

Informatie ten behoeve van de haalbaarheidstoets nieuwe (wettelijke) grenswaarde

Stofnaam: **Tetrachloorethyleen (PER)**

1. CAS nr.: 127-18-4
2. Synoniemen: ethyleentetrachloride, perchloorethyleen, tetrachlooretheen
3. Voorkomen: als oplosmiddel in stomerijen, bij extractie en ontvetting van metalen, als intermediair in chemische syntheses, als anti-wormmiddel, als warmte uitwisselingsvloeistof en als ontsmettingsvloeistof van granen.
4. Huidige MAC-waarden/grenswaarden:
TGG 8-uur: 240 mg/m³
5. Voorgestelde Nederlandse (wettelijke) grenswaarde (MAC-waarde):
138 mg/m³ als TGG-8uur
met vermelding H-notatie (huidopname)
6. Reacties svp vóór 20 juni 2003

Bijlage: samenvatting van het oordeel van de Commissie WGD van de Gezondheidsraad.

Het volledige rapport van de commissie is verkrijgbaar bij het secretariaat van de Gezondheidsraad, fax 070-3407523 of e-mail order@gr.nl. (onder vermelding van publicatie nr. 2003/01OSH).

NB: het rapport eveneens in te zien op en te downloaden van de website van de Gezondheidsraad: www.gr.nl.

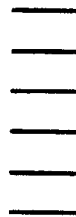
Tetrachloroethylene (PER)

Health-based recommended occupational exposure limit

Dutch Expert Committee on Occupational Standards,
a committee of the Health Council of the Netherlands
in cooperation with the Nordic Expert Group for
Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals

Gezondheidsraad

2003/01OSH



Samenvatting en advieswaarde

1 Vraagstelling

Op verzoek van de minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid beveelt de Gezondheidsraad gezondheidkundige advieswaarden aan voor beroepsmatige blootstelling aan toxische stoffen in lucht op de werkplek. Deze aanbevelingen worden opgesteld door de Commissie WGD van de Raad, de opvolgster van de Werkgroep van Deskundigen. Zij vormen de eerste stap in een drietraps-procedure die moet leiden tot de wettelijke grenswaarden (MAC-waarden).

Het voorliggende rapport is tot stand gekomen door samenwerking van de Commissie WGD met de NEG (Nordic Expert Group). In dit rapport bespreken de commissies de gevolgen van blootstelling aan tetrachloorethyleen (PER) en presenteert de Commissie WGD een gezondheidkundige advieswaarde voor deze stof. De conclusies van de commissies zijn gebaseerd op wetenschappelijke publicaties die vóór juli 2002 zijn verschenen.

2 Fysische en chemische eigenschappen

Onder normale omstandigheden is PER (CAS 127-18-4) een kleurloze vloeistof met een etherische geur. PER is goed oplosbaar in ethanol en diethylether; in water kan PER worden opgelost tot 150 mg/l. Bij 100 kPa is het kookpunt 121°C en het vriespunt -22.4°C.

PER wordt gebruikt als oplosmiddel in stomerijen, bij extractie en ontvetting van metalen, als intermediair in chemische syntheses, als een anti-wormmiddel, als warmte uitwisselingsvloeistof en als een ontsmettingsmiddel voor granen.

3 Monitoring

Diverse gevalideerde methoden zijn beschikbaar voor de bepaling van PER in lucht en biologische monsters. Voor de bepaling van PER in lucht wordt actief kool of Tenax* gebruikt voor de absorptie. Het absorbens of geëxtraheerde materiaal wordt geanalyseerd door middel van gaschromatografie met 'electron-capture' detectie, vlam-ionisatie detectie of massaspectrometrie.

Gevalideerde methoden voor biologische monitoring zijn gebaseerd op PER analyses van uitgedemde lucht of bloed en geven een betrouwbaar beeld van een tijd-gewogen-gemiddelde blootstelling over diverse dagen. Uitscheiding via de urine van trichloorazijnzuur, de meeste belangrijke metaboliet van PER in kwantitatieve zin, zou ook gebruikt kunnen worden als parameter voor humane blootstelling. Echter de analyse van PER in uitgedemde lucht of bloed geeft een beter betrouwbare schatting van de blootstelling.

4 Huidige Grenswaarden

De huidige wettelijke grenswaarde (MAC waarde, TGG 8 uur) in Nederland is 240 mg/m³ (35 ppm). In Zweden is de grenswaarde 69 mg/m³ (10 ppm). Het Verenigd Koninkrijk heeft een grenswaarde van 345 mg/m³ (50 ppm; TGG 8 uur) en in de VS heeft de American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) een grenswaarde van 170 mg/m³ (25 ppm; TGG 8 uur) vastgesteld.

MAC-TGG 15 min waarden zijn vastgesteld in Zweden (170 mg/m³, 25 ppm, het Verenigd Koninkrijk (689 mg/m³, 100 ppm) en in de VS (ACGIH, 85 mg/m³, 100 ppm).

Biologische grenswaarden zijn vastgesteld in Duitsland (1 mg/l PER in bloed) en door de ACGIH (5 ppm PER in uitademingslucht en 0.5 mg/l bloed). In Nederland geldt een indicatie voor huidopname.

5 Kinetiek

In principe komt al het geïnhaleerde PER in de bloedbaan terecht. Afhankelijk van de geïnhaleerde concentratie aan PER wordt bij de mens een opname van 50-90%

* Een polymere stof voor de sorptie van gasvormige organische componenten van lucht. Desorptie wordt verkregen door verwarming; zodat de gesorbeerde componenten niet opgelost hoeven te worden in een oplosmiddel.

gevonden. Gegevens van huidopname zijn schaars. Huidopname van PER damp is verwaarloosbaar in vergelijking met de inhalatoire opname van PER damp. Uit dierexperimenten blijkt dat de orale opname vrijwel volledig is.

PER hoopt zich op in het vetweefsel. Het is onbekend hoe lang het duurt voordat een evenwicht is bereikt tussen ophoping in vetweefsel en vrijkomen uit het vetweefsel. Relatief hoge concentraties PER worden verwacht in hersenen, nieren, longen en lever.

In de mens wordt het merendeel van PER onveranderd uitgeademd, slechts een kleine fractie (schatting 1-2%) wordt omgezet. De voornaamste metaboliet is trichloorazijnzuur, een product van de oxidatieve omzettingsroute, die in de urine wordt uitgescheiden. Halfwaardetijden voor inhalatoire uitscheiding variëren van 1-72 uur voor de mens, afhankelijk van de relatieve concentraties van PER in bloed, vet of ander weefsel.

6

Effecten

Irritatie en sensibilisatie

PER is voor mens en dier een huid- en oogirriterende stof. Studies met vrijwilligers laten zien dat blootstelling aan concentraties onder 690 mg/m^3 (100 ppm) resulteren in tijdelijke irritatie van ogen, neus en keel. Humane studies, in tegenstelling tot studies in dieren, laten zien dat op de werkplek zo nu en dan sensibilisatie via de huid op kan treden. Er is geen indicatie voor sensibilisatie via inhalatie.

Letaliteit

PER vertoont een lage acute letaliteit na inhalatoire of orale blootstelling. Letaliteit wordt veroorzaakt door ademhalingsstoornis, hetgeen veroorzaakt wordt door acute neurotoxiciteit.

Neurotoxiciteit

Acuut toxische inhalatoire blootstelling veroorzaakt duidelijke neurotoxische effecten in mens en dier. PER veroorzaakt een omkeerbare onderdrukking van het centrale zenuwstelsel, hetgeen in het verleden heeft geleid tot gebruik van PER als humaan anaestheticum. Hoge doses leiden tot coma, gevolgd door ademhalingsstoornissen en dood.

Patiënten rapporten suggereren dat langdurende inhalatoire blootstelling tussen 1378 mg/m^3 (200 ppm) en 2756 mg/m^3 (400 ppm) PER diverse reversibele

neurologisch effecten kan geven in de mens. Ook in humane vrijwilliger studies worden reversibele neurologische symptomen gevonden vanaf 690 mg/m³ (100 ppm). De neurotoxiciteit van PER wordt bevestigd door diverse epidemiologische studies. De gerapporteerde effecten zijn: hoofdpijn, duizeligheid, opvliegingen, licht in het hoofd, moeizaam spreken, slapeloosheid, ontremming, opgewektheid, opgetogenheid en een vertraagde motorische coördinatie.

In sommige studies worden neurotoxicologische effecten waargenomen bij PER concentraties lager dan 690 mg/m³ (100 ppm): in een vrijwilligersstudie zijn bij 100 mg/m³ PER verhoogde serum prolactine concentraties gevonden en in een andere studie zijn bij 345 mg/m³ verhoogde 'visual evoked potential' en 'visual sensitivity thresholds' waargenomen. Vanwege methodologische tekortkomingen en onduidelijke resultaten acht de DECOS deze studies onvoldoende voor beoordeling van de risico's voor de mens.

De neurotoxische effecten uit de kortdurende dierexperimentele inhalatiestudies verschillen vrijwel niet met die gevonden in de acute inhalatiestudies. Lage concentraties kunnen tot een bepaalde hoogte gecompenseerd worden door langere blootstellingsduur. Echter, na herhaalde blootstelling treedt adaptatie op.

Lever- en niertoxiciteit

Acute inhalatoire blootstelling van vrijwel anaesthetische of letale doseringen van dieren veroorzaakt effecten aan lever en nieren. Tijdelijke lever- en nierschade wordt ook gerapporteerd in gevallen van acute vergiftiging van mensen na inhalatie van PER.

In patiënten rapporten, zijn levereffecten beschreven na langdurende inhalatoire blootstelling tussen 1378 en 2756 mg/m³ (200 en 400 ppm).

Kortdurende inhalatoire of orale blootstelling van dieren veroorzaakt (histo)patologische en biochemische effecten in de lever, waaronder peroxisoom proliferatie. Omdat de ernst van deze effecten gecorreleerd is met de snelheid van oxidatieve PER biotransformatie, worden ze mogelijk veroorzaakt door producten van deze metabole route. Trichloorazijnzuur wordt gezien als een belangrijke metaboolie die levertoxiciteit veroorzaakt. Deze stof is een effectieve induceerder van peroxisoom proliferatie en wordt daarom verantwoordelijk gehouden voor dit effect in dieren na blootstelling aan PER.

Niertoxiciteit is ook signaleerd in studies na kortdurende inhalatoire of orale blootstelling. In de muis is een geen-waargenomen-nadelig-effect-niveau (NOAEL) gevonden van 690 mg/m³ (100 ppm), vanwege karyomegalie in de nierbuisjes. Peroxisoom proliferatie wordt gevonden in de nier van de muis (niet in de rattennier), na orale gavage blootstelling aan 1 g/kg bw/dag gedurende 10 dagen. In een andere studie waar ratten gedurende 28 dagen aan 500 mg/kg bw/dag werden blootgesteld zijn

histopatologische en biochemische effecten gevonden die duiden op schade aan de nierbuisjes. Ophoping van eiwitdruppels ('protein droplet formation/accumulation'; a-2-u-globuline) is specifiek gevonden in mannelijke ratten na 10 dagen orale gavage dosering van 1 g/kg bw/dag.

Langdurende studies bevestigen de lever- en niertoxiciteit van PER. Niereffecten zijn duidelijk sexe gerelateerd in de rat; mannetjes zijn veel gevoeliger dan vrouwtjes.

Hematologische effecten

Na blootstelling van muizen aan 930 mg/m³ (135 ppm) en 1860 mg/m³ (270 ppm) (6 uur/dag, 5 dagen/week, 7.5 weken) zijn reversibele effecten op het aantal witte bloedcellen gevonden.

Carcinogeniteit

Diverse epidemiologische studies hebben het effect van blootstelling aan PER op het voorkomen van en overlijden aan kanker bestudeerd. Geen kanker van de nier, lever of witte bloedcellen is waargenomen in de mens, in tegenstelling tot de gevonden nier-, leverkanker en leukemie bij proefdieren. Aangezien in de meeste epidemiologische studies blootstelling aan andere oplosmiddelen dan PER niet kon worden uitgesloten, kan de commissie uit deze studies geen definitieve conclusies trekken.

Sommige studies duiden op een toegenomen risico van slokdarmkanker, welke niet volledig kunnen worden toegeschreven aan levensstijl gerelateerde factoren als rook- en drinkgedrag. De commissie kan vooralsnog uit deze studies geen conclusie trekken en acht nader onderzoek noodzakelijk.

Na inhalatoire en orale blootstelling van muizen is een toename van de incidentie van levercelcarcinomas gevonden. Deze tumoren zijn ook gevonden in muizen na orale toediening van trichloorazijnzuur (TCA), de belangrijkste oxidatieve metabooliet van PER, wat aangeeft dat het carcinogene effect het resultaat kan zijn van de vorming van deze metabooliet. Omdat zowel PER als haar voornaamste metabooliet TCA peroxisoom proliferatie induceren, wordt algemeen verondersteld dat de lever carcinogeniteit afhankelijk is van dit effect.

In mannelijke ratten is een kleine toename van nierbuis-cel adenoma en carcinoma gevonden in een chronische inhalatie studie. Het is onduidelijk in hoeverre dit effect werkelijk PER gerelateerd is, mogelijk is het gecorreleerd met de eerder genoemde eiwitdruppelvorming. De studie geeft ook een toename van de incidentie van eenkernige cel leukemie aan. Echter, de achtergrond incidentie van dit effect in de gebruikte rattenstam is erg hoog.

Genotoxiciteit

PER is uitgebreid getest voor genotoxiciteit in veel verschillende combinaties van eindpunten en testorganismen. Over het geheel genomen mag geconcludeerd worden dat PER niet genotoxisch is voor de mens.

Reproductie toxicologie

Er is enig epidemiologisch bewijs voor effecten op de fertiliteit (zaad kwaliteit) en ontwikkeling (spontane abortussen) bij medewerkers in stomerijen. Het is echter niet duidelijk of deze effecten worden veroorzaakt door PER of door (een combinatie van) andere oplosmiddelen gebruikt in de stomerij.

Geen duidelijke signalen voor teratogeniteit zijn gevonden in dierstudies bij hoge concentraties PER, wel zijn er indicaties voor fetale toxiciteit. In een reproductie studie, is een afname in nest-grootte en overleving tijdens de lactatieperiode gevonden bij een concentratie van 6900 mg/m³ (1000 ppm), maar niet bij 2070 mg/m³ (300 ppm). Bij 6900 mg/m³ werd echter ook enige toxiciteit van het moederdier gevonden.

7 Evaluatie, advieswaarde en huidnotatie

PER kan huid- en oogirritatie veroorzaken en ook wordt incidenteel huid sensibilisatie waargenomen in de mens. De effecten gezien bij de laagste concentratie zijn voornamelijk van neurotoxische aard.

Ofschoon uit proefdierstudies duidelijke hepatotoxiciteit van PER blijkt, kunnen deze studies niet voor extrapolatie naar de humane arbeidssituatie gebruikt worden. Dit heeft te maken met de snelle oxidatieve PER biotransformatie in de lever van proefdieren (met name muis), die leidt tot de vorming van het hepatotoxische trichloorazijnzuur, dat mogelijk verantwoordelijk is voor de levereffecten. Daarom acht de commissie deze effecten als niet relevant voor de beoordeling van de risico's voor de mens.

Vanwege de speciesverschillen in PER biotransformatie in het geval van niertoxiciteit zijn de resultaten van proefdierstudies onvoldoende voor extrapolatie naar de mens.

De commissie concludeert dat neurotoxiciteit het kritische effect is. De beschikbare humane studies laten zien dat aantasting van neurologische functies begint bij een concentratie van 690 mg/m³ (100 ppm). Deze concentratie beschouwt de commissie als de laagst geobserveerde nadelig effect niveau (LOAEL). Hoewel in enkele studies neurologische effecten zijn waargenomen bij PER concentraties lager

dan 690 mg/m^3 , acht de Commissie WGD deze studies onvoldoende kwaliteit voor kwantitatieve risico evaluatie. Bij 690 mg/m^3 is tevens oogirritatie gemeld.

Een relatieve hoge veiligheidsfactor van 5 wordt toegepast om te extrapoleren van een LOAEL naar een NAEL, waarbij tevens wordt gecompenseerd voor de onzekerheden in neurologische effecten bij lagere concentraties. Toepassing van deze factor geeft voor PER een gezondheidskundige advieswaarde van 138 mg/m^3 (20 ppm), gemiddeld over een achturige werkdag.

Omdat dermale blootstelling een substantiële bijdrage kan leveren aan de lichamelijke belasting met PER, stelt de Commissie WGD tevens een huidnotatie voor.

8 Gezondheidskundige advieswaarde

De Commissie WGD van de Gezondheidsraad stelt voor PER een gezondheidskundige advieswaarde voor van 138 mg/m^3 (20 ppm), gemiddeld over een achturige werkdag. Ook stelt zij een huidnotatie voor.