

Di(2-ethylhexyl) phthalate

[Di-(2-ethylhexyl)phthalat]

BAT Value Documentation in German language

A. W. Rettenmeier¹, H. Drexler^{2,*}, A. Hartwig^{3,*}, MAK Commission^{4,*}

DOI: 10.1002/3527600418.bb11781d0023

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated di(2-ethylhexyl) phthalate [CAS No. 118-81-7] in 2017 and has derived a biological guidance value at the workplace (BLW) for the combined urinary concentration of the four major DEHP metabolites mono(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP), mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate (5-OH-MEHP), mono(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate (5-oxo-MEHP) and mono(2-ethyl-5-carboxypentyl) phthalate (5-cx-MEPP). Available publications are described in detail.

Human studies are not available for deriving a quantitative relationship between the internal dose and the critical toxic effects of DEHP (tumor promotion in the liver, respiratory effects, reproductive and developmental toxicity). Therefore, the evaluation of the BLW was based on the relationship between DEHP uptake by inhalation at the MAK value and the urinary excretion rates of MEHP, 5-OH-MEHP, 5-oxo-MEHP and 5-cx-MEPP, using a conversion factor that defines this relationship. In accordance with this conversion factor external exposure to DEHP at the MAK value corresponds to a combined urinary concentration of the four metabolites of approx. 4 mg/g creatinine at steady state. As the conversion factor has been derived from oral DEHP uptake and metabolite excretion data of only one male volunteer, the concentration of 4 mg/g creatinine is considered a BLW. Sampling time for long-term exposure is at the end of the shift after several previous shifts.

Keywords

Di-(2-ethylhexyl)phthalat; Bis(2-ethylhexyl)phthalat; DEHP; DOP; Phthalsäurebis(2-ethylhexyl)ester; Di(2-ethylhexyl)phthalat; Benzol-1,2-dicarbonsäuredi(2-ethylhexyl)ester; Di-sec-octylphthalat; BAT-Wert; BLW; Biologischer Leitwert; Arbeitsstoff; Toxizität

Author Information

¹ Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (IMIBE), Universitätsklinikum Essen, Hufelandstraße 55, 45122 Essen

² Leiter der Arbeitsgruppe „Aufstellung von Grenzwerten in biologischem Material“, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Schillerstraße 25 und 29, 91054 Erlangen

³ Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

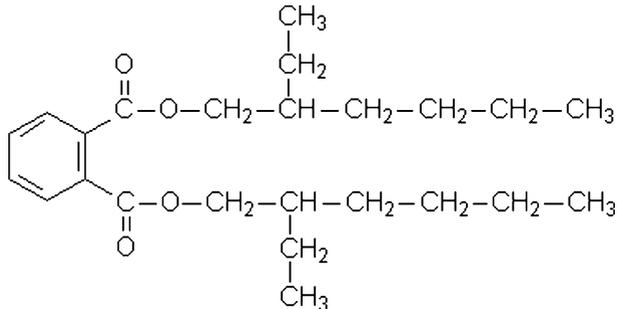
⁴ Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

* Email: H. Drexler (hans.drexler@fau.de), A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Di-(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP)

BLW (2017)	4 mg (MEHP + 5-OH-MEHP + 5-oxo-MEHP + 5-cx-MEPP) (nach Hydrolyse)/g Kreatinin
	Probenahmezeitpunkt: bei Langzeitexposition: am Schichtende nach mehreren vorangegangenen Schichten
MAK-Wert (2014)	2 mg/m³ E
Spitzenbegrenzung (2014)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption (2014)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung (2014)	Kategorie 4
Fruchtschädigende Wirkung (2015)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	–
Synonyma	Bis(2-ethylhexyl)phthalat DOP Phthalsäurebis(2-ethylhexyl)ester Di(2-ethylhexyl)phthalat Benzol-1,2-dicarbonsäuredi(2-ethylhexyl)ester Di-sec-octylphthalat DEHP

Formel



Molmasse	390,56 g/mol
Schmelzpunkt	-50 °C
Siedepunkt	385 °C
Dichte bei 20 °C	0,99 g/cm ³

1 Metabolismus und Toxikokinetik

1.1 Aufnahme, Verteilung und Elimination

Di-(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) kann über die Lungen, aus dem Gastrointestinaltrakt (als Mono-(2-ethylhexyl)phthalat (MEHP)) und in begrenztem Umfang auch über die Haut aufgenommen werden. Wegen des geringen Dampfdrucks von DEHP erfolgt die inhalative Exposition wahrscheinlich überwiegend gegen partikelgebundenes DEHP bzw. DEHP-Aerosol, wobei vermutlich auch bei Inhalation ein wesentlicher Teil im Gastrointestinaltrakt resorbiert wird. Die systemische Verfügbarkeit nach Inhalation von DEHP wird mit 75 % angenommen. Die orale Resorptionsquote wird mit etwa 50 % angegeben (EU 2008), in den Studien von Koch et al. (2004 a, 2005) wurde jedoch nach einmaliger oraler Gabe von ringdeuteriertem DEHP teilweise eine höhere Aufnahme (47–75 %) ermittelt. Die dermale Resorptionsquote wird auf 5 % geschätzt (EU 2008).

Studien mit ¹⁴C-DEHP bei Ratten zeigen, dass DEHP bzw. DEHP-Metaboliten im Organismus verteilt werden, ohne in einzelnen Geweben zu akkumulieren (EU 2008).

Bei vier männlichen Probanden (28–61 Jahre alt), die oral eine einmalige Dosis von 645 ± 20 µg d₄-DEHP/kg aufnahmen, betrug die DEHP-Halbwertszeit im Blut 4,3 Stunden (monophasisch); MEHP wurde biphasisch mit Halbwertszeiten von 1,9 und 4,4 Stunden aus dem Blut eliminiert. Aus dem Ausscheidungsverhalten wurde auf eine enterohepatische Rezirkulation des MEHP-Glucuronids geschlossen (Kessler et al. 2012).

DEHP wird nach metabolischer Umsetzung im Urin und in den Fäzes ausgeschieden. Nach einer oralen Studie erfolgt die Elimination im Urin biphasisch mit Halbwertszeiten der fünf bedeutendsten DEHP-Metaboliten zwischen 5 und 24 Stunden während der zweiten Eliminationsphase (Koch et al. 2005; s. Tabelle 1).

1.2 Metabolismus

Der Metabolismus von DEHP zeigt speziesspezifische Unterschiede und ist vom Aufnahmeweg, der Expositionshöhe, von Alter, Geschlecht, Gesundheits- und Ernährungsstatus sowie weiteren individuellen Faktoren abhängig. Während DEHP nach inhalativer Aufnahme im Blut oder in der Leber in MEHP und 2-Ethylhexanol gespalten wird, erfolgt die Hydrolyse zum Monoester nach oraler DEHP-Aufnahme überwiegend vor der intestinalen Resorption durch Pankreaslipasen im Darm (EU 2008; Greim 2002). Die Resorption aus dem Darm steigt nach der Hydrolyse zu MEHP an. Unverändert intestinal resorbiertes DEHP wird in der Leber oder im Blut

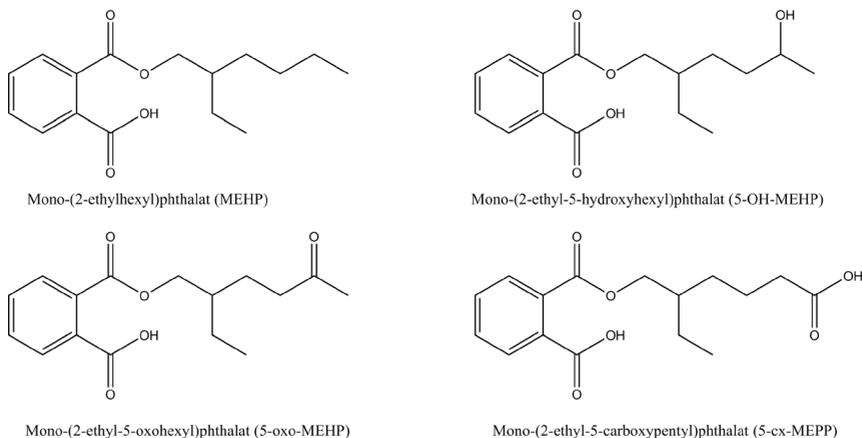


Abb. 1 Die quantitativ bedeutendsten Metaboliten von DEHP

hydrolysiert (EU 2008). MEHP wird in der Leber am längeren Zweig des 2-Ethylhexyl-Rests unter Bildung des primären (ω -Oxidation) oder von sekundären Alkoholen ($(\omega-1)$ - und $(\omega-2)$ -Oxidation) oxidiert. Der terminale Alkohol wird zu Dicarbonsäure, die sekundären Alkohole zu Ketonen weiter oxidiert. Die Dicarbonsäure unterliegt der α - oder β -Oxidation in Mitochondrien und Peroxisomen. Sowohl MEHP als auch die oxidativen Metaboliten werden zu einem großen Teil als Glucuronsäurekonjugate ausgeschieden (EU 2008).

Die quantitativ bedeutendsten DEHP-Metaboliten beim Menschen sind sowohl nach inhalativer als auch nach oraler Aufnahme Mono-(2-ethylhexyl)phthalat (MEHP), Mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl)phthalat (5-OH-MEHP), Mono-(2-ethyl-5-oxohexyl)phthalat (5-oxo-MEHP) und Mono-(2-ethyl-5-carboxypentyl)phthalat (5-cx-MEPP) (s. Abbildung 1) (Dirven et al. 1993 a; Koch et al. 2004 a, 2005; Kurata et al. 2012). In geringerem Umfang werden mehrere weitere Oxidationsprodukte gebildet (Koch et al. 2005; Kurata et al. 2012).

Nach inhalativer Aufnahme wurden bei fünf Arbeitern im Mittel 26,2 % MEHP, 33,8 % 5-OH-MEHP, 18,2 % 5-oxo-MEHP und 21,8 % 5-cx-MEPP im Urin nachgewiesen. Die Anteile an freiem MEHP variierten zwischen 20 % und 100 %. 5-OH-MEHP und 5-oxo-MEHP lagen bei allen Personen nahezu komplett konjugiert vor, 5-cx-MEPP nur zu 32–45 %. Als bevorzugter Abbauweg erwies sich demnach die ($\omega-1$)-Oxidation (Dirven et al. 1993 a).

Nach oraler DEHP-Aufnahme wurden über 70 % der Metaboliten in Form von 5-OH-MEHP, 5-oxo-MEHP, 5-cx-MEPP und Mono-[2-(carboxymethyl)hexyl]phthalat im Urin ausgeschieden (Koch et al. 2005) (s. Tabelle 1). Der Anteil glucuronidierter Metaboliten betrug nach oraler Gabe in zwei Studien 65 % (Schmid und Schlatter 1985) bzw. 99 % (Bronsch 1987, zitiert nach EU 2008), in einer neueren Untersuchung 77,6 % bei Männern und 84,2 % bei Frauen (Kurata et al. 2012).

Tab. 1 Mittlere renale Ausscheidungsraten nach 24 h und geschätzte Eliminationshalbwertszeiten von fünf Metaboliten von DEHP, bestimmt nach Gabe von drei verschiedenen Dosen von deuteriummarkiertem DEHP an eine Testperson (Koch et al. 2005)

	Renale Ausscheidungsraten [%]	Halbwertszeiten der renalen Ausscheidung während der zweiten Eliminationsphase [h]
MEHP	5,9	5
5-OH-MEHP	23,3	10
5-oxo-MEHP	15,0	10
5-cx-MEPP	18,5	12–15
2-cx-MMHP ¹	4,2	24

¹ Mono-[2-(carboxymethyl)hexyl]phthalat

2 Kritische Toxizität

Kritische Effekte von DEHP sind nach tierexperimentellen Untersuchungen die kanzerogene Wirkung an der Leber, die Wirkung am Atemtrakt sowie die Reproduktions- und Entwicklungstoxizität. Ausführliche Darstellungen der Toxizität finden sich in Monographien der IARC (IARC 2010, 2012), einem EU Risk Assessment Report (EU 2008), einer Datenzusammenstellung der ECHA (ECHA 2013) sowie in den Toxikologisch-arbeitsmedizinischen Begründungen von MAK-Werten (Greim 2002; Hartwig 2015, 2016).

Der MAK-Wert von 2 mg/m³ wurde mangels geeigneter Humandaten und unzureichender Inhalationsstudien aus einer oralen 90-Tage-Studie bei Ratten abgeleitet. Arbeitstäglich ist demnach eine bioverfügbare Dosis von 15 mg (bei 75%iger inhalativer Resorption) durch zusätzliche inhalative Aufnahme tolerabel (Hartwig 2015).

3 Belastung und Beanspruchung

Humanstudien, aus denen sich eine quantitative Beziehung zwischen der inneren DEHP-Belastung, ermittelt anhand der Ausscheidung von DEHP-Metaboliten im Urin, und den kritischen systemischen Effekten (tumorpromovierende Wirkung an der Leber, Effekte am Atemtrakt, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität) ableiten ließe, liegen nicht vor. Für die Ableitung eines Grenzwerts aus der Beziehung zwischen innerer Belastung und Beanspruchung fehlen demnach die erforderlichen Daten.

Bei der Ableitung eines Grenzwerts wird die inhalative Belastung mit dem MAK-Wert zugrunde gelegt. Die Hintergrundbelastung ist dabei zu berücksichtigen.

Daten zur inhalativen Belastung mit DEHP an Arbeitsplätzen und zur Ausscheidung von DEHP-Metaboliten im Urin liegen aus den Studien von Liss et al. (1985), Dirven et al. (1993 a) und Fong et al. (2014) vor.

In der Studie von Liss et al. (1985) wurden bei 95 Arbeitern einer DEHP-Produktionsfabrik die äußere Belastung mit DEHP und Phthalsäureanhydrid mittels per-

sonenbezogener Luftsammlung während einer Arbeitsschicht und die Gesamt-Phthalatkonzentration nach Hydrolyse der Phthalsäureester und Derivatisierung bestimmt. Die Quantifizierung der einzelnen oxidierten DEHP-Metaboliten war im Untersuchungsprotokoll nicht vorgesehen. Nur in den Luftproben von sechs Arbeitern wurde die analytische Nachweisgrenze von DEHP von 10 µg/Probe überschritten (Konzentrationsbereich in diesen Proben 20–4110 µg/m³, Mittelwert 71 µg/m³). Der Versuch, in einzelnen Urinproben mit der höchsten Gesamt-Phthalatkonzentration MEHP nachzuweisen, blieb erfolglos. Aufgrund der Mischexposition sowie der analytischen Unzulänglichkeiten ist die Studie von Liss et al. (1985) zur Ableitung einer Beziehung zwischen inhalativer DEHP-Exposition und der Ausscheidung von DEHP-Metaboliten im Urin ungeeignet.

Dirven et al. (1993 a) bestimmten bei neun Arbeitern in einer Stiefelfabrik und bei sechs Arbeitern in einer Kabelfabrik die äußere DEHP-Belastung und die Konzentrationen von MEHP, 5-OH-MEHP, 5-oxo-MEHP und 5-cx-MEPP im Urin. Die äußere DEHP-Belastung wurde mittels zweistündiger personenbezogener Luftsammlung am ersten Tag der Arbeitswoche (Kabelfabrik) bzw. am ersten und letzten Tag der fünftägigen Arbeitswoche (Stiefelfabrik) ermittelt. Urinproben wurden am ersten und letzten Tag (Stiefelfabrik) bzw. am ersten und vierten Tag (Kabelfabrik) vor Schichtbeginn und nach Schichtende gesammelt. In der Stiefelfabrik lagen die mittleren Konzentrationen in der Arbeitsplatzluft bei 261 µg/m³ (100–1214 µg/m³) im Bereich der Mischung und bei 120 µg/m³ (48–278 µg/m³) im Extruderbereich. In der Kabelfabrik wurden im Bereich der Granulierung im Mittel 180 µg/m³ (9–809 µg/m³) und im Extruderbereich 239 µg/m³ (10–1266 µg/m³) gemessen. Die Urinkonzentrationen der vier Metaboliten nahmen zwar an allen Messtagen im Verlauf der Schicht jeweils zu (1,2- bis 2,3-fach in der Stiefelfabrik (signifikant), 1,2- bis 4,5-fach in der Kabelfabrik (nicht signifikant)), bei den Messungen am 4. bzw. 5. Tag der Arbeitswoche lagen jedoch nur die medianen Konzentrationen in den Nachschichturinen der Kabelfabrikarbeiter über den Nachschichtwerten zu Wochenbeginn (keine Angaben zur Signifikanz). Die Autoren weisen darauf hin, dass zwischen den Konzentrationen von DEHP in der Luft an den Arbeitsplätzen und den Metabolitenkonzentrationen im Urin keine erkennbare Beziehung bestand. Da zudem die mittleren Konzentrationen in der Arbeitsplatzluft nur unwesentlich über den geschätzten maximalen Aufnahmemengen aus nichtberuflicher DEHP-Exposition (s. Tabelle 2) lagen, ist auch diese Studie für die Ableitung eines Grenzwerts nicht geeignet.

Dirven et al. (1993 a) ermittelten auf der Basis aller gemessenen Luftkonzentrationen eine mediane Luftkonzentration von 137 µg DEHP/m³. Sie errechneten hieraus eine maximale inhalative DEHP-Aufnahme von 1,9 mg/Tag (27 µg/kg KG), wobei sie von einer 100%igen inhalativen Resorption und einem Atemvolumen von 13,7 m³ für die achtstündige Schicht ausgingen (s. Formel (2)). Aus den medianen Differenzen zwischen den Konzentrationen der vier DEHP-Metaboliten in den Nachschicht- und Vorschichturinen und unter der Annahme einer mittleren Kreatininausscheidung von 16 mmol/24 h errechneten sie eine Gesamtausscheidung der Metaboliten von 0,49 mg. Der Konversionsfaktor für den metabolischen Abbau von DEHP zu den vier genannten Metaboliten beträgt demnach für die inhalative Exposition 0,258 und nicht 0,631, wie aus den Ausscheidungsdaten nach oraler DEHP-Gabe ermittelt wurde (Koch et al. 2005).

In der Studie von Fong et al. (2014) wurden 66 höher Exponierte und 23 niedriger Exponierte eines PVC-Produktionsbetriebs erfasst. Von den Beschäftigten wurden am letzten Tag einer fünftägigen Arbeitswoche mittels personenbezogener Luftsammlung gewonnene Atemluftproben (über die Dauer einer Schicht) sowie Vor- und Nachschicht-Urinproben gesammelt und analysiert. Die Analyse der DEHP-Metaboliten umfasste MEHP, 5-OH-MEHP und 5-oxo-MEHP. Dabei wurden die in Tabelle 2 aufgeführten Messwerte erhalten.

Aus Tabelle 2 geht hervor, dass die Schwankungsbreite der inhalativen Belastung sehr hoch war: Sowohl bei den höher als auch bei den niedriger Exponierten wurden Werte der inhalativen Belastung gemessen, die um drei Zehnerpotenzen voneinander abwichen. Der Mittelwert der inhalativen Belastung lag bei den Hochexponierten in dieser Studie bei etwa 1 %, bei den Niedrigexponierten bei 0,26 % des MAK-Werts. Auch die Konzentrationen der DEHP-Metaboliten im Urin variierten sehr stark (ein bis zwei Größenordnungen). Die nach der Schicht gemessenen Konzentrationen waren durchweg signifikant höher als die vor der Schicht gemessenen, und mit Ausnahme der MEHP-Konzentrationen lagen die Konzentrationen der DEHP-Metaboliten in den Nachschichturinen der Höherbelasteten auch signifikant über denen der Niedrigbelasteten. Bei den höherbelasteten Beschäftigten bestand zwischen der inhalativen Belastung und den Kreatinin-adjustierten Konzentrationen der DEHP-Metaboliten im Urin eine signifikante Korrelation (Korrelationskoeffizienten 0,71–0,78), bei den Niedrigbelasteten traf dies nur auf MEHP zu. Für alle Beschäftigten betragen die Korrelationskoeffizienten 0,59 (MEHP), 0,71 (5-OH-MEHP) und 0,68 (5-oxo-MEHP). Eine Korrelationsgleichung wurde nicht angegeben.

Ausgehend von einem linearen Zwei-Kompartiment-Modell (David 2000; Kohn et al. 2000) und der Annahme von Steady-State-Bedingungen wurde von den Autoren aus den Metabolit-Ausscheidungsdaten die tägliche DEHP-Aufnahme nach der folgenden Formel (1) von Koch et al. (2006) berechnet:

$$DA_{\text{Urin}} = \frac{UE_{\text{Summe}} \cdot KE}{F_{\text{UE}}} \cdot MM_{\text{DEHP}} \quad (1)$$

Abkürzungen:

DA = tägliche DEHP-Aufnahme auf der Basis der Urindaten ($\mu\text{g}/(\text{kg KG} \cdot \text{d})$)

UE_{Summe} = Gesamtmenge der drei DEHP-Metaboliten im Nachschichturin ($\mu\text{mol/g}$ Kreatinin)

KE = tägliche Kreatininausscheidung im Urin, berechnet auf der Basis des Körpergewichts ($\text{g}/(\text{kg KG} \cdot \text{d})$)

F_{UE} = 0,442 = 0,059_{MEHP} + 0,233_{5-OH-MEHP} + 0,150_{5-oxo-MEHP} (molarer Anteil der drei DEHP-Metaboliten an der aufgenommenen DEHP-Menge, nach Koch et al. 2004 a, 2005)

MM_{DEHP} = molare Masse von DEHP (390 g/mol)

Tab. 2 Inhalative DEHP-Belastung von Beschäftigten in der PVC-Produktion und Konzentrationen von DEHP-Metaboliten im Urin (Mittelwerte und Bereich) in der Studie von Fong et al. (2014)

n	DEHP	MEHP	5-OH-MEHP	5-oxo-MEHP
	[$\mu\text{g}/\text{m}^3$]	[$\mu\text{g}/\text{g}$ Kreatinin]		
23 (niedrige Exposition)	5,27 (0,10–236,8)			
vor Schicht		10,4 (3,1–55,7)	32,5 (9,8–108,4)	25,6 (8,2–85,1)
nach Schicht		16,5 (0,5–141,2)	57,1 (23,8–481,1)	42,8 (7,3–364,0)
66 (hohe Exposition)	32,7 (1,26–1581,9)			
vor Schicht		18,2 (1,5–201,6)	68,1 (11,4–534,6)	56,7 (7,8–341,7)
nach Schicht		25,1 (0,5–390,9)	97,1 (10,8–677,5)	77,4 (5,3–466,4)
89 (alle Exponierten)	20,4 (0,10–1581,9)			
vor Schicht		15,8 (3,1–201,6)	56,3 (9,8–534,4)	46,2 (7,8–341,7)
nach Schicht		22,5 (0,5–390,9)	84,6 (10,8–677,5)	66,4 (5,3–466,4)

Um auf der Grundlage der Personal-Air-Sampling-Daten den Anteil der inhalativen DEHP-Aufnahme an der DEHP-Gesamtbelastung zu ermitteln, wurde die inhalative Aufnahme nach der folgenden Formel (2) berechnet (Wormuth et al. 2006; Xu et al. 2010):

$$DA_{\text{Luft}} = \frac{C_{\text{Luft}} \cdot IR \cdot RF}{KG} \cdot T \quad (2)$$

Abkürzungen:

DA_{Luft} = tägliche inhalative DEHP-Aufnahme auf der Basis der Personal-Air-Monitoring-Daten

C_{Luft} = DEHP-Konzentration in der Atemluft ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)

IR = Inhalationsrate (18 m^3/Tag)

RF = angenommene Resorptionsrate (100 %)

KG = Körpergewicht

T = Expositionszeit (8/24)

Tab. 3 Arbeitstägliche inhalative DEHP-Aufnahme von Beschäftigten in einem PVC-Produktionsbetrieb und Gesamt-DEHP-Aufnahme (Fong et al. 2014)

	Niedrige Exposition (n = 23)	Hohe Exposition (n = 66)	Alle Exponierten (n = 89)
Arbeitstägliche inhalative DEHP-Aufnahme basierend auf Personal-Air-Monitoring-Daten			1,8 µg/(kg KG · d) (Mittelwert) (0,01–123,0 µg/ (kg KG · d))
Arbeitstägliche DEHP-Gesamtaufnahme basierend auf Urindaten	7,56 µg/(kg KG · d) (Median)	14,0 µg/(kg KG · d) (Median) vergl. Hines et al. 2011: 17,0 µg/(kg KG · d) (Mittelwert)	13,5 µg/(kg KG · d) (Mittelwert) 12,5 µg/(kg KG · d) (Median) (1,5–102,3 µg/ (kg KG · d))
Beitrag der inhalativen DEHP-Exposition relativ zur Körperlast	4,8 %	20,8 % je höher die Metabolitenausscheidung, desto höher der Beitrag der inhalativen Exposition (im 4. Quartil 46,7 %)	

Die nach den vorstehenden Formeln berechneten Werte für die DEHP-Aufnahme sind in Tabelle 3 wiedergegeben.

Wie oben ausgeführt, liegt der Mittelwert der inhalativen Belastung in der Studie von Fong et al. (2014) bei etwa 1 % des MAK-Werts und selbst die maximale Expositionskonzentration (1581,9 µg/m³) erreicht nur knapp 80 % des Grenzwerts (Tabelle 2). Zudem geht aus der Studie nicht hervor, ob die maximale inhalative Belastung (1581,9 µg/m³) mit der maximalen Konzentration der DEHP-Metaboliten im Nachschichturin (5,2 µmol/g Kreatinin) einhergeht. Eine lineare Extrapolation der mittleren inhalativen Belastung und der entsprechenden Konzentrationen der DEHP-Metaboliten in den Nachschicht-Urinproben auf eine hundertfach höhere inhalative Belastung ist problematisch. Dies gilt aus dem genannten Grund auch für die Extrapolation der jeweils gemessenen Extremwerte (1581,9 µg/m³ und 5,2 µmol/g Kreatinin) auf eine in Höhe des MAK-Werts liegende inhalative Belastung (bei linearer Extrapolation würden 2000 µg/m³ 6,6 µmol/g Kreatinin entsprechen).

Fong et al. (2014) haben sich bei der Berechnung der täglichen DEHP-Aufnahme aus den Urindaten (Tabelle 3) auf die von Koch et al. (2006) vorgeschlagene Formel (1) gestützt, in die die in Tabelle 1 aufgeführten mittleren Ausscheidungsraten der drei DEHP-Metaboliten MEHP, 5-OH-MEHP und 5-oxo-MEHP als molare Anteile eingehen ($F_{UE} = 0,442 = 0,059_{MEHP} + 0,233_{5-OH-MEHP} + 0,150_{5-oxo-MEHP}$). Koch et al. (2006) haben diese Formel aus zwei Studien abgeleitet, in denen jeweils orale Einzeldosen von ringmarkiertem d₄-DEHP einem männlichen Freiwilligen verabreicht wurden (Koch et al. 2004 a, 2005). In der ersten Studie wurden 48,1 mg d₄-DEHP appliziert, in der zweiten Studie d₄-DEHP-Dosen von 0,35 mg (4,7 µg/kg KG), 2,15 mg

(28,7 µg/kg KG) und 48,5 mg (650 µg/kg KG). Die höchste Dosis in den beiden Studien entsprach somit etwa dem 3 ¼-fachen der arbeitstäglich durch zusätzliche inhalative Aufnahme am Arbeitsplatz tolerablen bioverfügbaren Dosis von 15 mg (bei 75%iger inhalativer Resorption) und deckt somit auch den Grenzwertbereich ab. Damit kann die von Koch et al. (2006) angewandte Formel für die Ableitung eines Grenzwerts auf der Basis der Ausscheidungsdaten der drei genannten DEHP-Metaboliten verwendet werden. Da die hierzu herangezogenen Messwerte jedoch nur aus einer oralen Studie bei jeweils nur einer Versuchsperson ermittelt wurden und von einer interindividuellen Varianz auszugehen ist, werden sie für die Ableitung eines BAT-Wertes als nicht ausreichend angesehen. Als Grundlage für die Ableitung eines BLW können sie jedoch herangezogen werden.

Bei der Ableitung der Formel wurde von Koch et al. (2006) die Ausscheidung des Metaboliten Mono-(2-ethyl-5-carboxypentyl)phthalat (5-cx-MEPP), der zu den quantitativ bedeutendsten Eliminationsprodukten von DEHP zählt und daher in das Biomonitoring einbezogen werden sollte, noch nicht berücksichtigt. Werden in der Studie von Koch et al. (2005) die mittleren renalen Ausscheidungsdaten der vier quantitativ bedeutendsten DEHP-Metaboliten bei der mittleren und höheren Dosierung zugrunde gelegt, resultiert für F_{UE} statt eines Werts von 0,442 ein Wert von 0,631 ($F_{UE} = 0,058_{MEHP} + 0,234_{5-OH-MEHP} + 0,138_{5-oxo-MEHP} + 0,2005_{5-cx-MEPP}$).

Aus

$$DA_{Urin} = \frac{UE_{Summe} \cdot KE}{F_{UE}} \cdot MM_{DEHP} \quad (1)$$

ergibt sich bei Auflösung nach UE

$$UE_{Summe} = \frac{DA_{Urin} \cdot F_{UE}}{MM_{DEHP} \cdot KE} \quad (3)$$

Diese Formel (3) wird zur Evaluierung eines Biologischen Leitwertes (BLW) herangezogen (siehe Kapitel 7).

4 Auswahl der Indikatoren

Grundsätzlich wird die innere Belastung mit DEHP durch eine quantitative Analyse möglichst vieler DEHP-Metaboliten im Urin am besten erfasst. Wegen der zahlreichen identifizierten metabolischen Produkte würde dies jedoch einen unvertretbar hohen analytischen Aufwand bedeuten. Die vorstehende Ableitung beruht auf der quantitativen Bestimmung der vier DEHP-Metaboliten MEHP, Mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl)phthalat (5-OH-MEHP), Mono-(2-ethyl-5-oxohexyl)phthalat (5-oxo-MEHP) und Mono-(2-ethyl-5-carboxypentyl)phthalat (5-cx-MEPP). Sie stellen den weit überwiegenden Anteil der im Urin ausgeschiedenen DEHP-Metaboliten dar. Die Ausscheidung von 5-cx-MEPP ist in der Formel von Koch et al. (2006) nicht berücksichtigt, wegen der quantitativen Bedeutung dieses Metaboliten ist seine Ausscheidung jedoch bei der Ableitung des BLW integriert worden. MEHP lässt sich zwar nicht störungsfrei messen, weil das ubiquitär vorkommende DEHP so-

wohl in der Umwelt als auch während der präanalytischen Phase zu diesem primären Metaboliten hydrolysiert werden kann. Bei Belastungen in Höhe des vorgeschlagenen BLW dürften diese Kontaminationen jedoch unbedeutend sein. Zum Biomonitoring bei DEHP-Belastungen wird daher die Summe der Konzentrationen von MEHP und der drei MEHP-Oxidationsprodukte 5-OH-MEHP, 5-oxo-MEHP und 5-cx-MEPP im Urin herangezogen.

5 Untersuchungsverfahren

Zur simultanen Analyse von MEHP und der DEHP-Oxidationsprodukte im Urin werden sowohl Kapillar-GC-MS/MS (Hoppe et al. 2010) als auch HPLC-MS/MS-Methoden (Blount et al. 2000; Koch et al. 2003) eingesetzt. Unabhängig vom Detektionssystem erfordern die Methoden in der präanalytischen Phase die enzymatische Hydrolyse, da die Metaboliten zum Teil als Glucuronide ausgeschieden werden.

Die Untersuchungsmethoden wurden als geprüfte Methoden in der Methodensammlung der Arbeitsgruppe „Analysen in biologischem Material“ veröffentlicht. Die Bestimmungsgrenzen liegen bei jeweils 1,5 µg/L Urin (Hoppe et al. 2010).

6 Hintergrundbelastung

Daten zur DEHP-Belastung der Allgemeinbevölkerung liegen aus verschiedenen Ländern vor. Tabelle 4 gibt einen Überblick über die in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland und den USA ermittelte innere Belastung mit DEHP.

Für die Grenzwertableitung ist die außerberufliche DEHP-Belastung zu berücksichtigen, sofern sie im Vergleich zur inhalativen Belastung am Arbeitsplatz in Höhe des MAK-Werts nicht vernachlässigbar ist. Die außerberufliche DEHP-Belastung setzt sich aus der inhalativen Belastung in der Umwelt, der oralen Aufnahme über die Nahrung sowie der dermalen Aufnahme aus Textilien, Kosmetika und sonstigen DEHP-haltigen Produkten zusammen. Nach Abschätzungen von Heinemeyer et al. (2012) beträgt die DEHP-Aufnahme aus verschiedenen außerberuflichen Quellen 10–37 µg/(kg KG · d) für Jugendliche bzw. 13–31 µg/(kg KG · d) für Erwachsene, wobei in Einzelfällen auch deutlich höhere Aufnahmen beobachtet worden sind. Die tägliche außerberufliche Aufnahme von DEHP beträgt demnach bei einem 60 kg schweren Jugendlichen 0,6–2,22 mg und bei einem 70 kg schweren Erwachsenen 0,91–2,17 mg. Die Obergrenze der täglichen außerberuflichen DEHP-Aufnahme liegt somit bei etwa 15 % der nach inhalativer Aufnahme in Höhe des MAK-Werts tolerablen bioverfügbaren Dosis von 15 mg und ist demnach vernachlässigbar, zumal durch die Anwendung des *preferred value approach* bei der Ableitung des MAK-Werts von DEHP der Abstand zum tierexperimentellen NOAEL zusätzlich vergrößert worden ist.

Tab. 4 Konzentrationen von MEHP, 5-OH-MEHP, 5-oxo-MEHP, 5-cx-MEPP und 2-cx-MMHP (Mono-[2-(carboxymethyl)hexyl]phthalat) gemessen in Urinproben der Allgemeinbevölkerung (Median und 95. Perzentile (in Klammern))

n (Alter)	Land	MEHP	5-OH-MEHP	5-oxo-MEHP	5-cx-MEPP	2-cx-MMHP	Quelle
289 (20–60)	USA	2,7 ^a (21,5 ^a) 2,7 ^b (15,2 ^b)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	Blount et al. 2000
2541 (≥ 6)	USA	3,20 ^a (23,8 ^a) 3,08 ^b (18,5 ^b)	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.	Silva et al. 2004
85 (7–64)	Deutschl.	10,3 ^a (37,9 ^a)	46,8 ^a (224 ^a)	36,5 ^a (156 ^a)	n. a.	n. a.	Koch et al. 2003
50	USA	4,5 ^a	35,9 ^a	28,3 ^a	n. a.	n. a.	Barr et al. 2003
36 (2–6)	Deutschl.	6,6 ^a (14,6 ^a)	49,6 ^a (107 ^a)	33,8 ^a (71,0 ^a)	n. a.	n. a.	Koch et al. 2004 b
19 (20–59)	Deutschl.	9,0 ^a (29,0 ^a)	32,1 ^a (64,0 ^a)	19,6 ^a (36,7 ^a)	n. a.	n. a.	Becker et al. 2004
254 (3–14)	Deutschl.	7,18 ^a /5,85 ^b (29,7 ^a /23,7 ^b)	52,1 ^a /39,9 ^b (188 ^a /170 ^b)	41,4 ^a /30,5 ^b (139 ^a /119 ^b)	n. a.	n. a.	Becker et al. 2004
127	USA	<LOD (20,4 ^a)	17,4 ^a (220 ^a)	15,6 ^a (243 ^a)	n. a.	n. a.	Kato et al. 2004
19	Deutschl.	9,8 ^a	47,5 ^a	39,7 ^a	85,5 ^a	36,6 ^a	Preuss et al. 2005
150 m	Deutschl.	2,3 ^a	7,4 ^a	4,5 ^a	6,9 ^a	n. a.	Koch et al. 2017
150 w	2007–2015	2,0 ^a	6,8 ^a	4,9 ^a	7,3 ^a	n. a.	Koch et al. 2017
30 m	Deutschl.	1,2 ^a	4,5 ^a	2,8 ^a	3,6 ^a	n. a.	Koch et al. 2017
30 w	2015	1,0 ^a	4,2 ^a	3,3 ^a	4,0 ^a	n. a.	Koch et al. 2017

^a µg/L^b µg/g Kreatinin

Abkürzungen: m = männlich; w = weiblich; n. a. = nicht angegeben

7 Evaluierung des Biologischen Leitwertes (BLW)

Belastbare Studien zur Beziehung zwischen der inneren DEHP-Belastung und systemischen DEHP-Effekten sind nicht verfügbar. Zur Ableitung des BLW kann daher nur die in oralen Humanstudien ermittelte Beziehung zwischen der aufgenommenen DEHP-Menge und der Ausscheidung der vier DEHP-Metaboliten MEHP, 5-OH-MEHP, 5-oxo-MEHP und 5-cx-MEPP unter Berücksichtigung der bekannten Toxizität herangezogen werden (Greim 2002; Hartwig 2015, 2016). Die auf diese Weise erfolgte Ableitung setzt voraus, dass diese Beziehung auch bei inhalativer DEHP-Exposition in Höhe des MAK-Wertes gilt. Die außerberufliche orale, inhalative und dermale DEHP-Aufnahme ist bei inhalativer DEHP-Exposition in Höhe des MAK-Wertes vernachlässigbar. Da die DEHP-Metaboliten in variablem Umfang als Konjugate ausgeschieden werden, erfordert die Überprüfung der inneren DEHP-Belastung die Hydrolyse der Konjugate in der präanalytischen Phase. Der von Koch et al. (2006) auf der Basis einer von David (2000) entwickelten Formel zur Beziehung zwischen den Ausscheidungsdaten und der täglichen DEHP-Aufnahme abgeleitete Konversionsfaktor berücksichtigt die auf das Körpergewicht normierte Kreatininausscheidung.

Für eine 70 kg schwere männliche Person (normierte Kreatininausscheidung 23 mg/kg KG · d) ergibt sich nach Formel (3) eine auf Kreatinin bezogene molare Ausscheidung der vier DEHP-Metaboliten von

$$\begin{aligned}
 UE_{\text{Summe}} \text{ (mol/g Kreatinin)} &= \frac{15 \text{ mg} \cdot 0,631}{390 \text{ g/mol} \cdot 23 \text{ mg/kg} \cdot 70 \text{ kg}} \\
 &= \mathbf{15,1 \mu\text{mol/g Kreatinin}}
 \end{aligned}
 \tag{4}$$

Für eine 70 kg schwere weibliche Person (normierte Kreatininausscheidung 18 mg/kg KG · d) ergibt sich entsprechend ein Wert von

$$\mathbf{19,3 \mu\text{mol/g Kreatinin}}$$

Werden aus Gründen der Praktikabilität die Konzentrationen in mg/g Kreatinin angegeben, resultieren eine Konzentration von 4,53 mg/g Kreatinin für eine 70 kg schwere männliche Person und eine Konzentration von 5,79 mg/g Kreatinin für eine 70 kg schwere weibliche Person. Hierbei wurde unter Berücksichtigung der quantitativen Gewichtung der vier Metaboliten im Urin eine mittlere molare Masse von 300 g/mol zugrunde gelegt. Nach Abrundung auf einen ganzzahligen Wert ergeben sich für den BLW 4 mg/g Kreatinin. Obwohl die Ableitung dieses Werts auf den Eliminationsraten der Metaboliten von nur einem männlichen Freiwilligen beruht, wird ein zusätzlicher Sicherheitsfaktor nicht für erforderlich gehalten, da der zur Ableitung der kritischen inhalativen Belastungshöhe von DEHP (MAK-Wert) herangezogene LOAEL im Tierversuch zehnfach über dem NOAEL lag.

Als **BLW** wird somit eine kumulative Urinkonzentration der vier DEHP-Metaboliten MEHP, 5-OH-MEHP, 5-oxo-MEHP und 5-cx-MEPP von

$$\mathbf{4 \text{ mg (nach Hydrolyse)/g Kreatinin}}$$

festgelegt.

Die Bestimmung der Konzentrationen der DEHP-Metaboliten soll bei Langzeitexposition in Spontanurinproben am Schichtende nach mehreren vorangegangenen Schichten erfolgen.

8 Interpretation der Untersuchungsdaten

Die Ausscheidung der vier DEHP-Metaboliten MEHP, 5-OH-MEHP, 5-oxo-MEHP und 5-cx-MEPP zeigt spezifisch die Aufnahme von DEHP aus beruflichen und außerberuflichen Quellen an. Die auf etwa 2 mg geschätzte maximale außerberufliche DEHP-Aufnahme führt zu einer Gesamtkonzentration der vier DEHP-Metaboliten im Urin von etwa 2 $\mu\text{mol/g}$ Kreatinin bzw. 0,6 mg/g Kreatinin. Auch wenn Metabolitkonzentrationen unter 0,6 mg/g Kreatinin eine berufliche DEHP-Exposition nicht ausschließen, kann erst bei Überschreiten dieser Konzentration mit einiger Sicherheit von einer beruflichen Exposition ausgegangen werden. Die Bewertung einer beruflichen DEHP-Exposition wird dadurch jedoch nicht beeinträchtigt, da Belastungen in dieser Höhe deutlich unter dem BLW liegen und erst bei dessen Überschreiten Maßnahmen zur Reduktion der DEHP-Exposition zwingend geboten sind.

9 Literatur

- Barr DB, Silva MJ, Kato K, Reidy JA, Male NA, Hurtz D, Sadowski M, Needham LL, Calafat AM (2003) Assessing human exposure to phthalates using monoesters and their oxidized metabolites as biomarkers. *Environ Health Perspect* 111: 1148–1151
- Becker K, Seiwert M, Angerer J, Heger W, Koch HM, Nagorka R, Rosskamp E, Schlüter C, Seifert B, Ullrich D (2004) DEHP metabolites in urine of children and DEHP in house dust. *Int J Hyg Environ Health* 207: 409–417
- Blount BC, Silva MJ, Caudill SP, Needham LL, Pirkle JL, Sampson EJ, Lucier GW, Jackson RJ, Brock JW (2000) Levels of seven urinary phthalate metabolites in a human reference population. *Environ Health Perspect* 108: 979–982
- Bronsch CJT (1987) Untersuchungen zur Exposition und zum renalen Ausscheidungsverhalten des Kunststoffweichmachers Di-(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) beim Menschen. Diss ETH Nr. 8459, Eidgenössische Drucksachen- und Materialzentrale, Bern, Switzerland
- David RM (2000) Exposure to phthalate esters. *Environ Health Perspect* 108: A440
- Dirven HA, van den Broek PH, Arends AM, Nordkamp HH, de Lepper AJ, Henderson PT, Jongeneelen FJ (1993 a) Metabolites of the plasticizer di(2-ethylhexyl)phthalate in urine samples of workers in polyvinylchloride processing industries. *Int Arch Occup Environ Health* 64: 549–554
- Dirven HA, van den Broek PH, Jongeneelen FJ (1993 b) Determination of four metabolites of the plasticizer di(2-ethylhexyl)phthalate in human urine samples. *Int Arch Occup Environ Health* 64: 555–560
- ECHA (European Chemicals Agency) (2013) Information on Registered Substances. Dataset on bis(2-ethylhexyl)phthalate (CAS Number 117-81-7) <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals> (zuletzt aufgerufen am 22.02.2018)

- EU (2008) European Union Risk Assessment Report, 2nd priority list, Volume 80, bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP), EU Risk Assessment Report. Office for Official Publications of the European Communities, Luxemburg
<http://echa.europa.eu/documents/10162/e614617d-58e7-42d9-b7fb-d7bab8f26feb> (zuletzt aufgerufen am 22.02.2018)
- Fong J-P, Lee F-J, Lu I-S, Uang S-N, Lee C-C (2014) Estimating the contribution of inhalation exposure to di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) for PVC production workers, using personal air sampling and urinary metabolite monitoring. *Int J Hyg Environ Health* 217: 102–109
- Greim H (Hrsg) (2002) Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP). Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 35. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- Hartwig A (Hrsg) (2015) Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP). Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 59. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- Hartwig A (2016) Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP). Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 60. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- Heinemeyer G, Heiland A, Sommerfeld C, Springer A, Hausdörfer S, Treutz M, Lindtner O, Rüdiger T (2012) Phthalat-Belastung der Bevölkerung in Deutschland: Expositionsrelevante Quellen, Aufnahmepfade und Toxikokinetik am Beispiel von DEHP und DINP. Band I: Exposition durch Verzehr von Lebensmitteln und Anwendung von Verbraucherprodukten. Schriftenreihe Umwelt und Gesundheit 01/2012 (Hrsg. Umweltbundesamt/Bundesinstitut für Risikobewertung)
http://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/378/publikationen/umwelt_und_gesundheit_01_2012_conrad_phthalatbelastung_bevoelkerung_band1.pdf (zuletzt aufgerufen am 22.02.2018)
- Hines CJ, Hopf NB, Deddens JA, Silva MJ, Calafat AM (2011) Estimated daily intake of phthalates in occupationally exposed groups. *J Exp Sci Environ Epidemiol* 21: 133–141
- Hoppe H-W, Leng G, Ullrich D, Arbeitsgruppe „Analysen in biologischem Material“ (2010) Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP)-Metabolite: Mono(2-ethyl-5-hydroxyethyl)phthalat (5OH-MEHP), Mono(2-ethyl-5-oxohexyl)phthalat (5oxo-MEHP), Mono(2-ethyl-5-carboxypentyl)-phthalat (5cx-MEPP), Mono(2-ethylhexyl)phthalat (MEHP) In: Angerer J, Hartwig A (Hrsg) Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Band 2: Analysen in biologischem Material, 19. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- IARC (2010) Di(2-ethylhexyl) phthalate. IARC Technical Publication No. 42, IARC, Lyon, FR, 183–196
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Publications/techrep42/index.php> (zuletzt aufgerufen am 22.02.2018)
- IARC (2012) Di(2-ethylhexyl) phthalate, IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Band 101, IARC, Lyon, FR, 149–284
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol101/index.php> (zuletzt aufgerufen am 22.02.2018)
- Kato K, Silva MJ, Reidy JA, Hurtz III D, Malek NA, Needham LL, Nakazawa H, Barr DB, Calafat AM (2004) Mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate and mono-(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate as biomarkers for human exposure assessment to di-(2-ethylhexyl) phthalate. *Environ Health Perspect* 112: 327–330
- Kessler W, Numtip W, Völkel W, Seckin E, Csanády GA, Pütz C, Klein D, Fromme H, Filser JG (2012) Kinetics of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and mono(2-ethylhexyl) phthalate in blood and of DEHP metabolites in urine of male volunteers after single ingestion of ring-deuterated DEHP. *Toxicol Appl Pharmacol* 264: 284–291

- Koch HM, Rossbach B, Drexler H, Angerer J (2003) Internal exposure of the general population to DEHP and other phthalates – determination of secondary and primary phthalate monoester metabolites in urine. *Environ Res* 93: 177–185
- Koch HM, Bolt HM, Angerer J (2004 a) Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) metabolites in human urine and serum after a single oral dose of deuterium-labelled DEHP. *Arch Toxicol* 78: 123–130
- Koch HM, Drexler H, Angerer J (2004 b) Internal exposure of nursery-school children and their parents and teachers to di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP). *Int J Hyg Environ Health* 207: 15–22
- Koch HM, Bolt HM, Preuss R, Angerer J (2005) New metabolites of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) in human urine and serum after single oral doses of deuterium-labelled DEHP. *Arch Toxicol* 79: 367–376
- Koch HM, Preuss R, Angerer J (2006) Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP): human metabolism and internal exposure – an update and latest results. *Int J Androl* 29: 155–165
- Koch HM, Rütther M, Schütze A, Conrad A, Pälme C, Apel P, Brüning T, 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: 130–141
- Kohn MC, Parham F, Masten SA, Protier CJ, Shelby MD, Brock JW, Needham LL (2000) Human exposure estimates for phthalates. *Environ Health Perspect* 108: A440–A442
- Kurata Y, Shimamura N, Katoh M (2012) Metabolite profiling and identification in human urine after single oral administration of DEHP. *J Toxicol Sci* 37: 401–414
- Liss GM, Albro PW, Hartle RW, Stringer WT (1985) Urine phthalate determinations as an index of occupational exposure to phthalic anhydride and di(2-ethylhexyl)phthalate. *Scand J Work Environ Health* 11: 381–387
- Preuss R, Koch HM, Angerer J (2005) Biological Monitoring of the five major metabolites of di-(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) in human urine using column-switching liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 816: 269–280
- Schmid P, Schlatter C (1985) Excretion and metabolism of di(2-ethylhexyl)-phthalate in man. *Xenobiotica* 15: 251–256
- Silva MJ, Barr DB, Reidy JA, Malek NA, Hodge CC, Caudill SP, Brock JW, Needham LL, Calafat AM (2004) Urinary levels of seven phthalate metabolites in the U.S. population from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2000. *Environ Health Perspect* 112: 331–338
- Wormuth M, Scheringer M, Vollenweider M, Hungerbühler K (2006) What are the sources of exposure to eight frequently used phthalic acid esters in Europeans? *Risk Anal* 26: 803–824
- Xu Y, Cohen Hubai EA, Little JC (2010) Predicting residential exposure to phthalate plasticizer emitted from vinyl flooring: sensitivity, uncertainty, and implications for biomonitoring. *Environ Health Perspect* 118: 253–2581

Autoren: A. W. Rettenmeier, H. Drexler (Leiter der Arbeitsgruppe „Aufstellung von Grenzwerten in biologischem Material“, Deutsche Forschungsgemeinschaft), A. Hartwig (Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft), MAK Commission (Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft)
 Von der Arbeitsgruppe verabschiedet: 12.05.2017