

## Fosfaatvlamvertragers

Laatste update: 09/2019, Toxicologisch Centrum, Universiteit Antwerpen

### Biomerkers, matrix en blootstellingstermijn die wordt gemeten:

De blootstelling aan fosfaatvlamvertragers (afgekort als PFRs) wordt ingeschat door de concentratie van hun specifieke metabolieten te meten in urine. In de onderstaande tabel staan de zeven PFRs aan de linkerkant waarvan metabolieten gemeten worden. De chemische naam van de metabolieten (de zogenaamde biomerkers) en hun afkorting staan in de rechterkolom van de tabel.

<b><u>PFRs</u></b>	<b><u>PFR metabolieten gemeten in urine</u></b>	<b><u>Afkorting</u></b>
<b>Triphenylphosphate (TPHP)</b>	4-hydroxyphenyl phenyl phosphate	4-HO-DPHP
	diphenyl phosphate	DPHP
	hydroxyphenyl diphenyl phosphate	HO-TPHP
<b>2-ethylhexyldiphenyl phosphate (EHDPHP)</b>	2-ethyl-5-hydroxyhexyl diphenyl phosphate	5-HO-EHDPHP
	2-ethylhexyl phenyl phosphate	EHPHP
<b>Tris(2-chloroisopropyl) phosphate (TCIPP)</b>	1-hydroxy-2-propyl bis(1-chloro-2-propyl) phosphate	BCIPHIPP
	bis(1-chloro-2-propyl) phosphate	BCIPP
<b>Tris(chloroethyl) phosphate (TCEP)</b>	tris(chloroethyl) phosphate	TCEP
<b>Tris(2-butoxyethyl) phosphate (TBOEP)</b>	bis(2-butoxyethyl) phosphate	BBOEP
	2-hydroxyethyl bis(2-butoxyethyl) phosphate	BBOEHEP
	bis(2-butoxyethyl) 3'-hydroxy-2-butoxyethyl phosphate	3-HO-TBOEP
<b>tris(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate (TDCIPP)</b>	bis(1,3-dichloro-2-propyl) phosphate	BDCIPP
<b>tri-n-butyl phosphate (TNBP)</b>	di-n-butyl phosphate $\left[ \begin{matrix} \text{[1]} \\ \text{SEP} \end{matrix} \right]$	DNBP

### Wat zijn fosfaatvlamvertragers? Wat zijn de toepassingsgebieden?

Vlamvertragers zijn chemische stoffen of mengsels van chemische stoffen die aan producten toegevoegd worden om de ontvlambaarheid te verminderen en dus de veiligheid van het product te verbeteren. Sommige vlamvertragers zijn chemisch gebonden aan het materiaal van het product, andere zijn additieven (niet-chemisch gebonden) en kunnen dus makkelijk uit het product lekken. Er zijn drie belangrijke klassen van synthetische organische vlamvertragers: chemische stoffen met broom (Br),

## Fosfaatvlamvertragers

chlor (Cl), fosfaat (P). Deze factsheet gaat specifiek over de organische fosfaatvlamvertragers (PFRs of ook wel fosfaatesters).

Fosfaatvlamvertragers zijn een klasse van chemische stoffen die de laatste jaren steeds meer gebruikt worden ter vervanging van gebromeerde vlamvertragers (die verboden werden). Ze worden onder meer gebruikt in textiel, plastics, verf, polyurethaan schuim in meubels, elektrische en elektronische apparatuur, computerschermen, smeermiddelen, en voedselverpakkingen voor de brandveiligheid van deze producten. Daarnaast worden sommige PFRs ook gebruikt als weekmaker, zoals TBOEP in vloerwax, TPHP in nagellak en EHDPHP in voedselverpakkingen, rubber en polyvinylchloride (PVC) plastics. PFRs zijn niet chemisch gebonden aan de matrix van het product waarin ze gebruikt worden waardoor ze gradueel uit de producten kunnen lekken en in het omliggende milieu terecht komen (van der Veen and de Boer 2012; Stapleton et al. 2009; Wei et al. 2015).

#### Verwachte blootstellingswegen naar de mens:

---

De mens kan op verschillende manieren blootgesteld worden aan fosfaatvlamvertragers: via inademing, via inname van voeding of binnenhuisstof (aangezien fosfaatvlamvertragers uit de producten en materialen kunnen migreren tot in het milieu), en via de huid (onder meer door direct contact met producten waarin fosfaatvlamvertragers verwerkt zitten) (Hou, Xu, and Wang 2016; Xu et al. 2016).

#### Mogelijke Gezondheidsrisico's:

---

Ondanks het feit dat PFRs vaak gebruikt worden ter vervanging van andere vlamvertragers met gekende toxische effect en gezondheidseffecten, zijn er enkele studies die aantonen dat blootstelling aan PFRs gelijkaardige gezondheidseffecten teweeg zou kunnen brengen, hoewel het huidige bewijsmateriaal eerder schaars is. Voor PFRs is voornamelijk de aquatische toxiciteit goed gekend, maar er blijven grote hiaten in de kennis omtrent mogelijk gezondheidseffecten direct toepasbaar op de mens. Hierbij een kort overzicht van welke mogelijke gezondheidseffecten blootstelling aan fosfaatvlamvertragers kunnen teweeg brengen.

##### TPHP

- Mogelijk neurotoxisch
- Mogelijk endocrien verstorend
- Metaboliet DPHP werd geassocieerd met verhoogde oxidatieve stress

##### TBOEP

- Mogelijk carcinogeen
- Irriterend voor de huid
- Metaboliet BBOEP werd geassocieerd met verhoogde oxidatieve stress

## Fosfaatvlamvertragers

### TNBP

- Mogelijk carcinogeen
- Neurotoxisch na chronische blootstelling
- Verhoogde blootstelling aan TNBP werd geassocieerd met een verhoogde prevalentie van astma en allergische rhinitis

### EHDPPH

- Zeer toxisch voor aquatische organismen
- Toxisch voor reproductie in ratten
- *In vitro* mutageniciteit en *in vivo* chromosomale abberatie test: negatief
- Metaboliet EHPHP werd geassocieerd met verhoogde oxidatieve stress

### TCEP

- Mogelijk carcinogeen
- Neurotoxisch
- Toxisch bij voortplanting in ratten

### TCIPP

- Mogelijk carcinogeen
- Toxisch bij voortplanting
- Verhoogde blootstelling aan TCIPP werd geassocieerd met een verhoogde prevalentie van atopische dermatitis
- Irriterend voor de huid

### TDCIPP

- Mogelijk carcinogeen
- Neurotoxisch
- Verhoogde blootstelling aan TDCIPP werd geassocieerd met verlaagde schildklierhormoon concentraties
- Verhoogde blootstelling aan TDCIPP werd geassocieerd met een verhoogde prevalentie van atopische dermatitis en eczeem
- Irriterend voor de huid

Bronnen: (WHO 1998, 1991; Wei et al. 2015; van der Veen and de Boer 2012; Meeker and Stapleton 2010; Araki et al. 2014; Ballesteros-Gómez et al. 2015; Ait Bamai et al. 2019; ECHA 2019)

### Hoog blootgestelde groep(en):

---

Jonge kinderen vertonen hogere blootstelling via stofinname (onder meer omdat ze meer stof binnenkrijgen per kg lichaamsgewicht, meer hand-mondbewegingen doen, dichtbij de vloer spelen, en meer tijd binnen doorbrengen) (Van den Eede et al. 2015).

## Fosfaatvlamvertragers

**Gevoelige groep(en):**

Jonge kinderen omwille van de hogere blootstelling (zie boven) tijdens de ontwikkelingsfase (hersenen en andere organen ontwikkelen zich verder tijdens de eerste levensjaren).

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

Ondanks de grote verscheidenheid in fysicochemische eigenschappen van PFRs, hebben verschillende studies aangetoond dat deze chemische stoffen weinig tot niet bioaccumuleren in organismen. Na blootstelling worden PFRs snel gemetaboliseerd tot één of verschillende, meer hydrofiele metabolieten die gemakkelijk uitgescheiden worden in urine. Fosfaatvlamvertragers hebben dus een korte halfwaardetijd (< 24h) in de mens. (Hou, Xu, and Wang 2016; Van den Eede et al. 2013; Van den Eede et al. 2016)

**Perinatale blootstelling? (Placenta/moedermelk)**

Verscheidene PFRs zijn gedetecteerd in placenta (lage mediaan concentraties <20 ng/g) en moedermelk (lage mediaan concentraties <10 ng/g) (Ding et al. 2016). Volgens een Zweedse studie is de blootstelling aan PFRs via borstvoeding van weinig belang in vergelijking met andere blootstellingswegen zoals de inname van stof of voeding en inademing van gecontamineerde lucht (Sundkvist, Olofsson, and Haglund 2010).

**Richtwaarden voor interne blootstelling:**

Bestaan op dit moment nog niet.

**Wetgevend kader:**

Voor een slechts klein aantal vlamvertragers bestaan er zowel binnen de EU als op internationaal vlak een wetgevend kader. Meestal gaat het om de meer persistente, gebromeerde vlamvertragers die verboden werden onder de Stockholm Conventie voor Persistente Organische Polluenten. Voor vele alternatieve vlamvertragers zoals PFRs (die gebruikt worden ter vervanging van meer persistente vlamvertragers) bestaat er vandaag nog geen wetgeving. De meeste PFRs staan wel geregistreerd onder het REACH-programma van de EU ("Registratie, Evaluatie en Authorisatie van Chemische Stoffen") maar zijn (nog) niet geëvalueerd of beperkt in hun gebruik.

- TPHP: staat geregistreerd onder REACH, ook geïncludeerd in de 'Community Rolling Action Plan' (CoRAP) wat wil zeggen dat een lidstaat de stof heeft geëvalueerd of zal evalueren in de komende jaren. Niet beperkt in gebruik.

## Fosfaatvlamvertragers

- EHDPHP: staat geregistreerd onder REACH, maar is nog niet geëvalueerd en dus ook nog niet beperkt in gebruik
- TCIPP: staat geregistreerd onder REACH, maar is nog niet geëvalueerd en dus ook nog niet beperkt in gebruik
- TCEP: staat geregistreerd onder REACH, is geëvalueerd en staat gekend als een zeer zorgwekkende stof ('Substance of very high concern (SVHC)') waardoor het kandidaat is voor autorisatie. Voorlopig nog niet beperkt in gebruik.
- TBOEP: staat geregistreerd onder REACH, wordt geëvalueerd maar nog niet beperkt in gebruik.
- TDCIPP: staat geregistreerd onder REACH, ook geïnccludeerd in de 'Community Rolling Action Plan' (CoRAP) wat wil zeggen dat een lidstaat de stof heeft geëvalueerd of zal evalueren in de komende jaren. Niet beperkt in gebruik.
- TNBP: at geregistreerd onder REACH, ook geïnccludeerd in de 'Community Rolling Action Plan' (CoRAP) wat wil zeggen dat een lidstaat de stof heeft geëvalueerd of zal evalueren in de komende jaren. Niet beperkt in gebruik.

Bronnen: (ECHA 2019)

Meer info over de autorisatieprocedure binnen REACH:  
<https://echa.europa.eu/nl/substances-of-very-high-concern-identification-explained>

# Factsheet

## Fosfaatvlamvertragers

### Vergelijkende metingen

	BCIPHIPP	BCIPP	BDCIPP	DNBP	4-HO-DPHP	DPHP	BBOEHEP	BBOEP	3-HO-TBOEP	EHPHP	5-HO-EHDPHP
<b>Zuid-Korea vrouwen, (Lee et al. 2019) (n = 111)</b>											
DF %	86.8	3.5	43.9	30.7	23.7	82.7	45.6	29.8	21.1	96.5	17.5
Median	0.41	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.28	<LOQ	<LOQ	<LOQ	1.01	<LOQ
Range	0.07-3.87	<LOQ-2.57	<LOQ-3.99	<LOQ-2.26	<LOQ-6.46	0.06-8.96	<LOQ-1.05	<LOQ-2.98	<LOQ-1.09	0.24-8.12	<LOQ-0.42
<b>Japan kinderen, (Bastiaensen et al. 2019) (n = 128)</b>											
DF %	95	10	57	8	41	80	98	79	48	65	78
Median	0.18	<LOD	0.07	<LOD	0.22	0.32	0.36	0.2	<LOD-0.05		0.04
Range	<LOD-12.8	<LOD-5.92	<LOD-3.28	<LOD-0.78	<LOD-4.33	<LOD-5.68	<LOD-3.92	<LOD-2.36	<LOD-0.05		<LOD-1.16
<b>Japan kinderen, (Bastiaensen et al. 2019) (n = 400)</b>											
DF %	98.5	0.3	74	12	1	96.8	99.3	62	7.5	93.3	52.5
Median	0.38		0.13	<LOD		0.46	0.22	0.11	<LOD	0.3	0.01
Range	<LOD-14.67		<LOD-22.74	<LOD-4.34		<LOD-12.94	<LOD-8.14	<LOD-4.688	<LOD-0.106	<LOD-4.84	<LOD-1.5
<b>België volwassenen, (Bastiaensen et al. 2018) (n = 14)</b>											
DF %	100	0	100	79	7	100	100	7	0	100	100
Median	3.93		0.19	0.26		1.09	0.02			3.94	0.23
Range	0.58-17.98		0.06-0.9	0.06-1.54	<LOD-1.3	0.44-8.9	0.005-0.05	<LOD-0.03		0.77-16.55	0.02-3.89

# Factsheet

## Fosfaatvlamvertragers

	BCIPHIPP	BCIPP	BDCIPP	DNBP	4-HO-DPHP	DPHP	BBOEHEP	BBOEP	3-HO-TBOEP	EHPHP	5-HO-EHDPHP
<b>VS volwassenen (NHANES), (Ospina et al. 2018) (n = 2666)</b>											
DF %		61	92	81		92					
Median		0.16	0.87	0.25		0.82					
Range											
<b>VS zwangere vrouwen, (Hoffman et al. 2016) (n = 349)</b>											
DF %	98.3	48.7	92.8			83.7					
Median	0.4	0.7	1.9			1.3					
Range	98	6.1	140			112					
<b>VS vrouwen, (Castorina et al. 2017) (n = 310)</b>											
DF %			77.7			79.4					
Median			0.41			0.93					
Range			53.07			54.13					
<b>China volwassenen, (Sun et al. 2018)(n = 130)</b>											
DF %		16.7	21.1	51.7		67.8		69.1			
Median				0.003		0.06		0.97			
Range		<LOQ-8.83	<LOQ-2.09	<LOQ-1,48		<LOQ-4		<LOQ-2.19			

# Factsheet

## Fosfaatvlamvertragers

	BCIPHIPP	BCIPP	BDCIPP	DNBP	4-HO-DPHP	DPHP	BBOEHEP	BBOEP	3-HO-TBOEP	EHPHP	5-HO-EHDPHP
<b>Noorwegen kinderen, (Cequier et al. 2015) (n = 244)</b>											
DF %			52	8		97		<1			
Median			0.12	<0.12		0.51		<0.18			
Range			<0.12-2.0	<0.12-0.49		<0.03-60		<0.18-0.29			
<b>China kinderen, (Chen et al. 2018) (n = 411)</b>											
DF %		66	29	77		99		84			
Median		0.15	0.05	0.12		0.28		0.05			
Range		<LOQ-3.11	<LOQ-4.73	<LOQ-2.67		<LOQ-6.18		<LOQ-0.37			
<b>Australië kinderen, (He et al. 2018) (n=20)</b>											
DF %	100	100	100	100		100	100	100	100		
Median	0.43	0.85	2.6	0.18		25	0.075	0.32	0.029		
Range	0.11-2.1	0.063-3.2	1.6-19	0.013-0.55		0.43-58	0.014-0.15	0.085-0.78	0.016-0.063		
<b>Australië kinderen, (Van den Eede et al. 2015Van den Eede et al. 2015) (n = 72)</b>											
DF %	100		98	23		100		7			
Median	1.9		1.6	<0.43		33		<0.35			
Range	0.37-9.43		<0.15-8.9	<0.43-2.15		0.84-727		<0.35-0.53			



### Referenties

- Ait Bamai, Yu, Michiel Bastiaensen, Atsuko Araki, Houman Goudarzi, Satoshi Konno, Sachiko Ito, Chihiro Miyashita, Yiming Yao, Adrian Covaci, and Reiko Kishi. 2019. 'Multiple exposures to organophosphate flame retardants alter urinary oxidative stress biomarkers among children: The Hokkaido Study', *Environ. Int.*, 131: 105003.
- Araki, A, I Saito, A Kanazawa, K Morimoto, K Nakayama, E Shibata, M Tanaka, T Takigawa, T Yoshimura, and H Chikara. 2014. 'Phosphorus flame retardants in indoor dust and their relation to asthma and allergies of inhabitants', *Indoor Air*, 24: 3-15.
- Ballesteros-Gómez, Ana, Claudio A Erratico, Nele Van den Eede, Alin C Ionas, Pim EG Leonards, and Adrian Covaci. 2015. 'In vitro metabolism of 2-ethylhexyldiphenyl phosphate (EHDPHP) by human liver microsomes', *Toxicol. Lett.*, 232: 203-12.
- Bastiaensen, Michiel, Yu Ait Bamai, Atsuko Araki, Houman Goudarzi, Satoshi Konno, Sachiko Ito, Chihiro Miyashita, Yiming Yao, Reiko Kishi, and Adrian Covaci. 2019. 'Temporal trends of urinary PFR metabolites in the Hokkaido Study', *in preparation*.
- Bastiaensen, Michiel, Yu Ait Bamai, Atsuko Araki, Nele Van den Eede, Toshio Kawai, Tazuru Tsuboi, Reiko Kishi, and Adrian Covaci. 2019. 'Biomonitoring of organophosphate flame retardants and plasticizers in children: Associations with house dust and housing characteristics in Japan', *Environ. Res.*, 172: 543-51.
- Bastiaensen, Michiel, Fuchao Xu, Frederic Been, Nele Van den Eede, and Adrian Covaci. 2018. 'Simultaneous determination of 14 urinary biomarkers of exposure to organophosphate flame retardants and plasticizers by LC-MS/MS', *Anal. Bioanal. Chem.*, 410: 7871-80.
- Castorina, Rosemary, Craig Butt, Heather M Stapleton, Dylan Avery, Kim G Harley, Nina Holland, Brenda Eskenazi, and Asa Bradman. 2017. 'Flame retardants and their metabolites in the homes and urine of pregnant women residing in California (the CHAMACOS cohort)', *Chemosphere*.
- Cequier, Enrique, Amrit Kaur Sakhi, Rosa Maria Marcé, Georg Becher, and Cathrine Thomsen. 2015. 'Human exposure pathways to organophosphate triesters—a biomonitoring study of mother–child pairs', *Environ. Int.*, 75: 159-65.
- Chen, Yi, Jianzhang Fang, Lu Ren, Ruifang Fan, Jianqing Zhang, Guihua Liu, Li Zhou, Dingyan Chen, Yingxin Yu, and Shaoyou Lu. 2018. 'Urinary metabolites of organophosphate esters in children in South China: Concentrations, profiles and estimated daily intake', *Environ. Pollut.*, 235: 358-64.
- Ding, Jinjian, Zemin Xu, Wei Huang, Limin Feng, and Fangxing Yang. 2016. 'Organophosphate ester flame retardants and plasticizers in human placenta in Eastern China', *Science of the Total Environment*, 554: 211-17.
- ECHA. 2019. <https://echa.europa.eu/nl/home>.
- He, Chang, Leisa-Maree L. Toms, Phong Thai, Nele Van den Eede, Xianyu Wang, Yan Li, Christine Baduel, Fiona A. Harden, Amy L. Heffernan, Peter Hobson, Adrian Covaci, and Jochen F. Mueller. 2018. 'Urinary metabolites of organophosphate esters: Concentrations and age trends in Australian children', *Environ. Int.*, 111: 124-30.
- Hoffman, Kate, Amelia Lorenzo, Craig M Butt, Linda Adair, Amy H Herring, Heather M Stapleton, and Julie L Daniels. 2016. 'Predictors of urinary flame retardant concentration among pregnant women', *Environ. Int.*

## Fosfaatvlamvertragers

- Hou, Rui, Yiping Xu, and Zijian Wang. 2016. 'Review of OPFRs in animals and humans: Absorption, bioaccumulation, metabolism, and internal exposure research', *Chemosphere*, 153: 78-90.
- Lee, Gowoon, Sunmi Kim, Michiel Bastiaensen, Govindan Malarvannan, Giulia Poma, Adrian Covaci, Sunggyue Lee, Jae-Eun Lim, Hyobang Moon, Gyuyeon Choi, and Kyungho Choi. 2019. 'Exposure to phosphate flame retardants, phthalates and alternative plasticizers in women and its association with uterine fibroids: a case-control study', *in preparation*.
- Meeker, John D, and Heather M Stapleton. 2010. 'House dust concentrations of organophosphate flame retardants in relation to hormone levels and semen quality parameters', *Environ. Health Perspect.*, 118: 318.
- Ospina, Maria, Nayana K Jayatilaka, Lee-Yang Wong, Paula Restrepo, and Antonia M Calafat. 2018. 'Exposure to organophosphate flame retardant chemicals in the US general population: Data from the 2013–2014 National Health and Nutrition Examination Survey', *Environ. Int.*, 110: 32-41.
- Stapleton, Heather M, Susan Klosterhaus, Sarah Eagle, Jennifer Fuh, John D Meeker, Arlene Blum, and Thomas F Webster. 2009. 'Detection of organophosphate flame retardants in furniture foam and US house dust', *Environ. Sci. Technol.*, 43: 7490-95.
- Sun, Yan, Xia Gong, Wanlong Lin, Ye Liu, Yujie Wang, Minghong Wu, Kurunthachalam Kannan, and Jing Ma. 2018. 'Metabolites of organophosphate ester flame retardants in urine from Shanghai, China', *Environ. Res.*, 164: 507-15.
- Sundkvist, Anneli Marklund, Ulrika Olofsson, and Peter Haglund. 2010. 'Organophosphorus flame retardants and plasticizers in marine and fresh water biota and in human milk', *Journal of environmental monitoring*, 12: 943-51.
- Van den Eede, Nele, Amy L Heffernan, Lesa L Aylward, Peter Hobson, Hugo Neels, Jochen F Mueller, and Adrian Covaci. 2015. 'Age as a determinant of phosphate flame retardant exposure of the Australian population and identification of novel urinary PFR metabolites', *Environ. Int.*, 74: 1-8.
- Van den Eede, Nele, Walid Maho, Claudio Erratico, Hugo Neels, and Adrian Covaci. 2013. 'First insights in the metabolism of phosphate flame retardants and plasticizers using human liver fractions', *Toxicol. Lett.*, 223: 9-15.
- Van den Eede, Nele, Ingrid Meester, Walid Maho, Hugo Neels, and Adrian Covaci. 2016. 'Biotransformation of three phosphate flame retardants and plasticizers in primary human hepatocytes: untargeted metabolite screening and quantitative assessment', *J. Appl. Toxicol.*, 36.11: 1401-08.
- van der Veen, Ike, and Jacob de Boer. 2012. 'Phosphorus flame retardants: properties, production, environmental occurrence, toxicity and analysis', *Chemosphere*, 88: 1119-53.
- Wei, Gao-Ling, Ding-Qiang Li, Mu-Ning Zhuo, Yi-Shan Liao, Zhen-Yue Xie, Tai-Long Guo, Jun-Jie Li, Si-Yi Zhang, and Zhi-Quan Liang. 2015. 'Organophosphorus flame retardants and plasticizers: sources, occurrence, toxicity and human exposure', *Environ. Pollut.*, 196: 29-46.
- WHO. 1991. "EHC 111: Triphenyl Phosphate." In. Geneva, Switzerland: World Health Organisation. 1998. "Flame Retardants: Tris (chloropropyl) Phosphate and Tris (2-chloroethyl) Phosphate." In. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
- Xu, Fuchao, Georgios Giovanoulis, Sofie Van Waes, Juan Antonio Padilla-Sanchez, Eleni Papadopoulou, Jorgen Magnér, Line Småstuen Haug, Hugo Neels, and Adrian Covaci.

# Factsheet

## Fosfaatvlamvertragers

2016. 'Comprehensive Study of Human External Exposure to Organophosphate Flame Retardants via Air, Dust, and Hand Wipes: The Importance of Sampling and Assessment Strategy', *Environ. Sci. Technol.*, 50: 7752-60.