP-Konzentration im Urin abzuleiten, die sich aus der Toxikokinetik von DnHexP ergibt. SED_{derm} ($\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{d}$) wird nach folgender Gleichung berechnet:

$$D_{\text{derm}} = \frac{A_{\text{skin}} \times M_{\text{R}} \times E_{\text{T}} \times F_{\text{ABS}}}{bw} \quad (\text{B1})$$

wobei A_{skin} (cm^2) die exponierte Hautoberfläche, bw (kg) das Körpergewicht und E_{T} (Stunden pro Tag) die Expositionsdauer beschreiben. Für die Expositionsdauer wurde eine Tragezeit der Badeschuhe von 10 Stunden als sehr konservative Annahme zugrunde gelegt. F_{ABS} entspricht dem fraktionellen Anteil der dermalen DnHexP-Dosis, die über die Haut in den systemischen Kreislauf gelangt. Ein Wert für F_{ABS} von 0.05 (entspricht 5 %), der von Tønning et al. (2010) in einer Risikobewertung für verschiedene Phthalate in Kunststoffsandalen verwendet wurde, wurde für diese Abschätzung angenommen. M_{R} ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$) beschreibt die Freisetzungsrates, mit der DnHexP aus dem Material des Verbraucherprodukts auf die Haut übergeht. Dieser Parameter hängt nicht nur von stoffspezifischen Faktoren (z. B. physikochemische Eigenschaften) und produktspezifischen Faktoren (z. B. Eigenschaften des Plastikmaterials) ab, sondern auch von den Bedingungen während des Hautkontakts (z. B. Temperatur).

In Ermangelung spezifischer Daten für DnHexP wurden in einem pragmatischen Ansatz experimentelle Daten zur Freisetzung (Migration) von Diethylhexylphthalat (DEHP) und Diisononylphthalat (DiNP) aus verschiedenen Verbraucherprodukten (inkl. Plastiksandalen) in künstlichen Schweiß sowie Speichel herangezogen. Es wurde dabei ein lineares Regressionsmodell verwendet, um die für verschiedene Verbraucherprodukte bestimmten Migrationsraten mit den gemessenen DEHP- und DiNP-Konzentrationen in Beziehung zu setzen, s. Abbildung B1. Anhand der Regressionsgeraden wurde eine Migrationsrate für eine DnHexP-Konzentration von 200 mg/kg berechnet. Diese Migrationsrate wurde im Folgenden für die Badeschuhe angenommen, in denen DnHexP nachgewiesen wurde.

B.3 Ergebnisse

Für die Badeschuhe mit einer DnHexP-Konzentration von 200 mg/kg wurde anhand des linearen Regressionsmodells, das auf der Grundlage der in Abbildung B1 dargestellten Daten erstellt wurde, eine Migrationsrate von 0,007 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ geschätzt. Diese Migrationsrate wurde mit den in Tabelle B1 aufgeführten Parameterwerten gemäß Gleichung B1 zusammengeführt, um die systemische dermale Expositionsdosis (SED_{dermal}) für DnHexP für ein sechsjähriges Kind zu schätzen. Für eine Tragedauer der Badeschuhe von 10 Stunden (sehr konservative Annahme) ergab sich eine SED_{dermal} von **0,048 $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{d}$** .

Tabelle B1: Parameterwerte für die Abschätzung der systemischen dermalen Exposition gegenüber DnHexP in Badeschuhen.

Beschreibung	Parameter	Wert	Einheit
Exponierte Hautoberfläche	A_{skin}	300	cm^2
Körpergewicht	bw	22	kg
Expositionszeit	E_T	10	h
Absorbierter Anteil	F_{ABS}	0,05	
Migrationsrate	M_R	0,007	$\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$
Systemische Expositionsdosis (dermaler Pfad)	SED_{dermal}	0,048	$\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{d}$

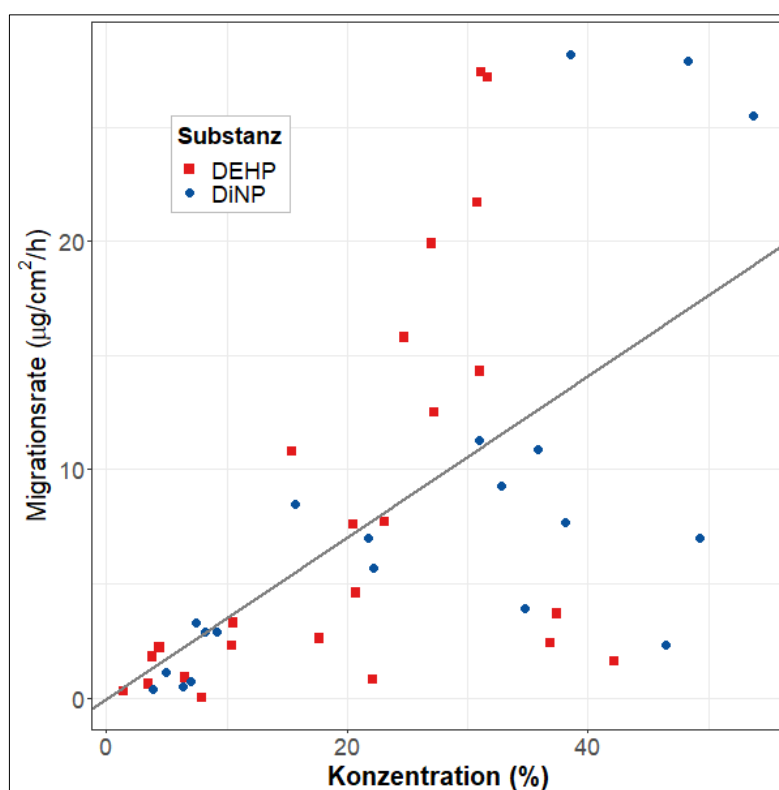


Abbildung B1: Korrelation zwischen den in verschiedenen Verbraucherprodukten gemessenen Migrationsraten ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$) und Konzentrationen (%) von DEHP und DiNP (UBA, 2012). Die graue durchgezogene Linie stellt die lineare Regressionsgerade dar.

B.4 Unsicherheiten

M_R : Der Wert der Migrationsrate von DnHexP aus den Badeschuhen mit einer Konzentration von 200 mg/kg wurde auf der Grundlage DEHP- und DiNP-spezifischer Daten unter Verwendung eines linearen Regressionsmodells abgeleitet. Dieses Modell beruht auf der Annahme einer linearen Korrelation zwischen der Migrationsrate und der Konzentration von DnHexP in dem betrachteten Produkt. Darüber hinaus liegen die in UBA (2012) angegebenen Migrationsraten um mehrere Größenordnungen höher als die Migrationsraten, die an den für den dänischen Markt bestimmten Kunststoffsandalen von Tønning et al. (2010) gemessen wurden, was darauf schließen lässt, dass für DnHexP in Badesandalen niedrigere Migrationsratenwerte plausibel sein könnten. Weitere Unsicherheiten ergeben sich daraus, dass die Bestimmung der Migrationsraten je nach den für die Untersuchung verwendeten experimentellen Bedingungen stark variieren kann (Danish EPA, 2016).

Anhang C: Auswertung der Studien

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

- **LO(A)EL⁹: 10 mg/kg KG/d** (Sprague-Dawley-Ratten; Exposition an den postnatalen Tagen 35 bis 56 gegenüber 0, 10, 100, und 1000 mg/kg KG/d DnHexP (Ye et al., 2020)).

Dieser LO(A)EL beruht auf einer dosisabhängigen Erhöhung der Anzahl (immunhistologisch Cyp11a1-positiver) Leydig-Zellen (Leydig-Zellhyperplasie) nach Exposition während der Pubertät. Die fehlende Verblindung bei den Bestimmungen der Zellzahlen wird vom BfR als Defizit angesehen.

- **LOAEL: 20 mg/kg KG/d** (Wistar-Ratten; pränatale Exposition an Trächtigkeitstagen 6 - 19 mit DnHexP in den Dosen 0, 20, 100, und 500 mg/kg KG/d (Ahabab und Barlas, 2013; Ahabab und Barlas, 2015; Ahabab et al., 2017; Ahabab et al., 2014; Aydemir et al., 2023; Barlas et al., 2020; Göktekin und Barlas, 2017)).

Dieser LOAEL beruht u. a. auf erniedrigtem Anogenitalabstand (engl. anogenital Distance, AGD), erniedrigtem Gewicht der männlichen Reproduktionsorgane und histopathologischen Befunden in Hoden, Prostata, Epididymis sowie einer erhöhten Zahl abnormaler Spermien in den männlichen Nachkommen. Weitere Befunde betreffen klinische Serumparameter, Hämatologie und Schilddrüsenhistologie. Häufig war keine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung erkennbar. Die Berücksichtigung der Würfe in der Statistik ist in einigen der Publikationen unklar. Einige der Veröffentlichungen z. B. Aydemir et al. (2023) oder Ahabab et al. (2017) verweisen auf Daten aus vorherigen Arbeiten derselben Arbeitsgruppe (Ahabab und Barlas, 2013; Ahabab und Barlas, 2015). Vergleicht man zudem die Körpergewichte der Nachkommen in den verschiedenen Publikationen, so fällt auf, dass diese zu den jeweils untersuchten Zeitpunkten (fötal, postnatale Tage 20, 32, 90) für die dosierten Tiere identisch sind. Dies trifft jedoch nicht für die Kontrollgruppen zu. Das deutet darauf hin, dass alle Publikationen auf demselben Experiment beruhen, jedoch eventuell verschiedene Kontrollgruppen verwendet wurden.

Die Verlässlichkeit dieser Publikationen wird daher als eingeschränkt angesehen.

- **NOAEL¹⁰: 50 mg/kg KG/d** (Pränatale Exposition von Sprague-Dawley-Ratten an den Trächtigkeitstagen 12 - 21 gegenüber 0, 50, 125, 250, und 500 mg/kg KG/d DnHexP (Saillenfait et al., 2009b)).

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

- **NO(A)EL: 11 mg/kg KG/d** (Pränatale Exposition von Sprague-Dawley-Ratten an den Trächtigkeitstagen 12 - 21 gegenüber 0, 11, 100 oder 300 mg DnHexP /kg KG/d (Furr et

⁹ LOAEL = Lowest Observed Adverse Effect Level = niedrigste Dosis, bei der im Experiment ein adverser Effekt beobachtet wurde. Steht der Buchstabe A in Klammern, drückt dies aus, dass unklar ist, ob der beobachtete Effekt als advers einzuordnen ist.

¹⁰ No Observed Adverse Effect Level; in Analogie zum LOAEL (s. o.), die höchste Dosis, bei der im Experiment kein adverser Effekt beobachtet wurde.

al., 2014).

Dieser NO(A)EL beruht auf einer reduzierten Testosteronproduktion *ex vivo*. Die Anzahl der verwendeten Tiere ist mit 3 bis 4 pro Dosisgruppe deutlich niedriger als in der Studie von Saillenfait et al. (2013), bei der 8 Tiere pro Dosisgruppe verwendet wurden. Der vom BfR berechnete BMDL₂₀ liegt im Bereich zwischen 16 und 20 mg/kg KG/d, ist aber statistisch deutlich weniger robust. Da er zudem höher ist als der aus der Studie von Saillenfait et al. (2013) resultierende BMDL₂₀ (14,7 mg/kg KG/d), wurde letzterer als PoD für die Ableitung eines vorläufigen TDI verwendet.

- **NO(A)EL¹¹: 5 mg/kg KG/d** (Pränatale Exposition von Sprague-Dawley-Ratten an Trächtigkeitstagen 12 - 21 gegenüber 0, 5, 20, 50, 100, 125, 250, 500 oder 625 mg/kg KG/d DnHexP (Saillenfait et al., 2013))

Dieser NO(A)EL beruht auf reduzierter Testosteronproduktion *ex vivo*. Die Testsubstanz wurde dabei trächtigen Sprague-Dawley-Ratten mittels Schlundsonde (5 mL/kg KG) täglich morgens an den Trächtigkeitstagen 12 - 19 verabreicht.

Zusammenfassend handelt es sich um eine robuste Studie, was sowohl die Studiendurchführung und Analysen, als auch deren Beschreibung betrifft. Die Anzahl der exponierten Muttertiere ist zwar unklar, aber die statistische Teststärke ist mit 8 - 12 Würfen ausreichend, und die Würfe wurden korrekt als statistische Einheit berücksichtigt. Die durchgeführten Experimente entsprechen keiner OECD-Testrichtlinie (z. B. OECD TG 414) was sowohl die Anzahl der verwendeten Tiere, die untersuchten Parameter, als auch die Expositionsdauer betrifft. Dies hat jedoch keinen negativen Einfluss auf die Robustheit der Studie in Bezug auf die Fragestellung (mögliche Phthalateffekte auf fötale Testosteronproduktion nach pränataler Exposition), denn der Expositionszeitraum der trächtigen Ratten umfasst die kritische (phthalatsensitive) Phase der Entwicklung des fötalen, männlichen Reproduktionstraktes bei Ratten.

Eine reduzierte testikuläre Testosteronproduktion stellt zwar nicht schon an sich einen adversen Effekt dar, es handelt sich dabei jedoch um ein gut etabliertes Schlüsselereignis, das letztendlich zu schädlichen Effekten im männlichen Reproduktionstrakt (bei Ratten) führt (Phthalatsyndrom).

Das BfR ist daher zusammenfassend der Auffassung, dass dieser Endpunkt aus Saillenfait et al. (2013) einen robusten PoD für die Risikobewertung von DnHexP darstellt.

¹¹ No Observed Effect Level = Dosis, bei der im Experiment keine testsubstanzbedingten Effekte beobachtet wurden (also weder adverse, noch nicht adverse Effekte)

Anhang D: Modellierung der Benchmarkdosis

Die Benchmarkdosis-Analyse wurde nach den Vorgaben der entsprechenden EFSA-Leitlinie (EFSA, 2022) durchgeführt. Die Berechnungen erfolgten mittels des Webtools für Bayesian BMD Analysis der EFSA¹² mit den vorgegebenen Standardeinstellungen (außer der kritischen Effektgröße, s. u.). Dieses verwendete das R-Package [BMABMDR] in der Version 0.0.0.9083.

Die Daten wurden der Abbildung 1 aus Saillenfait et al. (2013) mittels des Tools „Web Plot Digitizer“¹³ entnommen. Es wurden nur die Dosisgruppen bis 100 mg/kg KG/d verwendet, da die höheren Dosierungen aus einer anderen Studie stammten (Saillenfait et al., 2009). In der Kontrollgruppe waren 8 (von 16) Tiere aus der anderen Studie enthalten, die nicht aus dem Datensatz entfernt werden konnten, weil sie nicht einzeln berichtet wurden. Da es sich um die Kontrollgruppe handelt, wird der Einfluss auf das Ergebnis allerdings als gering angesehen. Der verwendete Datensatz ist in Tabelle D1 dargestellt:

Tabelle D1: Für die BMD-Analyse verwendete Dosis-Wirkungs-Daten aus Saillenfait (2023)

Dosis (mg/kg KG/d)	Testosterongehalt (ng/kg Hoden/3 h)	Standardabweichung (ng/kg Hoden/3 h)	Anzahl Tiere
0	7,594	1,604	16
5	7,730	0,939	8
20	6,297	1,348	8
50	4,386	0,819	8
100	3,328	0,819	8

Ziel der Benchmarkdosis-Modellierung ist die Schätzung einer Benchmarkdosis (BMD) für einen vorher festgelegten „minimalen“ Effekt, der als Benchmark Response (BMR) bezeichnet wird. Die BMR wird als Grad der Veränderung in dem betrachteten Endpunkt definiert, der messbar ist und der für die untersuchte Spezies als relevant angesehen wird (EFSA, 2022). Um den Stichprobenfehler in den Daten zu berücksichtigen, wird für die BMD ein 90 %iges Kreditabilitätsintervall berechnet, dessen untere Grenze als *Benchmark Dose Lower Confidence Limit* (BMDL) bezeichnet wird; dieser BMDL-Wert wird als Startpunkt für die Risikobewertung (*Point of Departure*, PoD) verwendet. Die BMR sollte so festgelegt werden, dass sie den Beginn einer für den Menschen relevanten, adversen Wirkung widerspiegelt.

Um eine BMR für den Endpunkt „fötale Testosteronproduktionsrate *ex vivo*“ festzulegen, wurde gemäß dem gestuften Ansatz der EFSA für kontinuierliche Daten (EFSA, 2022) vorgegangen. In einem ersten Schritt wurde geprüft, ob für den betrachteten Endpunkt bereits eine biologisch relevante BMR festgelegt wurde. Dies war nicht der Fall. In einem zweiten Schritt wurde daher – gemäß der Empfehlung der EFSA - auf Basis der Effektgrößentheorie (Slob, 2017) eine BMR definiert.

Die Effektgrößentheorie für kontinuierliche Daten sieht vor, die BMR in Relation zur maximalen Veränderung in einem Endpunkt zu definieren. Dadurch werden BMR-Werte, die für Endpunkte mit unterschiedlichen Maximalveränderungen definiert wurden, vergleichbar,

¹² <https://r4eu.efsa.europa.eu/app/bmdbayesian>

¹³ <https://apps.automeris.io/wpd/>

d. h. sie können in quantitativer Hinsicht als äquivalent angesehen werden. Die Effektgrößentheorie liefert eine allgemeine Definition für äquivalente Effektgrößen kleiner, mittlerer und großer Amplitude. Für den Endpunkt „fötale Testosteronproduktionsrate ex vivo“ besteht die Maximalveränderung (M) in einer 5 - 10fachen Abnahme (Furr et al., 2014; Saillenfait et al., 2011); dies entspricht einer Absenkung der Testosteronproduktionsrate auf 20 bis 10 % im Vergleich zur Kontrolle. Für eine äquivalente Effektgröße (ES) kleiner Amplitude ergeben sich gemäß der Formel $ES = M^{1/8}$ (Slob, 2017) Werte von 1,223 bzw. 1,334 für eine 5- bzw. 10fache Maximalveränderung. Die äquivalente Effektgröße kleiner Amplitude wäre somit eine 1,223 - 1,334fache Absenkung der Testosteronproduktionsrate im Vergleich zu Kontrolle, was einer Abnahme der Testosteronproduktionsrate um 18 – 25 % entspricht. Dieses Ergebnis spricht gegen die Auswahl des Standardwerts von 5 % für die kritische Effektgröße bzw. BMR bei kontinuierlichen Daten.

Gemäß dem gestuften Ansatz der EFSA ist für den derart abgeleiteten Bereich für die (kritische) Effektgröße die biologische Relevanz bzw. der Grad der Adversität zu berücksichtigen. Für den Effekt „fötale Testosteronproduktionsrate ex vivo“ sieht das BfR daher eine BMR von 20 % im Hinblick auf Adversität und biologische Varianz als sachgerecht an.

Die BMD-Modellierung für eine BMR von 20 % ergab eine $BMDL_{20}$ von 14,7 mg/kg KG/d sowie eine obere Grenze des Kreditibilitätsintervalls um die BMD (BMDU) von 34,3 mg/kg KG/d (Abbildung 1). Das Kreditibilitätsintervall um die BMD schließt den LO(A)EL von 20 mg/kg KG/d mit ein. Der NO(A)EL von 5 mg/kg KG/d liegt unterhalb der $BMDL_{20}$.

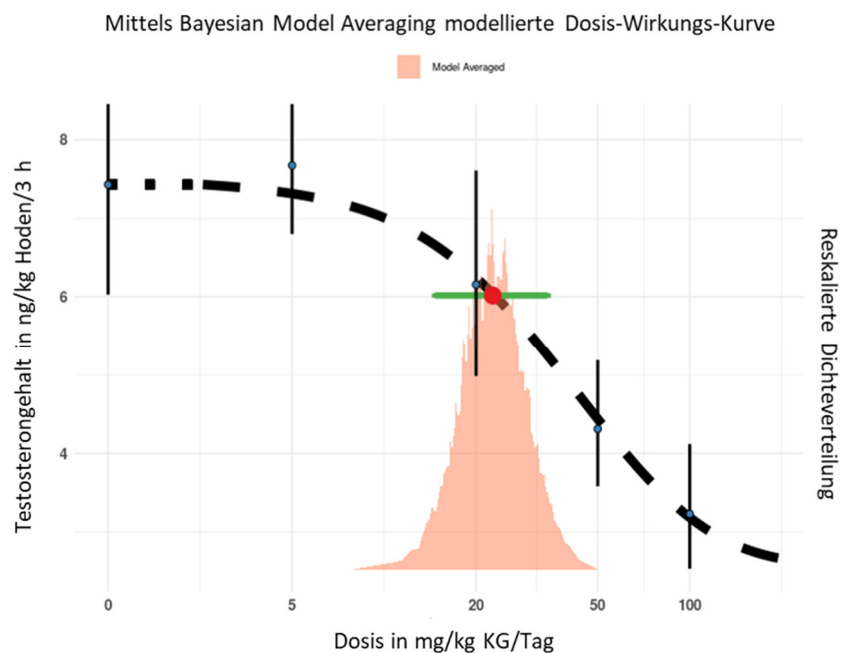


Abbildung D1: Fötale Testosteronproduktion ex vivo in Abhängigkeit von der DnHexP-Dosis, die trächtigen Sprague-Dawley-Ratten per Schlundsonde verabreicht wurde (Saillenfait et al., 2013). Die Kurve zeigt das Ergebnis der BMD-Modellierung unter Verwendung von Bayesian Model Averaging an. Der rote Punkt und der grüne Balken geben die berechnete BMD für 20 % BMR und das dazugehörige Kreditibilitätsintervall an. $BMDL_{20} = 14,7$ mg/kg KG/d. Der orangefarbene Bereich stellt die Dichteverteilung um die BMD dar.

Weitere Informationen auf der BfR-Website zum Phthalate:

Fragen und Antworten zu Phthalat-Weichmachern

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

BfR-Mitteilung 04/2024 vom 13. Februar 2024 „MnHexP: Hintergrundinformationen zum Nachweis des Abbauproduktes eines Weichmachers in Urinproben“

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

BfR-Mitteilung 11/2024 vom 23.02.2024 „MnHexP in Urinproben: Erste Einschätzungen zu gesundheitlichen Wirkungen. BfR-Mitteilung 011/2024 vom 23.02.2024“

<https://www.bfr.bund.de/cm/343/mnhexp-in-urinproben-erste-einschaetzungen-zu-gesundheitlichen-wirkungen.pdf>

Referenzen

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

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

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

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

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

Al Qasbi N.N., Al-Thaiban H. und Helaleh M.I.H. (2019): Indoor phthalates from household dust in Qatar: implications for non-dietary human exposure. Environ Sci Pollut Res 26 (1), 421-430
DOI: 10.1007/s11356-018-3604-8

Ali N., Rashid M.I., Alhakamy N.A., Alamri S.H. und Eqani S.A.M.A.S. (2023): Profiling of phthalates, brominated, and organophosphate flame retardants in COVID-19 lockdown house dust; implication on the human health. *Sci Total Environ* 856 (Pt. 1), 158779
DOI: 10.1016/j.scitotenv.2022.158779

Anderson W.A., Castle L., Scotter M.J., Massey R.C. und Springall C. (2001): A biomarker approach to measuring human dietary exposure to certain phthalate diesters. *Food Addit Contam* 18, 1068-1074
DOI: 10.1080/02652030110050113

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

Aylward L.L., Hays S.M., Vezina A., Deveau M., St-Amand A. und Nong A. (2015). Biomonitoring Equivalents for interpretation of urinary fluoride. *Regul Toxicol Pharmacol* 72, 158-167
DOI: 10.1016/j.yrtph.2015.04.005

Aylward L.L., Hays S.M. und Zidek A. (2017): Variation in urinary spot sample, 24 h samples, and longer-term average urinary concentrations of short-lived environmental chemicals: implications for exposure assessment and reverse dosimetry. *J Exp Sci Environ Epidemiol* 27 (6), 582-590
DOI: 10.1038/jes.2016.54

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

Başaran B., Soyulu G.N. und Yılmaz Civan M. (2020): Concentration of phthalate esters in indoor and outdoor dust in Kocaeli, Turkey: implications for human exposure and risk. *Env Sci Poll Res* 27 (2), 1808-1824
DOI: 10.1007/s11356-019-06815-2

BfR (2023): Bisphenol A: BfR schlägt gesundheitsbasierten Richtwert vor, für eine vollständige Risikobewertung werden aktuelle Expositionsdaten benötigt. BfR-Stellungnahme 018/2024 vom 19.04.2023
DOI: 10.17590/20230419-111937-0

BfR (2024a): MnHexP: Hintergrundinformationen zum Nachweis des Abbauproduktes eines Weichmachers in Urinproben. BfR-Mitteilung 04/2024 vom 13.02.2024
<https://www.bfr.bund.de/cm/343/mnhexp-hintergrundinformationen-zum-nachweis-des-abbauproduktes-eines-weichmachers-in-urinproben.pdf>

BfR (2024b): MnHexP in Urinproben: Erste Einschätzungen zu gesundheitlichen Wirkungen. BfR-Mitteilung 011/2024 vom 23.02.2024
DOI: 10.17590/20240223-160054-0

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

CVUA Karlsruhe (2024): Verbotener Weichmacher als Verunreinigung in Sonnenschutzmitteln? - Erste Untersuchungsergebnisse
https://www.ua-bw.de/pub/beitrag.asp?subid=0&Thema_ID=4&ID=3940&Pdf=No&lang=DE

Demirtepe H., Melymuk L., Codling G., Murínová Ľ.P., Richterová D., Rašplová V., Trnovec T. und Klánová J. (2021): Targeted and suspect screening of plasticizers in house dust to assess cumulative human exposure risk. *Sci Total Environ* 781, 146667
DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.146667

Danish EPA (2016): Determination of Migration Rates for certain Phthalates. Survey of chemical substances in consumer products No. 149. Danish Environmental Protection Agency. ISBN 978-87-93529-01-4
<https://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2016/08/978-87-93529-01-4.pdf>

Dodson R.E. Camann D.E., Morello-Frosch R., Brody J.G. und Rudel R.A. (2015): Semivolatile organic compounds in homes: strategies for efficient and systematic exposure measurement based on empirical and theoretical factors. *Environ Sci Technol* 49 (1), 113–122
DOI: 10.1021/es502988r

ECHA (2011): Committee for Risk Assessment (RAC): Annex 1. Background document to the opinion proposing harmonised classification and labelling at community level of di-n-hexyl phthalate (DnHP). ECHA/RAC/CLH-O-0000001541-83-03/A1
<https://echa.europa.eu/documents/10162/79437c82-d08e-bf60-38e8-d5acd42ca764>

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

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

EFSA (2022): Guidance on the use of the benchmark dose approach in risk assessment. *EFSA J* 20 (10), e07584
DOI: 10.2903/j.efsa.2022.7584

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

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

Ficheux A.S., Dornic N., Bernard A., Chevillotte G. und Roudot A.C. (2016): Probabilistic assessment of exposure to cosmetic products by French children aged 0-3 years. *Food Chem Toxicol* 94, 85-92
DOI: 10.1016/j.fct.2016.05.020

Fisher M., Arbuckle T.E., Mallick R., LeBlanc A., Hauser R., Feeley M., Koniecki D., Ramsay T., Provencher G., Bérubé R. und Walker M. (2015): Bisphenol A and phthalate metabolite urinary concentrations: Daily and across pregnancy variability. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 25 (3), 231-239
DOI: 10.1038/jes.2014.65

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

- Frederiksen H., Kranich S.K., Jørgensen N., Taboureau O., Petersen J.H. und Andersson A.-M. (2013): Temporal variability in urinary phthalate metabolite excretion based on spot, morning, and 24-h urine samples: considerations for epidemiological studies. *Env Sci Technol* 47 (2), 958-967
DOI: 10.1021/es303640b
- Foster P.M., Thomas L.V., Cook M.W. und Gangolli S.D. (1980): Study of the testicular effects and changes in zinc excretion produced by some n-alkyl phthalates in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 54 (3), 392-398
DOI: 10.1016/0041-008x(80)90165-9
- Furr J.R., Lambright C.S., Wilson V.S., Foster P.M. und Gray L.E., Jr. (2014): A short-term in vivo screen using fetal testosterone production, a key event in the phthalate adverse outcome pathway, to predict disruption of sexual differentiation. *Toxicol Sci* 140 (2), 403-424
DOI: 10.1093/toxsci/kfu081
- Göktekin E. und Barlas N. (2017): Biochemical and histopathological effects of in utero di-n-hexyl phthalate and di-cyclohexyl phthalate exposure on the thyroid gland and T3, T4, TSH hormone levels of male rats: at adulthood. *Erciyes Med J* 39 (4), 176-182.
DOI: 10.5152/etd.2017.17069
- Guo Y. und Kannan K. (2011): Comparative assessment of human exposure to phthalate esters from house dust in China and the United States. *Environ Sci Technol* 2011, 45, 8, 3788-3794
DOI: 10.1021/es2002106
- Hardin B.D., Schuler R.L., Burg J.R., Booth G.M., Hazelden K.P., MacKenzie K.M., Piccirillo V.J. und Smith K.N. (1987): Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. *Teratog Carcinog Mutagen* 7 (1), 29-48
DOI: 10.1002/tcm.1770070106
- HBM4EU (2022): Suggested list of biomarkers, matrices and analytical methods for the 1st prioritisation round of substances
<https://www.hbm4eu.eu/?mdocs-file=2662>
- Hinton R.H., Mitchell F.E., Mann A., Chescoe D., Price S.C., Nunn A., Grasso P. und Bridges J.W. (1986): Effects of phthalic acid esters on the liver and thyroid. *Environ Health Perspect* 70, 195-210
DOI: 10.1289/ehp.8670195
- Koch H.M., Becker K., Wittassek M., Seiwert M., Angerer J. und Kolossa-Gehring M. (2007): Di-n-butylphthalate and butylbenzylphthalate - urinary metabolite levels and estimated daily intakes: pilot study for the German Environmental Survey on children. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 17, 378-387
DOI: 10.1038/sj.jes.7500526
- Koch H.M., Rütther M., Schütze A., Conrad A., Pälme C., Apel P., Brüning T. und Kolossa-Gehring M. (2017): Phthalate metabolites in 24-h urine samples of the German Environmental Specimen Bank (ESB) from 1988 to 2015 and a comparison with US NHANES data from 1999 to 2012. *Int J Hyg Environ Health* 220 (2, Part A), 130-141
DOI: 10.1016/j.ijheh.2016.11.003
- Kubwabo C., Rasmussen P.E., Fan X., Kosarac I., Wu F., Zidek A. und Kuchta S.L. (2013): Analysis of selected phthalates in Canadian indoor dust collected using household vacuum and standardized sampling techniques. *Ind Air* 23, 506-514
DOI: 10.1111/ina.12048
- Lamb J.C., Chapin R.E., Teague J., Lawton A.D. und Reel J.R. (1987): Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 88 (2), 255-269
DOI: 10.1016/0041-008x(87)90011-1

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

LANUV (2021): Bestimmung von Schadstoffen und Schadstoffmetaboliten im Urin von 2- bis 6-jährigen Kindern aus Nordrhein-Westfalen, Bericht zum 3. Querschnitt (2017/18), Modul 1 (Weichmacher).
https://www.lanuv.nrw.de/fileadmin/lanuv/gesundheit/pdf/2021/1_Modul_HBM_201718_final.pdf

LANUV (2022): Bestimmung von Schadstoffen und Schadstoffmetaboliten im Urin von 2- bis 6-jährigen Kindern aus Nordrhein-Westfalen, Bericht zum 4. Querschnitt (2020/21), Modul 1 (Weichmacher).
https://www.lanuv.nrw.de/fileadmin/lanuv/gesundheit/pdf/2022/Modul_1_HBM_202021_final.pdf

LANUV (2024): Bestimmung von Schadstoffen und Schadstoffmetaboliten im Urin von 2- bis 6-jährigen Kindern aus Nordrhein-Westfalen. Nachuntersuchung des LANUV auf den Weichmacher-Metaboliten Mono-n-hexyl-Phthalat (MnHexP). V.01/2024.
https://www.lanuv.nrw.de/fileadmin/lanuv/gesundheit/pdf/2024/2024-01_Nachuntersuchung_DnHexP.pdf

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

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

SCCS (2021): Opinion on Homosalate. SCCS/1622/20, Final Opinion
https://health.ec.europa.eu/document/download/ddf0b68f-5c47-4ace-a87f-0a0e42ebd4a9_en?filename=sccs_o_244.pdf

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

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

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

Saillenfait A.-M., Roudot A.-C., Gallissot F., Sabaté J.-P. und Chagnon M.-C. (2011): Developmental toxic potential of di-n-propyl phthalate administered orally to rats. *J Appl Toxicol* 31 (1), 36-44.
DOI: 10.1002/jat.1565

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

- Slob W. (2017): A general theory of effect size, and its consequences for defining the benchmark response (BMR) for continuous endpoints. *Crit Rev Toxicol* 47 (4), 342-351
DOI: 10.1080/10408444.2016.1241756
- Tang Z.W., Chai M., Wang Y.W. und Cheng J.L. (2020): Phthalates in preschool children's clothing manufactured in seven Asian countries: occurrence, profiles and potential health risks. *J Haz Mat* 387
DOI: 10.1016/j.jhazmat.2019.121681
- Tønning, K., Malmgren-Hansen, B., Jacobsen, E., Pedersen, E. und Nilsson, N.H. (2010): Phthalates in plastic sandals. Survey of chemical substances in consumer products, No. 107
<https://www2.mst.dk/udgiv/publications/2010/978-87-92708-67-0/pdf/978-87-92708-66-3.pdf>
- UBA (2011): Stoffmonographie für Phthalate - Neue und aktualisierte Referenzwerte für Monoester und oxidierte Metabolite im Urin von Kindern und Erwachsenen. Stellungnahme der Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes. BGesBl 54, 770-785
DOI: 10.1007/s00103-011-1278-1
- UBA, 2012. Phthalate-Belastung der Bevölkerung in Deutschland: Expositionsrelevante Quellen, Aufnahmepfade und Toxikokinetik am Beispiel von DEHP und DINP. Band II: Ergänzende Messungen von DEHP, DINP und DiNCH in Lebensmitteln und Migrationsmessungen in Verbraucherprodukten
<http://www.uba.de/uba-info-medien/4392.html>
- Vilmand M., Beck I.H., Bilenberg N., Andersson A.M., Juul A., Schoeters G., Boye H., Frederiksen H. und Jensen T.K. (2023): Prenatal and current phthalate exposure and cognitive development in 7-year-old children from the Odense child cohort. *Neurotox Teratol* 96, 107161
DOI: 10.1016/j.ntt.2023.107161
- WHO IPCS (2018): Guidance document on evaluating and expressing uncertainty in hazard characterization, 2nd ed. World Health Organization, Geneva. ISBN: 9789241513548
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/259858>
- Ye J., Zhang K., Yuan X., Ji H., Hu M., Huang T. und Ge R.S. (2020): Di-n-hexyl phthalate causes Leydig cell hyperplasia in rats during puberty. *Toxicol Lett* 332, 213-221
DOI: 10.1016/j.toxlet.2020.07.018

Über das BfR

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

Impressum

Herausgeber:

Bundesinstitut für Risikobewertung

Max-Dohrn-Straße 8-10

10589 Berlin

T +49 30 18412-0

F +49 30 18412-99099

bfr@bfr.bund.de

bfr.bund.de

Anstalt des öffentlichen Rechts

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

Aufsichtsbehörde: Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft

USt-IdNr: DE 165 893 448

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



gültig für Texte, die vom BfR erstellt wurden

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

BfR | Risiken erkennen –
Gesundheit schützen