

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, **MiBp** mono-isobutylftalaat, **MEP** mono-ethylftalaat

Allen metabolieten van ftalaten

Indicator voor:

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)

Ftalaten zijn industriële chemische stoffen die worden toegevoegd aan polyvinyl chloride (PVC) plastics als weekmakers. Ze maken plastics soepel en flexibel.

Ftalaten komen voor in flexibele plastics zoals voedingsverpakkingen, speelgoed, medisch materiaal (tubes, zakken voor bloedtransfusie, ...), plastic omhulsels van medicatie,

Daarnaast komen ftalaten voor in heel wat consumentenproducten, o.m. in vinyl vloer, plastic kleding, verzorgingsproducten (nagellak, haarlak, zeep, shampoo,...), detergenten, solventen, plakband,....

Productievolume:

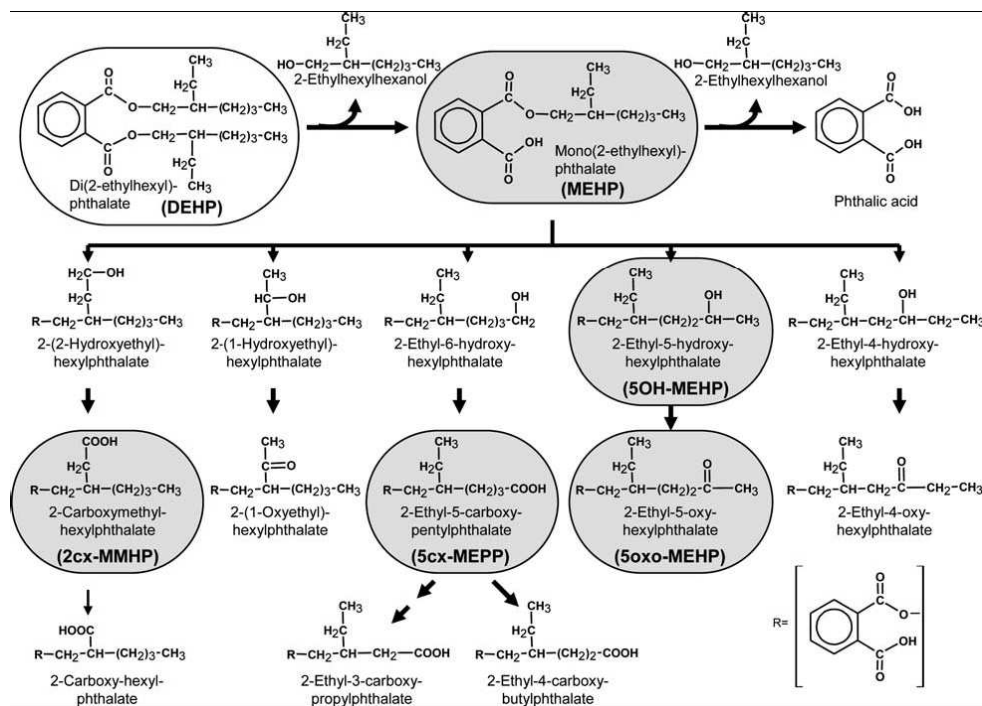
DEHP (CAS 117-81-7) is de meest voorkomende van de ftalaten. Vanaf 1 februari 2015 mag DEHP nog slechts in 3 vestigingen in de EU geproduceerd worden (Frankrijk, Polen en Tsjechië)

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 1000- 10 000 ton per jaar o.a. in België (ECHA)

DBP (CAS 84-74-2), metaboliet is MBP: hoog productievolume 1000- 10 000 ton per jaar o.a. in België (ECHA)

DEP (CAS 84-66-2), metaboliet is MEP: hoog productievolume 1000- 10 000 ton per jaar o.a. in België (ECHA)



uit J. Angerer et al., 2005

Wetgevend kader:

Richtlijn 2008/105/EC: jaargemiddelde kwaliteitsnorm voor DEHP voor alle oppervlaktewateren: 1,3 µg/l

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.

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, Dgr



Verwachte blootstellingswegen naar de mens:

De voornaamste blootstelling aan ftalaten gebeurt via het eten van voedsel dat gecontamineerd is met ftalaten vanuit het verpakkingsmateriaal. De migratie van ftalaten vanuit de verpakking naar de voeding hangt o.m. af van het vetgehalte, de zuurtegraad en de bereidingswijze (bijv. opwarmen van voeding in de plastic verpakking).

Flalaten in cosmetica en verzorgingsproducten kunnen via de huid in ons lichaam terecht komen.

Inademen van huiselijk stof kan een bron van ftalaten zijn, bijv. in huizen met vinyl vloer of vinyl behang, bij gebruik van detergents,....

Sommige vormen van medicatie (bijv. plastic capsules) kunnen hoge gehalten aan ftalaten bevatten.

Kinderen kunnen ftalaten opnemen als ze plastic speelgoed in de mond steken.

(Hoog) blootgestelde groep:

Algemene bevolking, consumenten, kinderen (speelgoed)

Gevoelige groepen:

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) phthalate (MEHP)in pasgeborenen (J. Weuve et al., 2006).

Verwachte gezondheidseffecten:

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

Ftalaten kunnen de concentratie van **schildklierhormonen** verstoren.

Ftalaten kunnen **immunotoxisch** zijn. Blootstelling bij prematuren werd in verband gebracht met meer astma op latere leeftijd.

- 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)
- Verschillende dierproef- en *in vitro* studies hebben aangetoond dat vele **ftalaten**, waaronder di(2-ethylhexyl) ftalaat DEHP, dibutyl ftalaat DBP en benzylbutyl ftalaat BBP anti-androgeen zijn (Gray et al., 2000; Howdeshell et al., 2008)
- voornamelijk ftalaat-metabolieten met een hoog moleculair 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).

Laagste niveau waarbij schadelijke effecten waargenomen werden:

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

NOAEL van 20 mg/kg/dag voor fertiliteit bij muizen

NOAEL van 29 mg/kg/dag voor niertoxiciteit proefdieren (EU, 2008)

NOAEL DEP 1500 mg/kg bw/dag (ECHA, 2015)

Geschatte externe blootstelling (dagelijkse inname)

Volwassenen: 52.1 µg/kg bw/day (volwassenen , Duitse gegevens) (CSTEE, 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 (CSTEE,2004)

Geschatte veiligheidsmarge t.o.v. LOAEL of TDI:

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

Voor verschillende ftalaten werden BE's afgeleid, nl. 18000 µg/l voor MEP; 2700 µg/l voor MnBP en 3800 µg/l voor MBzP (Aylward et al. 2013).
De Duitse HBM commissie heeft voor de som van 5oxo-MEHP en 5OH-MEHP (= de secundaire DEHP metabolieten) een HBM-I waarde van 300 µg/l en een HBM-II van 750 µg/l gedefinieerd voor jongeren (meisjes of jongens) vanaf 14 jaar (Schulz et al. 2011).
De maximale urinaire concentratie van de Vlaamse jongeren (2013-2014) lag ver onder deze drempelwaarden.

Persistentie (halfwaardetijd in de mens):

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).

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

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)

Perinatale blootstelling (placenta/moedermelk):

Milieu en Gezondheid

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).

- DEHP 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 (VITO)

Gevalideerde biomarker:

Ringtest

Aanbevolen doelgroepen en matrix:

Volwassenen, adolescenten, kinderen: individuele urinestalen

Ftalaten Weekmakers

Vergelijkende metingen:

Reeds gemeten waarden in Vlaanderen/België:

Leeftijdsgroep	geslacht	matrix	metaboliet	waarde	jaar	
Adolescenten	mengstalen	serum	5OH-MEHP en 5oxo-MEHP	<DL	2003 ¹	
Adolescenten	Mengstalen	Urine	5 HO-MEHP	19,4-27,4 µg/ g creatinine	2003 ¹	
Adolescenten	Mengstalen	Urine	5oxo-MEHP	18,3-23,3 µg/ g creatinine	2003 ¹	
Adolescenten, 14-15	m/v	Urine	MEHP	3,6 µg/L; 2,7µg/g crt	'08-'09 ²	
			5OH-MEHP	29,2 µg/L; 22,2µg/g crt		
			5oxo-MEHP	21,9 µg/L; 16,6 µg/g crt		
			MnBP	29,2 µg/L; 29,8 µg/g crt		
MBzP			32,2µg/L; 24,4 µg/g crt			
MEHP			2,7 µg/L; 2,6µg/g crt			
5OH-MEHP			16,1 µg/L; 15,0 µg/g crt			
5oxo-MEHP			13,2 µg/L; 12,2µg/g crt			
Volwassenen 20-40	MnBP	MBzP	30,6 µg/L; 28,4 µg/g crt			
			19,3 µg/L; 18,0 µg/g crt			
			Som DEHP metabolieten*		36,7 µg/L; 32,8 µg/g crt	2011- 2012 ³
			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 metabolieten*	21,3 µg/L; 19,0 µg/g crt	2011- 2012 ³	
			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 metabolieten*	18,4 µg/L; 13,4 µg/g crt	
			MBzP	5,74 µg/L; 4,12 µg/g crt	
			MEP	39,4 µg/L; 30,5 µg/g crt	2013- 2014 ⁴
			MiBP	26,1 µg/L; 18,5 µg/g crt	
			MBP	24,3 µg/L; 17,6 µg/g crt	
1-85	m/v	urine	MEHP	2,7 µg/L; 2,4 µg/g crt	
			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	Luik, 2013 ⁵
			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	

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

⁵Dewalque et al., 2014

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

Conclusies uit rapport Van Den Heuvel et al, 2007

- Aanwezigheid van ftalaten werd alleen gemeten bij serum - en urinestalen van jongeren.
- 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 metaboliëten lager of vergelijkbaar.

Ftalaten

Weekmakers

Internationale vergelijking:

Leeftijdsgroep	geslacht	matrix	metaboliet	waarde (µg/l)	jaar	land
	v	moeder melk	MBP	3,59	'97-'01	Denemarke n ¹
	v	moeder melk	MBzP	1,2		Denemarke n ¹
	v	moeder melk	MEHP	13		Denemarke n ¹
12-19	m/v	urine	MBzP	10,6	'09-'10	VS ²
			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		
			MCCP	3,65		
> 20			MBzP	5,61		
			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				
	MCCP	2,80				
5-12	m/v	Urine	Som DEHP metabolieten*	48,6 µg/L; 46,8 µg/g crt	'11-'12 ³	EU ³
			MBzP	7,4 µg/L; 7,1 µg/g crt		
			MEP	35,8µg/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 ³	EU ³
			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 ⁴
			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		
moeders	v	urine	MBzP	10,5	'04- '08	Spanje ⁴
			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					
Jongens, 6-13	m	urine	Som DEHP metabolieten*	132	'06- '10	Denemarke n ⁵
			MEP	39		
MBzP	49					
Meisjes, 6-13	v		Som DEHP metabolieten*	115		
			MEP	36		
			MBzP	37		

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

⁵A. Mouritsen et al., 2013

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

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

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

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 NAHNES, 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,

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

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.

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.

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.

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

Steunpunt Milieu en Gezondheid. Vlaams Humaan Biomonitoringprogramma Milieu en Gezondheid 2002-2006, 2007-2011, 2012-2015. <http://www.milieu-en-gezondheid.be/>

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