



H. M. Koch

Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Institut der Ruhr-Universität-Bochum (IPA), Bochum, Deutschland

Biomonitoring von Weichmachern

Allgemeine Hintergrundbelastung und Belastung an Arbeitsplätzen

Der weltweite Bedarf an Kunststoffweichmachern ist immens. Der Großteil entfällt auf die Klasse der Phthalate. Der Markt befindet sich jedoch im Umbruch, da bestimmte Phthalate aufgrund reproduktionstoxischer Effekte mit Kennzeichnungspflichten und Verboten belegt worden sind. So ist der Gebrauch des ehemals bedeutendsten Weichmachers DEHP (Diethylhexylphthalat) stark rückläufig. Weniger kritisch beurteilte Phthalate sowie Phthalat-Alternativen füllen diese Lücke. Über das Human-Biomonitoring (HBM), d. h. die Bestimmung spezifischer Metabolite im Urin, kann sowohl die allgemeine Hintergrundbelastung als auch die Belastungen an Arbeitsplätzen verlässlich erfasst und bewertet werden.

Der weltweite Verbrauch von Kunststoffweichmachern betrug 2012 rund 7 Mio. Tonnen, wobei über 75 % davon auf die Stoffklasse der Phthalate entfielen. Der überwiegende Teil der Phthalate wird als Weichmacher insbesondere für PVC (Polyvinylchlorid) verwendet. In Weich-PVC kann der Weichmachergehalt 40 % des gesamten Kunststoffartikels ausmachen. Weichmacher sind nicht fest im Kunststoff verankert, sondern nur in ihm gelöst (etwa wie Öl in einem Schwamm), deshalb kann sich der Weichmacher abhängig von der Beanspruchung des Kunststoffes mit der Zeit wieder aus diesem herauslösen. Andere

Phthalate finden Verwendung als Löse- und Formulierungshilfsmittel oder Spezialchemikalien; die Anwendungen reichen hier von Lacken und Farben über Pflanzenschutzmittel bis hin zu Körperpflegemitteln und Kosmetika. Neben den direkt in der Herstellung und Verarbeitung beschäftigten Personen

nimmt so jeder Bürger der industrialisierten Welt direkt oder indirekt täglich Phthalate auf, sei es über belastete Nahrungsmittel, über Innenraumluft, über Körperpflegemittel oder insbesondere bei Kleinkindern über das in den Mund nehmen von Kunststoffgegenständen/Spielzeugen.

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

Phthalat	Kohlenstoffzahl der Alkylseitenkette	Verordnung (EG) Nr. 1272/2008		Beschränkungen nach Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 Anhang XVII ^b
		Einstufung (Jahr)	Kennzeichnung	
DMP	1	–	–	–
DEP	2	–	–	–
DiBP	4	Repr. 1B (2009)	H360Df	–
DnBP	4	Repr. 1B (2001)	H360Df	X
BBzP	4–6	Repr. 1B (2004)	H360Df	X
D-i/n-PeP	5	Repr. 1B (2004)	H360FD	–
DnHexP	6	Repr. 1B (2013)	H360FD	–
DEHP	8	Repr. 1B (2001)	H360FD	X
DnOP	8	–	–	X
DiNP	8–10 ^a	–	–	X
DiDP	9–11 ^a	–	–	X
DPHP	10	–	–	–

H360D Kann das Kind im Mutterleib schädigen, *H360 F* Kann die Fruchtbarkeit beeinträchtigen, *H360 f* Kann vermutlich die Fruchtbarkeit beeinträchtigen

^a Verteilung abhängig vom Herstellungsprozess

^b Verbot in Spielzeug und Babyartikeln (für DnOP, DiNP und DiDP: die in den Mund genommen werden können)

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

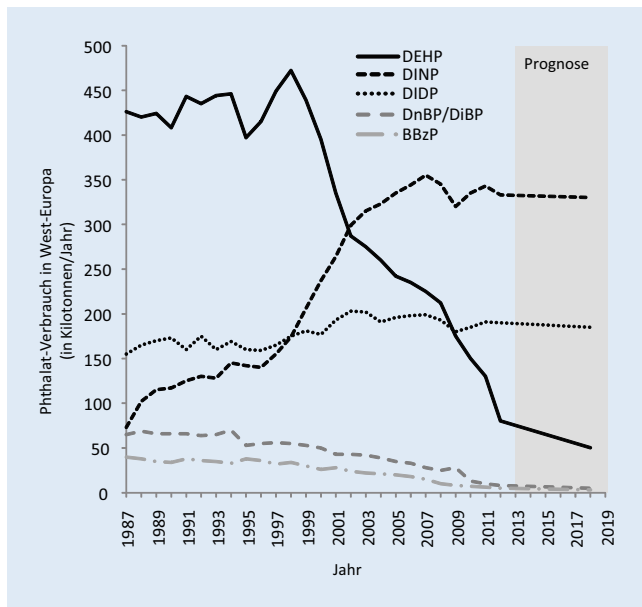


Abb. 1 ◀ Phthalatverbrauch in West-Europa (in Kilotonnen/Jahr), ab 2013 als Prognose. (Adaptiert nach [2])

Regulatorisches Umfeld und Wandel der Verbrauchszahlen

Bereits seit Ende der 1990er-Jahre befindet sich der gesamte Phthalat- und Weichmachermarkt im Umbruch, da bestimmte Phthalate als *endokrine Disruptoren* angesehen werden und diese aufgrund reproduktionstoxischer Effekte, die auch für den Menschen anzunehmen sind, sowohl mit Kennzeichnungspflichten wie auch Anwendungsverbote belegt worden sind. So wurden im Jahr 2001 in der Europäischen Union mit DnBP (Di-n-butylphthalat) und DEHP die ersten Phthalate als entwicklungs- und reproduktionstoxisch eingestuft; über die Jahre folgten weitere Phthalate (Tab. 1). Die mit diesen Einstufungen verbundenen Kennzeichnungspflichten sind ebenfalls in Tab. 1 dargestellt. Zu beachten ist auch, dass als reproduktionstoxisch eingestufte Chemikalien nicht in Kosmetika verwendet werden dürfen. Die Einstufungen betreffen grundsätzlich alle Phthalate mit Längen der unverzweigten Alkylkette zwischen 3 (DiBP, Di-iso-butylphthalat) und bis zu 7 Kohlenstoffatomen, wobei die Gesamtkohlenstoffanzahl der Seitenkette ≤ 8 ist (DEHP). An den Rändern dieses Bereichs nehmen die reproduktionstoxischen Aktivitäten ab. So ist auch für DiNP (Di-isononylphthalat) mit 9 Kohlenstoffatomen in der Seitenkette eine

endokrine Aktivität wissenschaftlich belegt, jedoch um etwa den Faktor 3 geringer als die des DEHP [1]. Deshalb darf DiNP zusammen mit anderen Phthalaten bereits seit 1999 in der EU in bestimmten Spielzeugen und Babyartikeln nicht mehr verwendet werden. Dieses Anwendungsverbot besteht weiterhin auch für DiDP (Di-isodecylphthalat) und DnOP (Di-n-octylphthalat), obwohl aktuelle Studien inzwischen belegen, dass für diese Phthalate keine relevante endokrine/reproduktionstoxische Aktivität anzunehmen ist [1].

Aufgrund des komplexen regulatorischen Umfelds sowie der anhaltenden wissenschaftlichen, politischen und öffentlichen Diskussionen befindet sich der Phthalat- bzw. Weichmachermarkt in Europa wie auch in anderen Teilen der Welt seit der Jahrtausendwende in einem tiefgreifenden Umbruchprozess (Abb. 1). So ist zu beobachten, dass für West-Europa der Verbrauch der als reproduktionstoxisch eingestuften Phthalate (DiBP, DnBP, BBzP und DEHP) stark rückläufig ist. Der Verbrauch an DEHP fiel von etwa 450 Kilotonnen im Jahr 1999 auf aktuell etwa 50 Kilotonnen. Dieser Rückgang wurde durch den sich mehr als verdoppelnden Verbrauch v. a. von DiNP teilweise aufgefangen. Auch für DiDP sind leicht steigende Verbräuche zu beobachten.

Human-Biomonitoring zur Expositionserfassung

Im HBM dienen spezifische Abbauprodukte (Metabolite) der Phthalate im Urin als Expositionsmarker, welche die innere Belastung gegenüber Phthalaten erfassen. Mit dem HBM kann somit die tatsächlich aufgenommene Menge an Phthalaten (über alle möglichen Aufnahmepfade: inhalativ, dermal, oral) bestimmt und die Belastungssituation objektiviert werden. Mit der derzeit am IPA etablierten und kontinuierlich weiterentwickelten HBM-Methode kann über die Analyse von über 20 spezifischen Phthalatmetaboliten im Urin die Belastung gegenüber den 10 wichtigsten Phthalaten erfasst und bewertet werden (Abb. 2). Für nahezu alle der dargestellten Phthalatmetaboliten liegen Metabolismus- und Kinetikdaten aus Humanmetabolismusstudien vor, die neben einer einfachen Erfassung der Metabolitkonzentration im Urin auch eine Abschätzung der tatsächlich aufgenommenen Menge erlauben [3–5].

Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung

HBM-Studien in der Allgemeinbevölkerung haben gezeigt, dass bereits die Allgemeinbevölkerung auf breiter Basis gegenüber einer ganzen Reihe der o. g. Phthalate exponiert ist [7, 6]. Anhand der Analyse von eingelagerten Urinproben der Umweltprobenbank des Bundes konnte aufgezeigt werden, dass die Verlaufskurven der Phthalatmetabolite in den Urinproben nahezu deckungsgleich die veränderten, in Abb. 1 dargestellten Verbräuche der Phthalate widerspiegeln [8, 9].

So konnte gezeigt werden, dass sich regulatorische Maßnahmen und damit verbundene Marktveränderungen sehr schnell im Belastungsprofil der Allgemeinbevölkerung niederschlagen. HBM-Daten zeigen deutlich v. a. den Rückgang der Belastung gegenüber kritisch beurteilten Phthalaten (DnBP und DEHP). Dem gegenüber steht aber auch ein Anstieg der Belastung gegenüber DiNP (und DiDP). Wie bereits angedeutet, erlaubt das Human-Biomonitoring (bei quantitativer Kenntnis der Verstoffwechslung) aus-

H. M. Koch

Biomonitoring von Weichmachern. Allgemeine Hintergrundbelastung und Belastung an Arbeitsplätzen

Zusammenfassung

Hintergrund. Der Phthalat- und Weichmachermarkt befindet sich im Umbruch, da bestimmte Phthalate wegen reproduktionstoxischer Effekte sowohl mit Kennzeichnungspflichten wie auch mit Anwendungsverbote belegt worden sind. Die Verwendung des ehemals bedeutendsten Weichmachers DEHP (Diethylhexylphthalat) ist deshalb stark rückläufig. Weniger toxische Phthalate sowie Nicht-Phthalatweichmacher füllen diese Lücke.

Methoden. Das Human-Biomonitoring (HBM) ist in der Lage, über die Bestimmung spezifischer Metabolite im Urin die Belastung gegenüber mehr als 10 verschiedenen Phthalaten zu erfassen. Durch die Extrapolation von Metabolitkonzentrationen auf

die tatsächlich aufgenommene Stoffmenge und den Vergleich mit Daten aus Tierstudien ermöglicht das HBM neben einer reinen Expositionsabschätzung auch Aussagen zur Risikobeurteilung.

Ergebnisse. HBM-Untersuchungen belegen, dass die Allgemeinbevölkerung gegenüber einer ganzen Reihe von Phthalaten exponiert ist. Für einige Phthalate wurden und werden dabei Überschreitungen umweltmedizinisch abgeleiteter Beurteilungswerte beobachtet. Außerdem zeigen HBM-Messungen, dass die Entwicklung der inneren Belastungen zeitnah die Veränderungen im Phthalatmarkt widerspiegelt. So ist ein steter Rückgang der Belastung mit kritisch beurteilten Phthalaten zu beobachten. HBM-Daten aus dem

beruflichen Umfeld zeigen, dass die kritischen Phthalate weitestgehend ersetzt worden sind.

Schlussfolgerung. Um diesen Substitutionsprozess zu begleiten und auch die alternativen Weichmacher einer zeitnahen Expositions- und Risikobewertung unterziehen zu können, werden aktuell HBM-Methoden für die wichtigsten Substitute entwickelt. Für einige dieser Substitute (DINCH, DPHP, DEHTP) liegen bereits erste HBM-Daten vor, die steigende Belastungen belegen, die jedoch nach gegenwärtigem Kenntnisstand als unkritisch zu bewerten sind.

Schlüsselwörter

Phthalate · Substitute · Metabolite · Expositionsbewertung · Risikobewertung

Biomonitoring of plasticizers. General background and workplace exposure

Abstract

Background. The phthalate and plasticizer market is rapidly changing because labeling requirements as well as application prohibitions have been imposed on certain phthalates due to confirmed reprotoxic effects. The use of the historically most important plasticizer diethylhexyl phthalate (DEHP) is, therefore, rapidly declining. Less toxic phthalates and non-phthalate plasticizers are filling this gap. Human biomonitoring (HBM) is able to determine internal exposure to more than 10 different phthalates by measuring specific metabolites in urine. By means of extrapolating metabolite levels to amounts actually absorbed and the comparison with data from animal studies, HBM allows both a

reliable assessment of exposure and also an objective risk assessment.

Methods. Studies with HBM have shown that the general population is exposed to a large number of phthalates. The levels of some phthalates have been and are observed to be in excess of the environmental guidance values.

Results. The HBM measurements show that the development of internal exposure closely reflects the changes in the phthalate market; therefore, exposure to critically assessed phthalates is steadily declining. The HBM data from the occupational environment also confirm that critically assessed phthalates have largely been replaced.

Conclusion. To monitor the substitution process and also to be able to include the alternative plasticizers in a timely exposure and risk assessment, HBM methods for the main substitutes are currently being developed. For some of these substitutes, e.g. diisononyl 1,2-cyclohexanedicarboxylic acid (DINCH), dipropylheptyl phthalate (DPHP) and diethylhexyl terephthalate (DEHTP) preliminary HBM data are already available, which demonstrate increasing exposure but according to the current state of knowledge this should not be assessed as critical.

Keywords

Phthalate · Substitute · Metabolite · Exposure assessment · Risk assessment

gehend von den Metaboliten eine sehr verlässliche Hochrechnung der täglich aufgenommenen Phthalatmengen. Diese Berechnungen haben ergeben, dass v. a. in früheren Jahren (und vereinzelt bis heute) insbesondere die Phthalate DEHP und DnBP bereits in der Allgemeinbevölkerung in so hohen Mengen aufgenommen worden sind, dass als tolerabel erachtete Aufnahmemengen (TDI-Werte bzw. HBM-I-Werte) überschritten worden sind. Diese Überschreitungen

zeigten sich bei Kindern und Kleinkindern besonders deutlich [8, 4, 10].

HBM von Phthalaten am Arbeitsplatz

Neben HBM-Daten aus der Allgemeinbevölkerung liegen inzwischen auch Daten zur Phthalatbelastung an Arbeitsplätzen vor. Studien z. B. in der KFZ-Industrie zeigten, dass der Wandel weg von DEHP hin zu DiNP und DiDP bereits vollzogen ist und kritische Belastungen

gegenüber DEHP so vermieden werden können [11]. Gleichzeitig erlauben solche HBM-Studien, weitere Maßnahmen zur Expositionsminimierung zu begleiten und auch bisher schwer zu erfassende Aufnahmewege, z. B. über die Haut oder arbeitshygienische Einflüsse, zu erfassen. So konnte erst kürzlich am IPA in einer experimentellen, durch ein HBM begleiteten Studie gezeigt werden, dass für bestimmte, kürzerkettige Phthalate auch die direkte Aufnahme aus der Luft über die Haut einen Expositionspfad darstellt, der

Niedermolekulare Phthalate			Höhermolekulare Phthalate		
Phthalat	Primärmetabolit (hydrolytischer Monoester)	Sekundärer Metabolit (oxidierter Monoester)	Phthalat	Primärmetabolit (hydrolytischer Monoester)	Sekundärer Metabolit (oxidierter Monoester)
Dimethylphthalat (DMP)	Mono-methylphthalat (MMP)	n.v.	Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP)	Mono(2-ethylhexyl)phthalat (MEHP)	5OH-Mono(2-ethylhexyl)phthalat (5OH-MEHP oder MEHHP)
Diethylphthalat (DEP)	Mono-ethylphthalat (MEP)	n.v.			5oxo-Mono(2-ethylhexyl)phthalat (5oxo-MEHP oder MEOHP)
Di-iso-butylphthalat (DiBP)	Mono-iso-butylphthalat (MiBP)	2OH-Mono-iso-butylphthalat (2OH-MiBP)			5carboxy-Mono(2-ethylhexyl)phthalat (5cx-MEPP oder MECPP)
Di-n-butylphthalat (DnBP)	Mono-n-butylphthalat (MnBP)	3OH-Mono-n-butylphthalat (3OH-MnBP)	Di-n-octylphthalat (DnOP)	Mono-n-octylphthalat (MnOP)	3cx-MBP oder MCPP
		3carboxy-Mono-propylphthalat (3cx-MBP oder MCPP)	Di-iso-nonylphthalat (DiNP) ¹	Mono-iso-nonylphthalat (MiNP) ¹	7OH-Mono-methyloctylphthalat (OH-MiNP oder MHiNP)
Di-n-pentylphthalat (DnPeP)	Mono-n-pentylphthalat (MnPeP)	4OH-Mono-n-pentylphthalat (4OH-MnPeP)			7oxo-Mono-methyloctylphthalat (oxo-MiNP oder MOiNP)
Di-iso-pentylphthalat (DiPeP)	Mono-iso-pentylphthalat (MiPeP)	n.v.			7carboxy-Mono-methyleptylphthalat (cx-MiNP oder MCIOP)
Butyl-benzylphthalat (BBzP)	Mono-benzylphthalat (MBzP)	n.v.	Di-iso-decylphthalat (DiDP) ¹ und Dipropylheptylphthalat (DPHP)	Mono-iso-decylphthalat ¹ (MiDP oder MPHP)	6OH-Mono-propylheptylphthalat (OH-MPHP, OH-MiDP oder MHiDP)
Di-cyclohexylphthalat (DCHP)	Mono-cyclohexylphthalat (MCHP)	n.v.			6oxo-Mono-propylheptylphthalat (oxo-MPHP, oxo-MiDP oder MOiDP)
Di-n-hexylphthalat (DnHP)	Mono-n-hexylphthalat (MnHP)	n.v.			Mono(2,7-methyl-7-carboxyheptyl)phthalat (cx-MiDP, MCIiNP, monocarboxyisooctylphthalat)

Abb. 2 ▲ Phthalate und deren Primär- und Sekundärmetabolite. Die im Urin bestimmten Primär- und Sekundärmetabolite dienen als Biomarker der Exposition im Human-Biomonitoring. n.v. nicht verfügbar bzw. kein Metabolit bekannt, ¹nur eines mehrerer möglicher Isomere dargestellt. (Adaptiert nach [6])

quantitativ vergleichbar mit der inhalativen Aufnahme sein kann [12].

Alternative Weichmacher im Trend

Aufgrund der zunehmenden regulatorischen Beschränkungen für viele Phthalate sowie der grundsätzlich abnehmenden Akzeptanz (*phthalatfreie Produkte*) hat sich als zwangsläufige Konsequenz in

den letzten Jahren der Bedarf an alternativen Weichmachern deutlich erhöht (Abb. 3). Diese Alternativen sind frei von regulatorischen Beschränkungen, da sie bislang nicht in Verdacht stehen, reproduktionstoxische oder andere relevante toxische Eigenschaften zu besitzen. Ferner unterscheiden sich die Alternativen i. d. R. strukturell von den in Verruf geratenen Phthalaten. Die Strukturen der derzeit bedeutendsten

alternativen Weichmacher (Substitute) sind in Abb. 4 dargestellt.

Hexamoll® DINCH¹ (1,2-Cyclohexandicarbonsäurediisononylester) ist ein neu entwickelter, nichtaromatischer, nichtplanarer Weichmacher, der speziell

¹ Hexamoll® und DINCH® sind eingetragene Marken der BASF SE, Deutschland. Die fortan benutzte Abkürzung DINCH entspricht Hexamoll® DINCH®

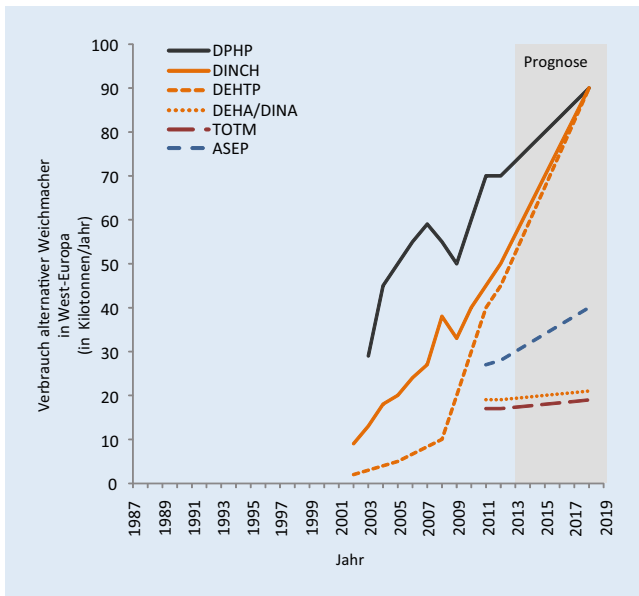


Abb. 3 ◀ Verbrauch alternativer Weichmacher in West-Europa (in Kilotonnen/Jahr), ab 2013 als Prognose. (Adaptiert nach [2])

3 alternativen Weichmacher ist ein stark ansteigender Verbrauch zu beobachten; für 2020 ist mit Verbräuchen von jeweils rund 100 Kilotonnen in West-Europa zu rechnen.

Weitere alternative Weichmacher sind die Adipate DEHA (Di(2-ethylhexyl) adipat) und DiNA (Di-isononyl adipat), ASEs (Alkansulfonsäurephenylester; Mesamoll®), Trimellitate wie TOTM (Trioctyltromellitat, eigentlich TEHTM Tris(2-ethylhexyl)trimellitat) und Citrate.

Entwicklung neuer HBM-Methoden

Aufgrund der bereits oben geschilderten Vorteile des HBM von Weichmachern werden aktuell mehrere Biomonitoring-Verfahren entwickelt, die arbeitswie umweltbedingte Belastungen gegenüber diesen alternativen Weichmachern bzw. Phthalatsubstituten erfassen können. Im groß angelegten Kooperationsprojekt zur Förderung des Human-Biomonitorings zwischen dem Bundesumweltministerium (BMUB) und dem Verband der Chemischen Industrie (VCI) wurden seit 2010 insgesamt 7 alternative Weichmacher zur Methodenentwicklung ausgewählt (■ Abb. 4).

Eine HBM-Methodenentwicklung gliedert sich grundsätzlich in 3 Teilbereiche:

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

Für DINCH, als eine der ersten Substanzen, die im Jahr 2010 innerhalb des BMUB-VCI Kooperationsprojekts ausgewählt worden ist, wurde der oben beschriebene Weg bereits vollständig beschritten. So wurde 2012 eine auf HPLC-

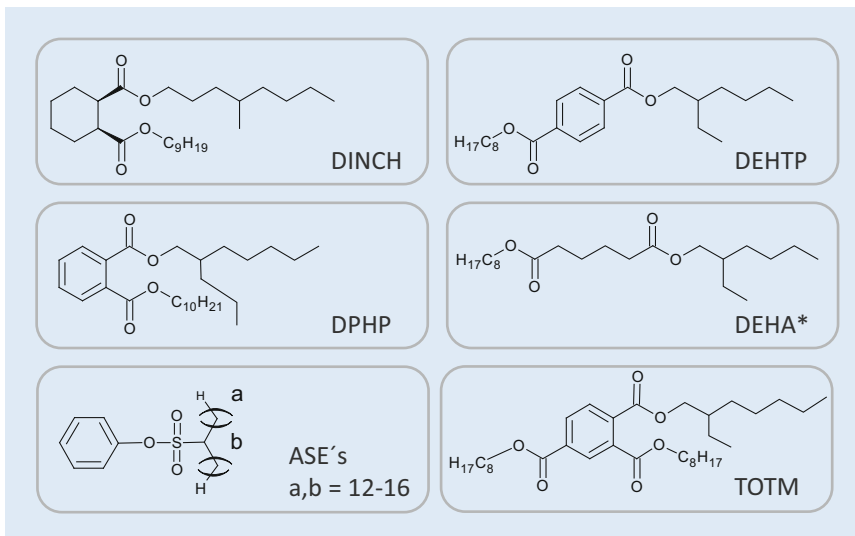


Abb. 4 ▲ Bedeutende, alternative Weichmacher als Substitute für die kritisch eingestuft Phthalate. *neben DEHA (Alkylseitenkette basierend auf 2-Ethylhexanol) kommt auch DiNA (Alkylseitenkette basierend auf iso-Nonylalkohol) zur Anwendung

für sensitive Anwendungen in Lebensmittelverpackungen, in Kinderspielzeug und im medizinischen Bereich vermarktet wird. DEHTP (Diethylhexylterephthalat), das trotz der Namensverwandtschaft zu DEHP kein Phthalat im engeren Sinne darstellt, wird ebenfalls für sensitive Anwendungen vermarktet, stellt jedoch im Gegensatz zu DPHP und DINCH eine relativ alte Chemikalie dar, die erst durch den Substitutionsprozess neue Bedeutung erlangt hat. Als einziges Phthalat in dieser Gruppe der alternativen Weichmacher befindet sich DPHP

(Di(2-propylheptyl)phthalat), das sich mit einer unverzweigten Kettenlänge von 7 Kohlenstoffatomen (und mehr als 8 Kohlenstoffatomen im Alkohol) außerhalb des Fensters der reproduktionstoxisch wirksamen Phthalate befindet und im Unterschied zu DiDP (Di-isodecylphthalat) eine wesentlich geringere Spreizung des Isomerenmusters aufweist. Zudem wird DPHP lediglich für verbraucherferne Anwendungen z. B. für Dachbeläge und Abdeckplanen, Kabel- und Drahtummantelungen sowie im KFZ-Bereich vermarktet. Für alle

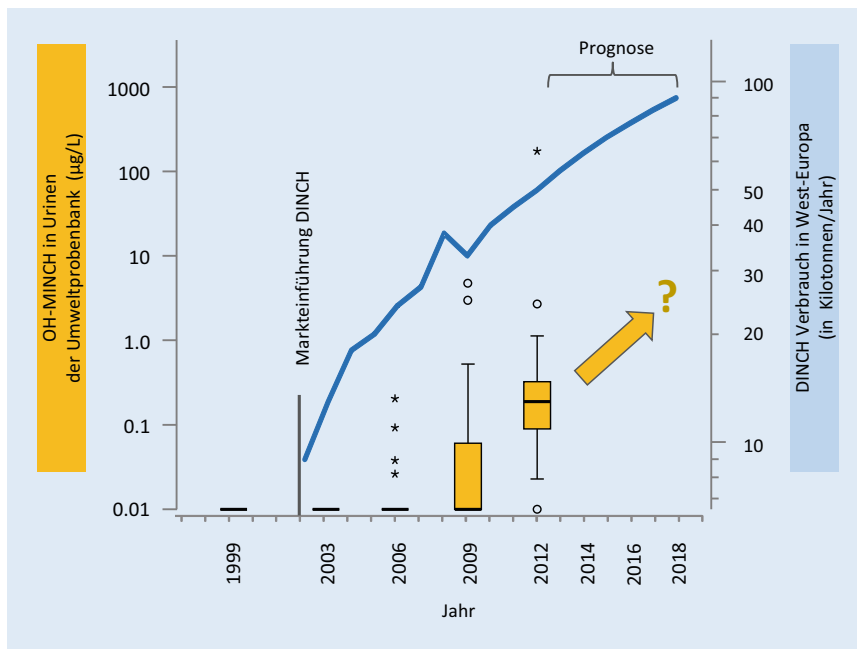


Abb. 5 ▲ Auftreten des DINCH-Metaboliten OH-MINCH in Urinen (Jahre 1999–2012). Rechte Skala, logarithmiert: Anstieg des DINCH-Verbrauchs in West-Europa nach dessen Markteinführung 2002. Gelb Boxplot-Darstellung, untere Begrenzung 25. Perzentil, obere Begrenzung 75. Perzentil, dicker Strich Median. Der T-Balken beträgt das 1,5-Fache der Boxhöhe. o und * Extremwerte (außerhalb der T-Balken), *-Markierungen sind mehr als 3-mal so groß wie die Höhe der Boxen. (HBM-Daten adaptiert nach [15]; Verbrauchsdaten adaptiert nach [2])

MS/MS basierende Analysenmethode veröffentlicht [13] und im darauffolgenden Jahr der Humanmetabolismus beschrieben [14]. Die in dieser Studie beschriebenen spezifischen Expositionsbiomarker (Stoffwechselprodukte mit oxidativ modifizierter Alkylseitenkette; OH-MINCH, oxo-MINCH und cx-MINCH) stehen seitdem für ein HBM zur Verfügung.

Nachweis von DINCH

Da es sich bei DINCH um einen völlig neu entwickelten Alternativweichmacher handelt, der erst 2002 in den Markt eingeführt worden ist, bestand großes Interesse daran, zu untersuchen, ob sich dessen Markteinführung und dessen über die letzten Jahre deutlich gesteigener Verbrauch auch in einem Anstieg der inneren Belastung widerspiegelt. Dazu wurden archivierte Urinproben der Umweltprobenbank aus den Jahren 1999, 2003, 2006, 2009 und 2012 untersucht [15]. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in **Abb. 5** für

den spezifischen Hauptmetaboliten OH-MINCH dargestellt.

Während vor der Markteinführung (1999) und im Jahr nach der Markteinführung (2003) noch keine DINCH-Metabolite in den Urinproben gefunden wurden, waren DINCH-Belastungen erstmalig in Urinproben aus dem Jahr 2006 nachweisbar, mit einer kontinuierlichen Steigerung der Nachweisraten und der gemessenen Konzentrationen über die weiteren Jahre. 2012 wurden DINCH-Metabolite in über 98 % der untersuchten Proben gefunden. Aus den Metabolitkonzentrationen lässt sich die täglich aufgenommene DINCH-Dosis abschätzen und mit der als tolerabel erachteten DINCH-Dosis (TDI) von 1000 µg/kg Körpergewicht/Tag in Bezug setzen. Die mittlere DINCH-Dosis lag im Jahr 2012 mit etwa 0,14 µg/kg Körpergewicht/Tag um den Faktor 7000 und die maximale Dosis von 36 µg/kg Körpergewicht/Tag um den Faktor 27 deutlich unterhalb des TDI.

Als weiterer Bewertungsmaßstab sind von der Kommission Human Biomonitoring des Umweltbundesamtes für die

DINCH-Metaboliten OH-MINCH und cx-MINCH im Jahr 2014 sog. Human-Biomonitoring-Werte (HBM-Werte) abgeleitet worden [16]. Diese HBM-Werte stellen Äquivalenzkonzentrationen der Biomarker im biologischen Material zum TDI-Wert dar, und ermöglichen somit einen direkten Vergleich von Metabolitkonzentrationen mit potenziellen TDI-Überschreitungen [17]. Der HBM-I-Wert liegt für die Summe der Metabolite OH-MINCH und cx-MINCH bei 3000 µg/l für Kinder und 4500 µg/l für Erwachsene. Das Human-Biomonitoring ermöglicht damit eine direkte Risikobeurteilung gegenüber diesem alternativen Weichmacher. Nach derzeitiger Datenlage kann für die Belastung der Allgemeinbevölkerung gegenüber DINCH ein vernachlässigbares Risiko angenommen werden.

Falls sich die DINCH-Belastungen kritischen Werten nähern würden, oder falls neue toxikologische Erkenntnisse zu einer Reevaluierung und Absenkung der tolerablen Aufnahmemengen führen würde, könnte anhand von HBM-Messungen zeitnah reagiert werden und regulative Maßnahmen zur Expositionsreduzierung vorgeschlagen werden. Parallel dazu bietet sich das HBM auch zur Expositionsüberwachung im beruflichen Umfeld an. Derzeit liegen jedoch weder Messdaten aus diesem Bereich vor, noch gibt es geeignete Bewertungsmaßstäbe (Biologische Grenzwerte, BGW) zur Einordnung der beruflichen Exposition.

Für DPHP als weiterer alternativer Weichmacher wurde ein vergleichbarer Ansatz wie für DINCH gewählt, der Expositionsüberwachung und Bewertung mit einem zeitnah entwickelten Human-Biomonitoring ermöglichte (s. oben). Auch hier konnte gezeigt werden, dass DPHP-Metabolite nach dessen Markteinführung inzwischen in Urinproben der Allgemeinbevölkerung zu finden sind [18–20]. Die derzeitigen Belastungen liegen jedoch – wie für DINCH – weit unterhalb des als bedenklich einzustufenden Werts [21]. Weitere neue HBM-Methoden werden derzeit für das Terephthalat DEHTP [22], die Adipate DEHA und DiNA, die Alkylsulfonsäurephenylester (ASEs) und

das Trimellitat TEHTM/TOTM (Tris-(2-ethylhexyl)trimellitat) entwickelt.

Fazit für die Praxis

- Der Phthalat-/Weichmachermarkt ist derzeit starken Veränderungen unterworfen.
- Die Bedeutung der Expositions- und Risikobeurteilung mit Hilfe von Human-Biomonitoring im Sinne einer zeitnahen Primärprävention auch für neu eingeführte Chemikalien und Chemikaliensubstitutionen liegt insbesondere im Bereich der Weichmacher auf der Hand.
- Nur so kann sichergestellt werden, dass Chemikaliensubstitutionen auch tatsächlich mit dem gewünschten Effekt einer Risikoreduktion einhergehen.
- In absehbarer Zeit dürften neben bereits entwickelten Methoden für DINCH, DPHP und DEHP weitere Methoden für Adipate, ASEs und Trimellitate vorliegen.
- Neben Daten zur Belastung der Allgemeinbevölkerung sollten auch dringend Expositionsdaten von Beschäftigten generiert werden um die derzeit stattfindenden Substitutionsprozesse auch im beruflichen Umfeld einschätzen und bewerten zu können.

Korrespondenzadresse

Dr. H. M. Koch

Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Institut der Ruhr-Universität-Bochum (IPA)
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum, Deutschland
koch@ipa-dguv.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Dr. H.M. Koch gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Die in diesem Beitrag geschilderten Studien an Menschen befinden sich im Einklang mit der Deklaration von Helsinki – Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen. Für dargestellte Studien liegen positive Voten der betreffenden Ethik-Kommissionen vor.

Literatur

1. Furr JR, Lambright CS, Wilson VS, Foster PM, Gray LE 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
2. Bizzari SN, Blagoev M, Kishi A (2013) Plasticizers. *chemical economics handbook marketing research report*. SRI consulting. IHS Global Inc., Douglas County, USA
3. Koch HM, Bolt HM, Angerer J (2004) Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) metabolites in human urine and serum after a single oral dose of deuterium-labelled DEHP. *Arch Toxicol* 78(3):123–130
4. Koch HM, Angerer J (2007) Di-iso-nonylphthalate (DINP) metabolites in human urine after a single oral dose of deuterium-labelled DINP. *Int J Hyg Environ Health* 210(1):9–19
5. Koch HM, Christensen KL, Harth V, Lorber M, Brüning T (2012b) Di-n-butyl phthalate (DnBP) and diisobutyl phthalate (DiBP) metabolism in a human volunteer after single oral doses. *Arch Toxicol* 86(12):1829–1839
6. Koch HM, Calafat AM (2009) Human body burdens of chemicals used in plastic manufacture. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364(1526):2063–2078
7. Koch HM, Drexler H, Angerer J (2003) An estimation of the daily intake of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and other phthalates in the general population. *Int J Hyg Environ Health* 206(2):77–83
8. Wittassek M, Wiesmüller GA, Koch HM, Eckard R, Dobler L, Müller J, Angerer J, Schlüter C (2007) Internal phthalate exposure over the last two decades—a retrospective human biomonitoring study. *Int J Hyg Environ Health* 210(3–4):319–333
9. Göen T, Dobler L, Koschorreck J, Müller J, Wiesmüller GA, Drexler H, Kolossa-Gehring M (2011) Trends of the internal phthalate exposure of young adults in Germany – follow-up of a retrospective human biomonitoring study. *Int J Hyg Environ Health* 215(1):36–45
10. Koch HM, Wittassek M, Brüning T, Angerer J, Heudorf U (2011) Exposure to phthalates in 5–6 years old primary school starters in Germany – a human biomonitoring study and a cumulative risk assessment. *Int J Hyg Environ Health* 214(3):188–195
11. Koch HM, Haller A, Weiß T, Käfferlein HU, Stork J, Brüning T (2012a) Phthalate exposure during cold plastisol application – a human biomonitoring study. *Toxicol Lett* 213(1):100–106
12. Weschler CJ, Bekö G, Koch HM, Salthammer T, Schripp T, Toftum J, Clausen G (2015) Transdermal uptake of Diethyl Phthalate and Di(n-butyl) Phthalate directly from air: experimental verification. *Environ Health Perspect* 123(10):928–934
13. Schütze A, Palmke C, Angerer J, Weiss T, Brüning T, Koch HM (2012) Quantification of biomarkers of environmental exposure to di(isononyl)cyclohexane-1,2-dicarboxylate (DINCH) in urine via LC/LC-MS/MS. *J Chromatogr B* 895–896:123–130
14. Koch HM, Schütze A, Palmke C, Angerer J, Brüning T (2013) Metabolism of the phthalate substitute diisononyl-cyclohexane-1,2-dicarboxylate (DINCH) in humans after single oral doses. *Arch Toxicol* 87:799–806
15. Schütze A, Kolossa-Gehring M, Apel P, Brüning T, Koch HM (2014) Entering markets and bodies: increasing levels of the novel plasticizer DINCH® in 24 hr urine samples from the German Environmental Specimen Bank. *Int J Hyg Environ Health* 217(2–3):421–426
16. Umweltbundesamt (2014a) Stoffmonographie für 1,2-Cyclohexandicarbonsäure-di-isononylester (Hexamol® DINCH®) – HBM Werte für die Summe der Metabolite Cyclohexan-1,2-dicarbonsäure-mono-hydroxyisononylester (OH-MINCH) und Cyclohexan-1,2-dicarbonsäure-mono-carboxyisooctylester (cx-MINCH) im Urin von Erwachsenen und Kindern. Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 57(12):1451–1461
17. Umweltbundesamt (2014b) Grundsatzpapier zur Ableitung von HBM-Werten. Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 57(1):138–147
18. Gries W, Ellrich D, Küpper K, Ladermann B, Leng G (2012) Analytical method for the sensitive determination of major di-(2-propylheptyl)-phthalate metabolites in human urine. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 908:128–136
19. Leng G, Koch HM, Gries W, Schütze A, Langsch A, Brüning T, Otter R (2014) Urinary metabolite excretion after oral dosage of bis(2-propylheptyl)phthalate (DPHP) to five male volunteers – characterization of suitable biomarkers for human biomonitoring. *Toxicol Lett* 231(2):282–288
20. Schütze A, Gries W, Kolossa-Gehring M, Apel P, Schröter-Kermani C, Fiddicke U, Leng G, Brüning T, Koch HM (2015) Bis-(2-propylheptyl)phthalate (DPHP) metabolites emerging in 24 h urine samples from the German Environmental Specimen Bank (1999–2012). *Int J Hyg Environ Health* 218(6):559–563
21. Umweltbundesamt (2015) Stoffmonografie für Di-2-propylheptylphthalat (DPHP) – Human-Biomonitoring (HBM)-Werte für die Summe der Metaboliten Oxo-Monopropylheptylphthalat (oxo-MPHP) und Hydroxy Monopropylheptylphthalat (OH-MPHP) im Urin von Erwachsenen und Kindern. Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 58(7):774–784
22. Lessmann F, Schütze A, Weiss T, Brüning T, Koch HM (2016) Determination of metabolites of Di(2-ethylhexyl)terephthalate (DEHTP) in human urine by HPLC-MS/MS with on-line clean-up. *J Chromatogr B* 1011:196–203