

# Fact Sheet: ftalaten

**5 oxo MEHP** mono-(2-ethyl-5-oxohexyl)ftalaat, **5 OH MEHP** mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl)ftalaat, **MECPP** mono(2-ethyl-5-carboxypentyl)ftalaat, **MCMHP** mono(2-carboxymethylhexyl)ftalaat, **MBzP** mono-benzyl ftalaat, **MBP** mono-butyl ftalaat

## Indicator voor:

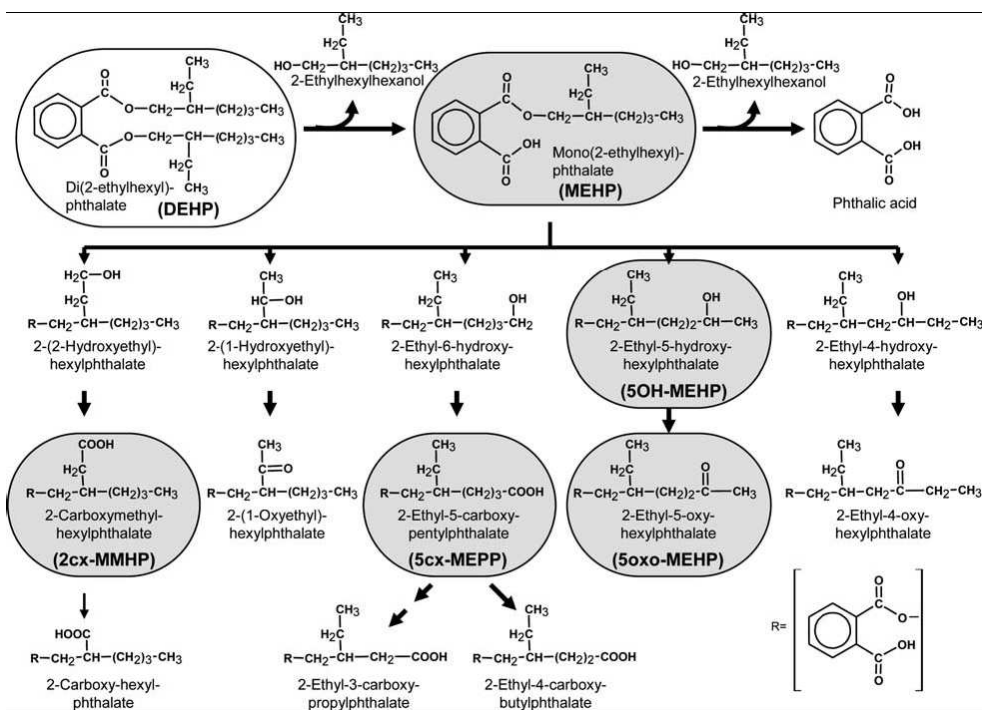
ftalaten

Component van PVC, speelgoed, verven, medische apparaten ( tubes en slangen), kabels, voedingsverpakking ...

## Productievolume:

DEHP (CAS 117-81-7) is de meest voorkomende van de ftalaten, meer dan 2Mt wordt jaarlijks geproduceerd, hoog productievolume in Nederland, Duitsland, UK, Spanje, Oostenrijk, Frankrijk, België, Zweden, Finland en Italië (ECB).

DEHP wordt in het lichaam gemetaboliseerd tot MEHP en verder tot 5OH MEHP, 5-oxo MEHP, MECPP en MCMHP (de oxidatieve metabolieten)



BBzP (CAS 85-68-7), metabolieten zijn MBzP en in mindere mate MBP: hoog productievolume in België, Duitsland, UK en Italië (ECB).

DBP (CAS 84-74-2), metaboliet is MBP: hoog productievolume in Nederland, Duitsland, UK, Spanje, Oostenrijk, Frankrijk en Italië (ECB).

### **Wetgevend kader:**

---

Richtlijn 1999/815/EG gewijzigd in beschikking 2003/819/EG: verbod op het op de markt brengen van speelgoed voor kinderen van 0-3 jaar, deels of geheel, vervaardigd uit PVC met meer dan 0.1% DEHP, DBP en BBzP per gewichtseenheid.

#### DEHP

Classificatie

ECB: Repr. Cat. 2; R60-61 (Kan het ongeboren kind schaden, mogelijk gevaar voor verminderde vruchtbaarheid)

#### BBzP

Classificatie

ECB: Repr. Cat. 2; R61(Kan het ongeboren kind schaden) - Repr. Cat. 3; R62 (Mogelijk gevaar voor verminderde vruchtbaarheid) - N; R50-53 (Zeer giftig voor in het water levende organismen; kan in het aquatisch milieu op lange termijn schadelijke effecten veroorzaken)

#### DBP

Classificatie

ECB: Repr. Cat. 2; R61(Kan het ongeboren kind schaden) - Repr. Cat. 3; R62 (Mogelijk gevaar voor verminderde vruchtbaarheid) - N; R50 (Zeer vergiftig voor in het water levende organismen)

### **Verwachte blootstellingswegen naar de mens:**

---

Opname vooral via voeding , aanwezigheid in vetrijke voeding en via contact met voedingsverpakking  
Opname via huisstof

### **Geschatte grootte van de blootgestelde groep:**

---

algemene bevolking, consumenten, kinderen ( speelgoed)  
Baby's van 0- 3 maanden hebben een onderontwikkeld glucuronidase enzymstelsel. Een gereduceerde glucuronidevorming kan leiden tot een trage excretie en hogere concentraties van mono(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP)in pasgeborenen (J. Weuve et al., 2006).

### **Verwachte gezondheidseffecten:**

---

- anti-androgeen
- schade aan de testis (Gray et al, 2000; Marsee et al , 2006) ), kortere "anogenital distance" (R Hauser & A M Calafat, 2005; J. Weuve et al., 2006)
- veranderingen in seksuele differentiatie bij mannelijke dieren na perinatale blootstelling
- correlatie tussen de ftalaatconcentraties in moedermelk en merkers van de Leydig celfunctie bij baby's (J. Weuve et al., 2006; R.W. Stahlhut et al., 2007), dierproeven toonden ook invloed op de Leydig cellen aan (B.T.Akingbemi et al., 2004)

- invloed op de schildklier, T3 en T4 concentraties (J. Meeker et al., 2007)
- verlaagde spermakwaliteit (MBzP en MBP) (Hauser et al., 2006; R Hauser and A M Calafat, 2005)
- verhoogde HOMA waarde (homeostatic model assessment; een maat voor de insuline resistentie) bij MBP, MBzP en MEP (R.W. Stahlhut et al., 2007)
- bij premature zuigelingen, die blootgesteld werden aan PVC ( vb. via slangen van een beademingstoestel), werd een hoger risico op de ontwikkeling van astma vastgesteld (R Hauser and A M Calafat, 2005)

#### **Laagste niveau waarbij schadelijke effecten waargenomen werden:**

---

NOAEL of 4.8 mg/kg bw/dag voor testiculaire toxiciteit en ontwikkelingstoxiciteit uit een recente 3-generaties reproductieve studie in ratten (RAR CSTEEL)

#### **Geschatte externe blootstelling (dagelijkse inname)**

---

Volwassenen: 52.1 µg/kg bw/day ( volwassenen , Duitse gegevens) (CSTEEL, 2004)  
Worst case exposure doses: 21 µg/kg bw/day for 0-3 month and 8 µg/kg bw/day for 3-12 month old infants (CSTEEL, 2004)

#### **Richtwaarden voor externe/interne blootstelling:**

---

#### **Geschatte veiligheidsmarge t.o.v. NOAEL:**

---

Voor volwassenen : margin of safety (MOS) ongeveer 100  
Voor babies ( 0-3 maanden) : MOS ongeveer 250  
Opmerking: onzekerheid 1) ivm conversie van biomerkerwaarde naar externe blootstelling 2) bijdrage van blootstelling via lucht

#### **Persistentie (halfwaardetijd in de mens):**

---

enkele uren ( Calafat et al, 2006)  
de halfwaardetijd van DEHP is < 24u (R.W. Stahlhut et al., 2007)  
de halfwaardetijden van mono(2-ethyl-5-carboxypentyl)phthalate (MECPP) en mono[2-(carboxymethyl)hexyl]phthalate (MCMHP) in urine liggen tussen 15 en 24u, deze van 5OH-MEHP en 5oxo-MEHP bedragen ongeveer 10u (J. Angerer et al., 2005).

In serum zijn MEHP en MCMHP de voornaamste metaboliëten van DEHP (J. Angerer et al., 2005; M. J. Silva et al., 2005).

In urine komen vooral de oxidatieve metaboliëten (MECPP, 5OH-MEHP en 5oxo-MEHP) van DEHP voor (J. Weuve et al., 2006; J. Meeker et al., 2007)

#### **Perinatale blootstelling (placenta/moedermelk):**

---

geen bioaccumulatie  
aanwezig in moedermelk (160 µg DEHP/kg milk.)

- MEP, MBP en MEHP was aanwezig in vruchtwater. De gemeten concentraties waren wel significant lager dan deze gemeten in urine- en serumstalen (M. J. Silva et al., 2004).
- DEPH en zijn metabolieten kunnen migreren door de placenta (T. Schettler, 2006).

**Matrix:**

---

Invasief: serum

Niet-invasief: metabolieten in urine, moedermelk

**Benodigd volume voor bioassay analyse:**

---

Urine: 2-10 mL

**Detectielimiet:**

---

Serum: <0.7 µg/L 5OH MEHP en 5 oxo MEHP

urine: 2-10 µg/L

**Gevalideerde biomarker:**

---

neen

**Aanbevolen doelgroep en matrix**

---

Volwassenen: individuele urinestalen

Adolescenten: individuele urinestalen

**Vergelijkende metingen**

---

Reeds gemeten waarden in Vlaanderen:

Leeftijdsgroep	geslacht	matrix	waarde	jaar
Adolescenten	mengstalen	serum	<DL	2003
Adolescenten	Mengstalen	Urine	19,4-27,4 µg/ g creatinine 5 HO-MEHP	2003
Adolescenten	Mengstalen	Urine	18,3-23,3 µg/ g creatinine 5oxo-MEHP	2003

Conclusies uit rapport Van Den Heuvel et al, 2007

- Aanwezigheid van ftalaten werd alleen gemeten bij serum - en urinestalen van jongeren.
- In de serumstalen werd alleen **MEHP** gedetecteerd . De verschillen tussen de meetwaarden van de meetgebieden waren kleiner dan een factor 2.
- De hoogste **MEHP** serumwaarde werd gemeten in het mengstaal van de *Antwerpse agglomeratie* (48.1µg/L). De metabolieten **5OH-MEHP** en **5oxo-MEHP** werden niet gedetecteerd in de serumstalen (<0.7 µg/L).

- In de urinestalen werden zowel de metabolieten als **MEHP** gedetecteerd. Het verschil tussen de waarden van de verschillende aandachtsgebieden was kleiner dan een factor 2.
- De hoogste waarde van **MEHP** in urinestalen werd gedetecteerd in het mengstaal van de *verbrandingsovens* (7.7 µg/g creatinine). Ook de hoogste waarde van **5OH-MEHP** (27.4 µg/g creatinine) werd gemeten in het mengstaal van de *verbrandingsovens*. De hoogste waarde van **5oxo-MEHP** werd gemeten in het staal van de *Antwerpse agglomeratie* (23.3 µg/g creatinine).
- In vergelijking met meetresultaten uit de US en uit Duitsland (zelfde analyselabo) zijn de in deze studie gemeten gehalten in urine van **MEHP**, en van de metabolieten lager of vergelijkbaar.

Internationale vergelijking:  
uit rapport Van Den Heuvel et al, 2007

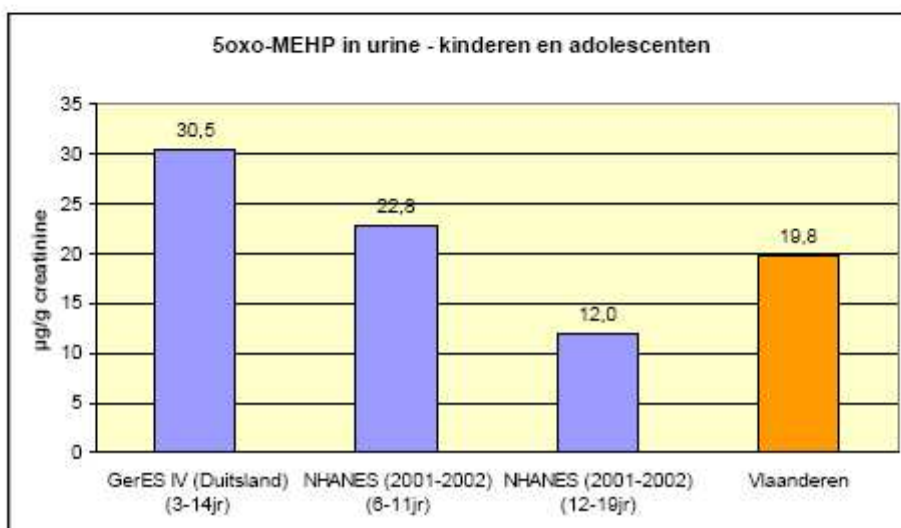
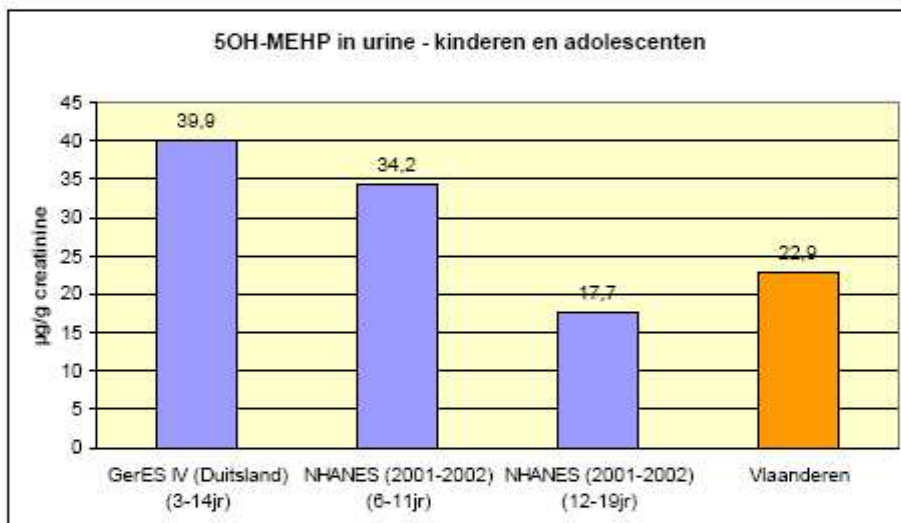
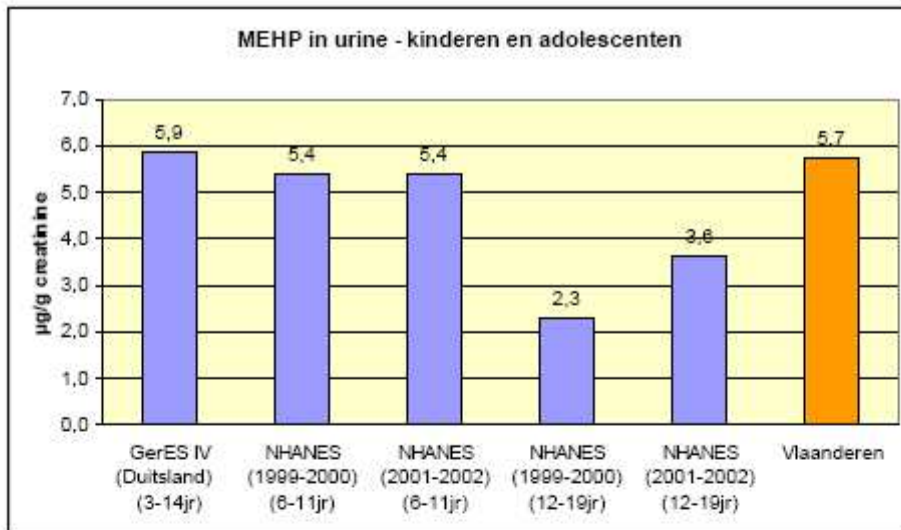
Tabel: DEHP/5OH-MEHP/5oxo-MEHP in urine

Referentie	Matrix	Studiepopulatie	N	Leeftijd	Geslacht	meeteenheid	rekenkundig gemiddelde	SD	geometrisch gemiddelde	95%CL	Mediaan	Min	Max	P75	P90	P95	Land/regio	Jaar
Becker,2004(GerES IV*)	urine	kinderen	254	3-14jr		MEHP	µg/g creatinine		6,18	5,57-6,85	5,85	0,7	223		17,4	23,7	Duitsland	2001-2002
						5OH-MEHP			40,7	36,8-45,1	39,9	4,8	1990	103	170			
						5oxo-MEHP			31,2	28,3-34,5	30,5	3,83	1090	81,2	119			
	kinderen		55	3-5jr		MEHP	µg/l		6,96	5,46-8,87	6,75	1,37	103		20,6	46,4		
						5OH-MEHP			7,19	5,9-8,77	6,91	1,88	99,5	15,4	15,9			
						5oxo-MEHP			8,33	6,62-10,5	7,64	1,53	50,3	20,1	26,1			
						MEHP			8,19	7,07-11,9	8,25	0,74	226	29,3	27,4			
						5OH-MEHP			7,67	6,28-9,86	7,14	1,22	62,7	22,2	26,5			
						5oxo-MEHP			56,7	43,6-73,8	54,3	1,86	2590	194	237			
	kinderen		50	6-7jr		5OH-MEHP	µg/l		62,6	54-72,6	64,9	20	269		120	138		
						5OH-MEHP			53,6	43,3-66,1	51,1	12,9	320	138	179			
						5OH-MEHP			54,6	43,1-69,2	55,6	8,8	1060	144	216			
						5OH-MEHP			36,9	29,2-46,6	37,1	6,65	310	93,7	186			
						5oxo-MEHP			42,8	32,4-56,7	44,4	<0,5	1420	144	180			
						5oxo-MEHP			48,4	42-56,7	46,7	17,8	198	86,6	103			
	kinderen		39	8-10jr		5oxo-MEHP	µg/l		41,6	33,6-51,4	40,1	10,4	290		105	128		
						5oxo-MEHP			41,5	33,2-51,9	44,8	7,04	701	114	145			
						5oxo-MEHP			28,5	22,6-35,9	26,4	6,94	254	75,7	132			
MEHP						15,7			21	10,3	<LOD	177		37,9	Duitsland	2002		
5OH-MEHP						79,6			116	46,8	0,5	818		224				
5oxo-MEHP						57,2			75	36,5	0,5	544		156				
Koch,2003	urine	algemene bevolking	85	33jr(7-64)	m(32)-v(53)	MEHP	µg/l		12,4	15	9,2	<LOD	123		34,7			
						5OH-MEHP			57,2	66	40,2	6,9	449		143			
						5oxo-MEHP			41,7	41	30,4	6,4	262		106			
						MEHP			6,6	49,6	33,8	9	129		64			Duitsland
						5OH-MEHP			49,6	33,8	32,1	19,6	64		36,7			
Koch,2004	urine	kinderen	36	2-5jr		MEHP	µg/l		0,9					20,4	USA			
						5OH-MEHP			17,4				220					
		volwassenen	19	20-59jr		MEHP	µg/l		4,5						USA			
						5OH-MEHP			35,9				28,3					
Kato,2004	urine	algemene bevolking	127			MEHP	µg/l		15,6					343				
						5OH-MEHP			15,6				343					
						5oxo-MEHP			15,6				343					
Barr,2003	urine	algemene bevolking	50			MEHP	µg/l		4,5						USA			
						5OH-MEHP			35,9				28,3					
Koch,2005	urine	volwassenen	5	36,8(25-51)	m	MEHP	µg/l		15,5		9,7	2,1	44,5			Duisland		
		plasmadonor	6	35,5(20-65)	m				41,9		34,7	12,3	97,8					
		bloedplaatjesdonor	6	38,7(22-63)	m				148,1		117,6	39,6	311,2					
		bloedplaatjesdonor	6	31,2(22-39)	m				265,6		231,9	69,2	536,5					
		volwassenen	5	36,8(25-51)	m	5OH-MEHP			52,3		24,3	5,1	125,8					
		plasmadonor	6	35,5(20-65)	m				86,3		90,5	34,8	130,4					
		bloedplaatjesdonor	6	38,7(22-63)	m				416,6		315,9	140,2	988					
		bloedplaatjesdonor	6	31,2(22-39)	m				826,4		793,8	241	1346					
		volwassenen	5	36,8(25-51)	m	5oxo-MEHP			38,2		16,9	4,1	100,8					

Steunpunt Milieu en Gezondheid, Humane Biomonitoring 2007-2011  
VITO - september 2008

Referentie	Matrix	Studiepopulatie	N	Leeftijd	Geslacht	meeteenheid	rekenkundig gemiddelde	SD	geometrisch gemiddelde	95%CL	Mediaan	Min	Max	P75	P90	P95	Land/regio	Jaar
		plasma donor	6	35,5(20-65)	m		91,6				82,8	33,3	153					
		bloedplaatjes donor	6	38,7(22-63)	m		416,3				306,9	134,8	816					
		bloedplaatjes donor	6	31,2(22-39)	m		774,3				801	302,3	1163					
Itoh,2005	urine	algemene bevolking	36	4-70jr		MEHP µg/l µg/g creatinine					5,1 4,5	0,76 0,79	25 27				Japan	2004
NHANES**(CDC,2005)	urine	kinderen	328	6-11jr		MEHP	µg/g creatinine	5,19	4,56-5,93	5,37	9,11	21,6	41,9	USA				1999-2000
			392	6-11jr			5,02	4,47-5,64	5,38	9,82	20,9	31,2			2001-2002			
		adolescenten	752	12-19jr		MEHP	µg/g creatinine	2,53	2,14-2,0	2,31	5,83	9,63	12,1			1999-2000		
			742	12-19jr			3,53	3,09-4,03	3,62	7,46	15,2	25,2			2001-2002			
		volwassenen	1461	>20jr		MEHP	µg/g creatinine	3,03	2,83-3,25	2,98	5,56	10	17,5			1999-2000		
			1638	>20jr			3,96	3,48-4,5	3,81	7,77	18,4	33,3			2001-2002			

\*GerES IV pilot studie, German Environmental Survey on Children  
\*\* National Health and Nutrition Examination Survey, US



Uit: Schlüter et al, 2007, Urinary excretion ( $\mu\text{g/l}$ ) of phthalate metabolites determined in former population studies conducted in Germany and in the USA in comparison to this study in the respective time periods

Study	Koch et al. (2003c)		Becker et al. (2004) Koch et al. (2007b) GerES IV		Blount et al. (2000) NHANES III		Silva et al. (2004) NHANES		CDC (2005) NHANES		This study ESBHum					
	Germany 2002		Germany 2001/2002		USA 1988-1994		USA 1999-2000		USA 2001-2002		1988-1993		Germany 1999		2001/2003	
Country	Germany		Germany		USA		USA		USA		1988-1993		Germany		2001/2003	
Sampling year	2002		2001/2002		1988-1994		1999-2000		2001-2002		1988-1993		1999		2001/2003	
Urines	First morning		First morning		Spot		Spot		Spot		24 h		24 h		24 h	
n (age)	85 (7-63)		239 (2-14)		289 (20-60)		1461 (>20)		1638 (>20)		240 (20-29)		60 (21-28)		120 (20-29)	
	50 P	95 P	50 P	95 P	50 P	95 P	50 P	95 P	50 P	95 P	50 P	95 P	50 P	95 P	50 P	95 P
MnBP	181	825	166	624	41.0 <sup>a</sup>	294 <sup>a</sup>	23.0 <sup>a</sup>	142 <sup>a</sup>	19.1	95.4	178	719	71.7	597	57.4	338
MiBP	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	2.40	16.3	30.3	137	32.1	151	31.9	132
MBzP	21.0	146	18.8	123	21.2	137	13.8	86.3	13.8	99.7	8.5	51.0	5.2	154	5.6	25.0
5OH-MEHP	46.8	224	52.1	188	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	17.7	175	28.6	87.3	13.4	53.5	14.6	58.6
5oxo-MEHP	36.5	156	41.4	139	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	12.2	115	21.8	66.5	11.1	33.3	13.4	42.3
MEHP	10.3	37.9	7.2	29.7	2.7	21.5	3.0	22.4	4.1	39.5	9.4	36.2	5.4	22.4	5.0	28.6

n.d.: not determined.

<sup>a</sup>No differentiation between MnBP and MiBP.

leeftijdsgroep	geslacht	matrix	congeneer	waarde	jaar	land
	v	moedermelk	MBP	3.59 $\mu\text{g/l}$	'97-'01	Denemarken
	v	moedermelk	MBzP	1.2 $\mu\text{g/l}$	'97-'01	Denemarken
	v	moedermelk	MEHP	13 $\mu\text{g/l}$	'97-'01	Denemarken

G. K. Mortensen et al., 2005

## Referenties:

---

B.T.Akingbemi et al., 2004, Phthalate-induced Leydig cell hyperplasia is associated with multiple endocrine disturbances, PNAS 101: 775-780.

J. Angerer et al., 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

Becker, K., Seiwert, M., Angerer, J., Heger, W., Koch, H. M., Nagorka, R., Rokamp, E., Schluter, C., Seifert, B., and Ullrich, D. (2004). DEHP metabolites in urine of children and DEHP in house dust. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 207, 409.

Borch J, Ladefoged O, Vinggaard AM. Steroidogenesis in fetal male rats is reduced by DEHP and DINP, but endocrine effects of DEHP are not modulated by DEHA in fetal, prepubertal and adult male rats. *Reprod. Toxicol.* 18, 53-61.

[Calafat AM](#), [McKee RH](#) Integrating biomonitoring exposure data into the risk assessment process: phthalates [diethyl phthalate and di(2-ethylhexyl) phthalate] as a case study [Environ Health Perspect.](#) 2006 Nov;114(11):1783-9

European Commission Scientific Committee on toxicity, ecotoxicity and the environment (CSTEE). Opinion on the results of a second Risk Assessment of: bis(2-ethylhexyl)phthalate [DEHP]: Human Health Part. CAS No.: 117-81-7; EINECS No.: 204-211-0. Adopted by the CSTEE during the 41th plenary meeting of 8 January 2004.

European Food Safety Agency, Opinion on Bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) for use in food contact materials The EFSA Journal(2005)243, p 11 of 20,

[Gray LE](#), [Ostby J](#), [Furr J](#), [Price M](#), [Veeramachaneni DN](#), [Parks L](#). Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. [Toxicol Sci.](#) 2000 Dec;58(2):350-65

[Gray LE](#), [Ostby J](#), [Furr J](#), [Price M](#), [Veeramachaneni DN](#), [Parks L](#). Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. [Toxicol Sci.](#) 2000 Dec;58(2):350-65

R Hauser and A M Calafat, 2005, PHTHALATES AND HUMAN HEALTH, *Occup. Environ. Med.*62: 806-818

Hauser et al., 2006, Altered Semen Quality in Relation to Urinary Concentrations of Phthalate Monoester and Oxidative Metabolites, *Epidemiology.* 17(6):682-691

[Marsee K](#), [Woodruff TJ](#), [Axelrad DA](#), [Calafat AM](#), [Swan SH](#). Estimated daily phthalate exposures in a population of mothers of male infants exhibiting reduced anogenital distance. [Environ Health Perspect.](#) 2006 Jun;114(6):805-9

J. Meeker et al., 2007, Di(2-ethylhexyl) Phthalate Metabolites May Alter Thyroid Hormone Levels in Men, *Environ Health Perspect.* 115(7): 1029-1034

G. K. Mortensen et al., 2005, Determination of phthalate monoesters in human milk, consumer milk, and infant formula by tandem mass spectrometry (LC-MS-MS), *Anal Bioanal Chem* 382: 1084-1092

T. Schettler, 2006, Human exposure to phthalates via consumer products, *International Journal of Andrology* 29 (1), 134-139

Schlüter et al., 2007, Internal phthalate exposure over the last two decades - A retrospective human biomonitoring study, *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 210: 319-333

M. J. Silva et al., 2004, Detection of Phthalate Metabolites in Human Amniotic Fluid, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 72:1226-1231

M. J. Silva et al., 2005, Detection of phthalate metabolites in human saliva, *Arch Toxicol* 79: 647-652

R.W. Stahlhut et al., 2007, Concentrations of Urinary Phthalate Metabolites Are Associated with Increased Waist Circumference and Insulin Resistance in Adult U.S. Males, *Environmental Health Perspectives* 115(6), 876-882

Van Den Heuvel, R., Bayens, W., Den Hond, E., Colles, A., Koppen, G. en G. Schoeters (2007) Biomerkermetingen in mengstalen van Vlaams Humaan Biomonitoringsprogramma Milieu & Gezondheid (2002-2006). Vito-rapport 2007/TOX/R/022.

J. Weuve et al., 2006, Exposure to Phthalates in Neonatal Intensive Care Unit Infants: Urinary Concentrations of Monoesters and Oxidative Metabolites, *Environmental Health Perspectives* 114 (9):1424-1431