

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

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

---

In biomonitoringstudies wordt de blootstelling aan ftalaten, zoals DEHP (di-2-ethylhexyl ftalaat) - (CAS No. 117-81-7), DEP (diethylftalaat) - (CAS No. 84-66-2), DiBP (di-iso-butyl ftalaat) - (CAS No. 84-69-5), DnBP (di-n-butyl ftalaat) - (CAS No. 84-74-2), BBzP (butylbenzyl ftalaat) - (CAS No. 85-68-7) en DINCH (Cas No. 166412-78-8) ingeschat door de specifieke metabolieten ervan te meten in urine. Ook in bloed en serum kunnen deze metabolieten teruggevonden worden. In urine komen vooral de oxidatieve metabolieten (MECPP, 5OH-MEHP en 5oxo-MEHP) van DEHP voor (J. Weuve et al., 2006; J. Meeker et al., 2007). In serum zijn MEHP en MCMHP de voornaamste metabolieten van DEHP (J. Angerer et al., 2005; M. J. Silva et al., 2005). Voor DINCH zijn HO-MINCH, oxo-MINCH en cx-MINCH de meest voorkomende metabolieten in urine (Koch et al. 2013).

### **Wat zijn ftalaten en DINCH? Wat zijn de toepassingsgebieden?**

---

Ftalaten (ook wel ftalaatesters) en DINCH (ook wel gekend onder de naam Hexamoll) zijn industriële, synthetische chemische stoffen die toegevoegd worden aan (voornamelijk) polyvinylchloride (PVC) plastics als weekmakers. Weekmakers zorgen ervoor dat plastics soepel en flexibel zijn. Ftalaten en DINCH worden jaarlijks in grote volumes geproduceerd (miljoenen tonnen per jaar). Ze komen onder meer voor in voedingsverpakkingen, plastic flessen, speelgoed, medisch materiaal (tubes, zakken voor bloedtransfusie, ...), en plastic omhulsels van medicatie. Daarnaast komen ftalaten voor in vele consumentenproducten, o.m. in vinyl vloer, plastic kleding, verzorgingsproducten (nagellak, haarlak, zeep, shampoo, ...), detergents, solventen, en plakband. DINCH komt voor in gelijkaardige toepassingen met zachte PVC zoals medische apparatuur, bloedzakken, voedsel contactmaterialen, sportmateriaal, textielcoatings, verf en inkt, adhesieven, cosmetica en speelgoed.

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

---

Ftalaten en DINCH zijn niet chemisch gebonden aan de materialen of producten waarin ze gebruikt worden. Dit wil zeggen dat ze vanuit deze materialen kunnen migreren tot in het milieu. De voornaamste blootstelling aan ftalaten en DINCH gebeurt via het eten van voedsel dat gecontamineerd is vanuit het verpakkingsmateriaal. De migratie van ftalaten en DINCH vanuit de verpakking naar de voeding hangt onder meer af van het vetgehalte, de zuurtegraad en de bereidingswijze (bijv. opwarmen van voeding in de plastic verpakking). Ftalaten en DINCH in cosmetica en verzorgingsproducten kunnen via de huid in ons lichaam terecht komen. Inademen of orale inname van huiselijk stof kan een bron van ftalaten en DINCH zijn, bijv. in huizen met vinyl vloer of vinyl behang, bij

## Ftalaten en DINCH

gebruik van detergenten. Sommige vormen van medicatie (bijv. plastic capsules) kunnen hoge gehalten aan ftalaten en DINCH bevatten. Kinderen kunnen ftalaten en DINCH opnemen als ze plastic speelgoed in de mond steken.

### Mogelijke Gezondheidsrisico's:

---

Ftalaten:

Ftalaten kunnen hormoonverstorend werken, vooral bij mannen (anti-androgeen)

Ftalaten kunnen de concentratie van schildklierhormonen verstoren.

Ftalaten kunnen immunotoxisch zijn (schadelijk voor verweringsmechanismen tegen ziektes). Blootstelling bij vroeggeborenen werd in verband gebracht met meer astma op latere leeftijd.

- Schade aan de testis (Gray et al, 2000; Marsee et al. 2006), kortere anogenitale afstand (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)
- Verschillende dierproef- en in vitro studies hebben aangetoond dat vele ftalaten, waaronder di(2-ethylhexyl) ftalaat DEHP, dibutyl ftalaat DBP en benzybutyl ftalaat BBP anti-androgeen zijn (Gray et al., 2000; Howdeshell et al., 2008)
- Voornamelijk ftalaat-metabolieten met een hoogmoleculair gewicht (vb. DEHP) worden frequent gecorreleerd met astma en allergie (North et al., 2014).

In de Vlaamse humane biomonitoringsstudies FLEHS II en III werden dosis-effect relaties gevonden met DNA-schade (alle ftalaatmetabolieten), seksuele ontwikkeling bij jongeren (MEP, MiBP), schildklierhormonen (MBZP, MEP, MiBP) en immunologische merkers (MBzP, MEP) (Steunpunt milieu en gezondheid 2015).

### DINCH:

- Niet acuut toxisch na hoge orale en dermale blootstelling (EFSA 2006)
- Geen genotoxiciteit of mutageniciteit (SCENIHR, 2007)
- Geen reproductieve toxiciteit volgens dierstudies (Bui et al. 2016)

### Hoog blootgestelde groep(en):

---

- Algemene bevolking, consumenten, kinderen (via speelgoed)
- Medische behandelingen in het ziekenhuis (via medische apparatuur zoals bloedtransfusies, dialyse)

### Gevoelige groep(en):

---

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

### Persistentie (halfwaardetijd in de mens):

---

De halfwaardetijd van ftalaten en DINCH in de mens is enkele uren (Calafat et al, 2006). Ftalaten worden in het lichaam zeer snel afgebroken tot ftalaat metabolieten. Aangezien deze stoffen zich niet opstapelen in het lichaam, weerspiegelen ze de blootstelling van een korte periode.

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).

Ook DINCH wordt snel gemetaboliseerd tot verschillende afbraakproducten die detecteerbaar zijn in urine. De meest abundant metabolieten zijn HO-MINCH, oxo-MINCH en cx-MINCH. De halfwaardetijd van DINCH is vergelijkbaar met die van ftalaten (Koch et al. 2013, Bui et al. 2016).

### Perinatale blootstelling? (Placenta/moedermelk)

---

Ftalaten en DINCH accumuleren niet in het menselijk lichaam. MEP, MBP en MEHP zijn detecteerbaar in vruchtwater. De gemeten concentraties waren wel significant lager dan deze gemeten in urine- en serumstalen (M. J. Silva et al., 2004). DEHP en zijn metabolieten kunnen ook migreren door de placenta (T. Schettler, 2006).

### Limieten voor externe blootstelling:

In Februari 2019 stelde het Europees Voedselagentschap een Toelaatbare Dagelijkse Inname (TDI) voor van 50 µg/kg lichaamsgewicht (lw) per dag voor 4 ftalaten samen: di-butylphthalate (DBP, CAS 84-74-2), butylbenzylphthalate (BBP, CAS 85-68-7), bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP, CAS 117-81-7), and di-isononylphthalate (DINP, CAS 28553-12-0). De ftalaat di-isodecylphthalate (DIDP, CAS 26761-40-0) kreeg een aparte TDI of 150 µg/kg bw per dag toegekend. Er is momenteel een publieke consultatie gaande over dit voorstel.

### Richtwaarden voor interne blootstelling:

#### Ftalaten:

HBM-I referentiewaarden

Biomerkers	Referentiewaarde in urine voor kinderen (6-13 jaar)	Referentiewaarde in urine voor volwassenen
Som 5-oxo-MEHP en 5-OH-MEHP	340 µg/L	505 µg/L
Som 5-Cx-MEPP en 5-OH-MEHP	380µg/L	570 µg/L
5-HO-MEHP		294.1 µg/L
5-oxo-MEHP		211.3 µg/L
5-Cx-MEPP		274.2 µg/L

#### DINCH:

TDI DINCH: 1 mg/kg bw/dag (EFSA 2006)

HBM-I referentiewaarde (voor de som van HO-MINCH en cx-MINCH): 4.5 mg/L voor volwassenen en 3 mg/L voor kinderen. (UBA 2015)

### Wetgevend kader:

Communicatie 2014/C 260/01: inzake de afronding van de beperkingsprocedure voor de vier ftalaten (DEHP, DBP, BBP en DIBP) uit hoofde van Verordening (EG) nr. 1907/2006 van het Europees Parlement en de Raad inzake de registratie en beoordeling van en de autorisatie en beperkingen ten aanzien van chemische stoffen (REACH)

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.

In 2016 publiceerde het Europees Chemisch Agentschap ECHA een richtlijn om het voorkomen van ftalaten (DEHP, BBP, DBP, DIBP) verder te beperken: ze mogen individueel of te samen niet meer dan 0.1% uitmaken op gewichtsbasis van

## Ftalaten en DINCH

geplastificeerd materiaal dat in contact kan komen met de huid of dat kan ingeademd worden (ECHA 2016). Het gaat dan ondermeer over gebruik in vloerbekleding, papier, matrassen, kabels, kledij en andere plastic gebruiksgoederen.

### Classificatie ECHA

#### DEHP, DEP, BBzP en DBP

- Repr. Cat. 1B, Aquatic Acute 1, Aquatic Chronic 1
- Hazard: H360FD (Kan het ongeboren kind schaden, mogelijk gevaar voor verminderde vruchtbaarheid), H400, H410 (zeer toxisch voor aquatische organismen, kan in waterig milieu op lange termijn schadelijke effecten veroorzaken)
- Pictogrammen en gevaarcodes: GHS09, GHS08



### Vergelijkende metingen:

Ftalaten:

Reeds gemeten waarden in Vlaanderen/België:

Leeftijdsgroep	Geslacht	Matrix	Metabooliet	Waarde	Jaar
Adolescenten	Mengstalen	serum	5OH-MEHP en 5oxo-MEHP	<DL	2003 <sup>1</sup>
Adolescenten	Mengstalen	urine	5 HO-MEHP	19,4-27,4 µg/g crt	2003 <sup>1</sup>
Adolescenten	Mengstalen	urine	5oxo-MEHP	18,3-23,3 µg/g crt	2003 <sup>1</sup>
Adolescenten, 14-15	m/v	urine	MEHP	3,6 µg/L; 2,7µg/g crt	'08-'09 <sup>2</sup>
			5OH-MEHP	29,2 µg/L; 22,2 µg/g crt	
			5oxo-MEHP	21,9 µg/L; 16,6 µg/g crt	
			MnBP	29,2 µg/L; 29,8 µg/g crt	
			MBzP	32,2 µg/L; 24,4 µg/g crt	

Leeftijdsgroep	Geslacht	Matrix	Metaboliët	Waarde	Jaar
Volwassenen 20-40	m/v	urine	MEHP	2,7 µg/L; 2,6 µg/g crt	'08-'09 <sup>2</sup>
			5OH-MEHP	16,1 µg/L; 15,0 µg/g crt	
			5oxo-MEHP	13,2 µg/L; 12,2 µg/g crt	
			MnBP	30,6 µg/L; 28,4 µg/g crt	
			MBzP	19,3 µg/L; 18,0 µg/g crt	
5-12	m/v	urine	Som DEHP metaboliëten*	36,7 µg/L; 32,8 µg/g crt	2011- 2012 <sup>3</sup>
			MBzP	8,78 µg/L; 7,84 µg/g crt	
			MEP	26,2 µg/L; 23,4 µg/g crt	
			MiBP	58,2 µg/L; 52,0 µg/g crt	
			MBP	39,0 µg/L; 38,4 µg/g crt	
Moeders 24-52	v	urine	Som DEHP metaboliëten*	21,3 µg/L; 19,0 µg/g crt	2011- 2012 <sup>3</sup>
			MBzP	6,47 µg/L; 5,77 µg/g crt	
			MEP	36,3 µg/L; 32,4 µg/g crt	
			MiBP	38,1 µg/L; 34,0 µg/g crt	
			MBP	30,9 µg/L; 27,5 µg/g crt	
			Som DEHP metaboliëten*	18,4 µg/L; 13,4 µg/g crt	2013- 2014 <sup>4</sup>
			MBzP	5,74 µg/L; 4,12 µg/g crt	
			MEP	39,4 µg/L; 30,5 µg/g crt	
			MiBP	26,1 µg/L; 18,5 µg/g crt	
			MBP	24,3 µg/L; 17,6 µg/g crt	

Leeftijdsgroep	Geslacht	Matrix	Metabooliet	Waarde	Jaar
1-85	m/v	urine	MEHP	2,7 µg/L; 2,4 µg/g crt	Luik, 2013 <sup>5</sup>
			5OH-MEHP	8,6 µg/L; 7,6 µg/g crt	
			5oxo-MEHP	5,6 µg/L; 5,1 µg/g crt	
			MBP	31,3 µg/L; 27,7 µg/g crt	
			MBzP	5,5 µg/L; 4,9 µg/g crt	
			MiBP	26,2 µg/L; 23,3 µg/g crt	
			MEP	37,6 µg/L; 33,3 µg/g crt	

<sup>1</sup>rapport Van Den Heuvel et al, 2007; <sup>2</sup>rapport Steunpunt Milieu & Gezondheid FLEHS II, 2007-2011; <sup>3</sup>Den Hond et al., 2015; <sup>4</sup>Steunpunt Milieu & Gezondheid FLEHS III, 2012-2015; <sup>5</sup>

\*som van MEHP, 5oxo-MEHP, 5OH-MEHP

Internationale vergelijking:

Leeftijdsgroep	Geslacht	Matrix	Metabooliet	Waarde (µg/l)	Jaar	Land
	v	moeder melk	MBP	3,59	'97- '01	Denemarken <sup>1</sup>
	v	moeder melk	MBzP	1,2		Denemarken <sup>1</sup>
	v	moeder melk	MEHP	13		Denemarken <sup>1</sup>
12-19	m/v	urine	MBzP	10,6	'09- '10	VS <sup>2</sup>
			MiBP	10,7		
			MnBP	18,9		
			MEP	64,0		
			MEHP	1,82		
			5OH-MEHP	15,3		
			5oxo-MEHP	10,0		
			MECPP	26,2		
			MCNP	3,02		
			MCOP	16,1		
MCPP	3,65					

Leeftijdsgroep	Geslacht	Matrix	Metaboliet	Waarde (µg/l)	Jaar	Land
> 20	m/v	urine	MBzP	5,61	'09- '10	VS <sup>2</sup>
			MiBP	7,03		
			MnBP	13,5		
			MEP	69,0		
			MEHP	1,55		
			5OH-MEHP	12,4		
			5oxo-MEHP	7,59		
			MECPP	19,4		
			MCNP	2,81		
			MCOP	11,9		
			MCPP	2,80		
5-12	m/v	Urine	Som DEHP metabolieten*	48,6 µg/L; 46,8 µg/g crt	'11- '12 <sup>3</sup>	EU <sup>3</sup>
			MBzP	7,4 µg/L; 7,1 µg/g crt		
			MEP	35,8 µg/L; 34,4 µg/g crt		
			MiBP	47,5 µg/L; 45,9 µg/g crt		
			MBP	35,8 µg/L; 34,6 µg/g crt		
Moeders 24-52	v	Urine	Som DEHP metabolieten*	30,2 µg/L; 26,8 µg/g crt	'11- '12 <sup>3</sup>	EU <sup>3</sup>
			MBzP	4,7 µg/L; 4,2 µg/g crt		
			MEP	49,6 µg/L; 44,0 µg/g crt		
			MiBP	31,6 µg/L; 28,3 µg/g crt		
			MBP	25,0 µg/L; 22,3 µg/g crt		
4	m/v	urine	MBzP	33,0	'05- '06	Spanje <sup>4</sup>
			MiBP	41,9		
			MnBP	30,2		
			MEP	775,0		
			MEHP	6,2		
			5OH-MEHP	57,4		
			5oxo-MEHP	44,6		
			MECPP	115,0		
			MCNP	4,0		
			MCOP	7,5		
			MCPP	6,1		



# Factsheet

## Ftalaten en DINCH

Leeftijdsgroep	Geslacht	Matrix	Metaboliet	Waarde (µg/l)	Jaar	Land
moeders	v	urine	MBzP	10,5	'04- '08	
			MiBP	29,9		
			MnBP	27,5		
			MEP	324		
			MEHP	4,4		
			5OH-MEHP	17,3		
			5oxo-MEHP	15,7		
			MECPP	32,2		
			MCNP	2,8		
			MCOP	4,0		
			MCPP	1,5		
Jongens, 6-13	m	urine	Som DEHP metabolieten*	132	'06- '10	Denemarken <sup>5</sup>
			MEP	39		
			MBzP	49		
Meisjes, 6-13	v		Som DEHP metabolieten*	115		
			MEP	36		
			MBzP	37		

<sup>1</sup>G. K. Mortensen et al., 2005; <sup>2</sup>NHANES, 4th report; <sup>3</sup>Den Hond et al., 2014; <sup>4</sup>Casas et al., 2011;

<sup>5</sup>A. Mouritsen et al., 2013

\*som van MEHP, 5oxo-MEHP, 5OH-MEHP

DINCH:

Internationale vergelijking:

	HO-MINCH	Cx-MINCH	oxo-MINCH	Jaar
<b>Verenigde Staten NHANES (Silva et al. 2013): volwassenen</b>				
Det. Freq. (%)	19	21	16	
Mediaan (µg/L)	<LOD	<LOD	<LOD	2012
90e percentiel	0.6	0.8	0.6	
<b>Duitsland (Schütze et al. 2012): volwassenen</b>				
Det. Freq. (%)	86	82	73	
Mediaan (µg/L)	0.36	0.23	0.22	2010
Range (µg/L)	<LOQ – 3.69	<LOQ – 2.82	<LOQ – 1.05	
<b>Duitsland (Schütze et al. 2014): studenten (20 – 30 jaar)</b>				
Det. Freq. (%)	98	88	85	
Mediaan (µg/L)	0.39	0.17	0.25	2012
Range (µg/L)	<LOQ - 236	<LOQ – 98.4	<LOQ – 211	
<b>Duitsland (Fromme et al. 2016): jonge kinderen</b>				
Det. Freq. (%)	100	100	99	
Mediaan (µg/L)	1.66	1.14	1.54	2012
Range (µg/L)	0.14 – 34.9	0.11 – 19.1	<LOQ – 34.8	
<b>Australië (Gomez Ramos et al. 2016): gepoolde stalen</b>				
Gemidd. (µg/L)	3.9			2013
Range (µg/L)	1.2 – 14.4			

### Meer lezen over deze stoffen:

HBM4EU:

<https://www.hbm4eu.eu/the-substances/phthalates-and-hexamoll-dinch/>

ECHA:

<https://echa.europa.eu/documents/10162/e06ddac2-5ff7-4863-83d5-2fb071a1ec13>

### Referenties

- Aylward LL, Kirman CR, Schoeny R, Portier CJ, Hays SM. 2013. Evaluation of biomonitoring data from the CDC National Exposure Report in a risk assessment context: perspectives across chemicals. *Environ Health Perspect* 121: 287-294
- 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

## Ftalaten en DINCH

- 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.
- Bui TT, Giovanoulis G, Cousins AP, Magnér J, Cousins IT, de Wit CA. Human exposure, hazard and risk of alternative plasticizers to phthalate esters. *Sci Total Environ* 2016; 541: 451–67.
- 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
- Casas, L., Fernández, M.F., Llop, S., Guxens, M., Ballester, F., Olea, N., Irurzun, M.B., Rodríguez, L.S.M., Riaño, I., Tardón, A., 2011. Urinary concentrations of phthalates and phenols in a population of Spanish pregnant women and children. *Environment international* 37, 858-866.
- CDC, fourth report US NHANES, update August 2014
- Den Hond, E., Govarts, E., Willems, H., Smolders, R., Casteleyn, L., Kolossa-Gehring, M., Schwedler, G., Seiwert, M., Fiddicke, U., Castaño, A., 2014. First steps toward harmonized human biomonitoring in Europe: demonstration project to perform human biomonitoring on a European scale. *Environmental health perspectives.*
- Dewalque, L., Pirard, C., Charlier, C., 2014. Measurement of Urinary Biomarkers of Parabens, Benzophenone-3, and Phthalates in a Belgian Population. *BioMed Research International* 2014, 13.
- ECHA, information on Chemicals. <http://echa.europa.eu/nl/information-on-chemicals> (geraadpleegd op 21/01/2015).
- 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,
- European Food Safety Authority (EFSA). 2006. Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavorings, processing aids and materials in contact with food (SFC). *The EFSA Journal* 395 to 401:1-221. Available from URL: <http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/395.pdf>
- EUR 23384 EN/2 European Union Risk Assessment Report, bis (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), Volume 80. Editors: S. Pakalin, K. Aschberger, O. Cosgrove, B-O. Lund, A. Paya-Perez, S. Vegro.. EUR – Scientific and Technical Research series – ISSN 1018-5593
- Fromme, H., Schütze, A., Lahrz, T., Kraft, M., Fembacher, L., Siewering, S., ... & Völkel, W. (2016). Non-phthalate plasticizers in German daycare centers and human

## Ftalaten en DINCH

- biomonitoring of DINCH metabolites in children attending the centers (LUPE 3). *International journal of hygiene and environmental health*, 219(1), 33-39.
- Gray, L.E., Ostby, J., Furr, J., Price, M., Veeramachaneni, D.R., Parks, L., 2000. Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicological Sciences* 58, 350-365.
- 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
- Howdeshell, K.L., Rider, C.V., Wilson, V.S., Gray Jr, L.E., 2008. Mechanisms of action of phthalate esters, individually and in combination, to induce abnormal reproductive development in male laboratory rats. *Environmental research* 108, 168-176.
- Koch HM, Schutze A, Palmke C, Angerer J, Bruning T. Metabolism of the plasticizer and phthalate substitute diisononyl-cyclohexane-1,2-dicaroxylate (DINCH®) in humans after single oral doses. *Arch Toxicol* 2013;87(5):799-806.
- 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
- A. Mouritsen, H. Frederiksen, K. Sørensen, L. Aksglaede, C. Hagen, N. E. Skakkebaek, K. M. Main, A. M. Andersson, Juul, A., 2013. Urinary Phthalates From 168 Girls and Boys Measured Twice a Year During a 5-Year Period: Associations With Adrenal Androgen Levels and Puberty. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 98, 3755-3764.
- North, M.L., Takaro, T.K., Diamond, M.L., Ellis, A.K., 2014. Effects of phthalates on the development and expression of allergic disease and asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 112, 496-502.
- Ramos, M. G., Heffernan, A. L., Toms, L. M. L., Calafat, A. M., Ye, X., Hobson, P., ... & Mueller, J. F. (2016). Concentrations of phthalates and DINCH metabolites in pooled urine from Queensland, Australia. *Environment international*, 88, 179-186.
- 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
- Schulz C, Wilhelm M, Heudorf U, Kolossa-Gehring M. 2011. Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission. *Int J Hyg Environ Health* 215: 26-35.

## Ftalaten en DINCH

- Schütze, A., Pälmeke, C., Angerer, J., Weiss, T., Brüning, T., & Koch, H. M. (2012). Quantification of biomarkers of environmental exposure to di (isononyl) cyclohexane-1, 2-dicarboxylate (DINCH) in urine via HPLC–MS/MS. *Journal of Chromatography B*, 895, 123–130.
- Schütze, A., Kolossa-Gehring, M., Apel, P., Brüning, T., & Koch, H. M. (2014). Entering markets and bodies: increasing levels of the novel plasticizer Hexamoll® DINCH® in 24 h urine samples from the German Environmental Specimen Bank. *International journal of hygiene and environmental health*, 217(2-3), 421-426.
- Steunpunt Milieu en Gezondheid, Vlaams Humaan Biomonitoringprogramma Milieu en Gezondheid 2012-2015, *Dosis-effectrelaties bij jongeren*.
- 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
- Silva, M. J., Jia, T., Samandar, E., Preau Jr, J. L., & Calafat, A. M. (2013). Environmental exposure to the plasticizer 1, 2-cyclohexane dicarboxylic acid, diisononyl ester (DINCH) in US adults (2000–2012). *Environmental research*, 126, 159-163.
- 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
- Steunpunt Milieu en Gezondheid. Vlaams Humaan Biomonitoringprogramma Milieu en Gezondheid 2002-2006, 2007-2011, 2012-2015. <http://www.milieu-en-gezondheid.be/>
- UBA 2011: Umweltbundesamt, Substance monograph: Phthalates – New and updated reference values for monoesters and oxidised metabolites in urine of adults and children. [https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/pdfs/substance\\_monograph\\_on\\_phthalates.pdf](https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/pdfs/substance_monograph_on_phthalates.pdf)
- UBA 2015: Umweltbundesamt, Factsheet Hexamoll DINCH [https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/378/dokumente/factsheet\\_hbm\\_dinch\\_04\\_02\\_2015.pdf](https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/378/dokumente/factsheet_hbm_dinch_04_02_2015.pdf)
- 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