

Protocollen voor de Bedrijfsgezondheidszorg

Arsenicum

en anorganische arseenverbindingen,
behalve arsine

Onder redactie van de begeleidingscommissie
Onderzoeksmethoden Chemische Belasting

Inspectiedienst SZW

6000
AIST
30/21
SZW

S 30-21

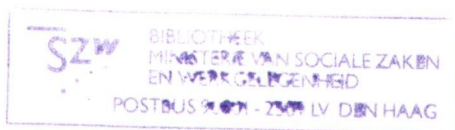
60005-A1ST-30/21

(3^e ex)

Protocollen voor de Bedrijfsgezondheidszorg

Arsenicum

en anorganische arseenverbindingen
behalve arsine



Onder redactie van de begeleidingscommissie
Onderzoeksmethoden Chemische Belasting

juni 1994

Algemene gegevens

- chemische naam : arsenicum
- chemische formule : As
- atomaire massa : 74,9
- CAS-nummer : 7440-38-2

Gebruikte afkortingen

- Arsenicum : As
- As in serum/plasma : As-S/P
- As in urine : As-U
- monomethylarsceenzuur : MMAA
- dimethylarsceenzuur : DMAA
- Acceptable daily intake : ADI

1. FYSISCH-CHEMISCHE EIGENSCHAPPEN

Arsceen

- valenties : +3 en +5
- aggregatietoestand : vast
- smelpunt (36 bar) : 818 °C
- kookpunt : 615 °C (sublimatie)
- oplosbaarheid : niet oplosbaar in water

Door verhitting van As bij afwezigheid van zuurstof vindt sublimatie plaats onder vorming van een geel gas. Bij verhitting aan de lucht ontstaat een witte rook van arsenictrioxyde.

As en anorganische As-verbindingen zijn meestal vast. As-trichloride is een olieachtige vloeistof.

Arseenverbindingen

Verbinding	Chemische formule	Moleculair gewicht	Oplosbaarheid in water	CAS-nummer
Arseentrioxyde	As ₂ O ₃	197,8	slecht	1327-53-3
Arseenpentoxyde	As ₂ O ₅	229,8	volledig	1303-28-2
Arseenzuur	H ₃ AsO ₄	141,9	volledig	7778-39-4
Arseentrisulfide	As ₂ S ₃	246,0	niet	1303-33-9
Arseentrichloride	AsCl ₃	181,3	ontleedt	7784-34-1
Natriumarseniet	Na ₂ AsO ₂	152,9	volledig	n.b.
Natriumarsenaat	Na ₃ AsO ₄	302,9	n.b.	7631-89-2
Kaliumarseniet	KH(AsO ₂) ₂	399,7	volledig	10124-50-2
Kaliumarsenaat	KH ₂ AsO ₄	180,0	volledig	7784-41-0
Calciumarseniet	CaAsHO ₃	164,0	n.b.	27152-57-4
Calciumarsenaat	Ca ₃ As ₂ O ₈	398,1	0,13g/L	7778-44-1
Magnesiumarsenaat	Mg ₃ (AsO ₄) ₂	351,0	niet opl.	10103-50-1
Koperarseniet	AsHO ₃ Cu	187,5	niet opl.	10290-12-7
Loodarsenaat	AsHO ₄ Pb	347,1	niet opl.	7784-40-9
Koperacetoarseniet	As ₆ H ₆ O ₁₀ C ₄ Cu ₄	1013,8	niet opl.	12002-03-8

n.b.: niet beschikbaar.

2. KINETIEK

Opname

De belangrijkste wijze van opname is via inademing van stof, aerosolen en damp. As komt in de lucht meestal voor als arseentrioxyde. Depositie van stof en aerosolen vindt plaats in de neus en de luchtwegen; de plaats van de depositie wordt o.a. bepaald door de deeltjesgrootte. Voor deeltjes met een diameter van 1 µm wordt de depositie geschat op 60%, voor deeltjes met een diameter van 0,1 µm op ongeveer 40%. Naarmate de oplosbaarheid in water geringer is, neemt de verblijftijd in de luchtwegen toe. De resorptie van goed oplosbare verbindingen wordt geschat op 100%.

De procentuele resorptie via het maag-darmkanaal wordt eveneens bepaald door de oplosbaarheid in water en de zuurgraad daarvan; voor goed oplosbare verbindingen wordt de resorptie geschat

op meer dan 90%. Vermoedelijk worden verbindingen van driewaardig As (arseniet) sterker geresorbeerd dan die van vijfwaardig As (arsenaat).

Bij verontreiniging van de huid door arseenzuur of arseentrichloride is resorptie door de huid waargenomen.

Distributie

Goed oplosbare As-verbindingen worden snel via het bloed gedistribueerd. In het bloed is As gelijk verdeeld over de erythrocyten (als DMAA) en het plasma. Oplosbare arsenieten worden in de regel sterker in weefsels opgehoopt dan arsenaten. As hoopt zich ook op in huid, haar en nagels. As verbindt zich met SH-groepen in eiwitten.

Passage door de placenta kan optreden.

Biotransformatie

Door methylering, vermoedelijk in de lever, worden anorganische As-verbindingen omgezet in MMAA en daarna in DMAA; de ratio tussen de concentratie van DMAA en MMAA neemt toe met de duur van de blootstelling. Enkele dagen na orale blootstelling is de ratio ongeveer twee. In de nier wordt driewaardig As voor een deel omgezet in vijfwaardig As.

Uitscheiding

De uitscheiding vindt grotendeels door de nier plaats: een klein deel wordt uitgescheiden via de gal en de faeces en voorts via het speeksel, de zweetklieren en waarschijnlijk ook met de moedermelk. In een experiment met vrijwilligers die vijf dagen lang Na-arseniet (500 of 1000 $\mu\text{g}/\text{dag}$) oraal toegediend kregen, werd binnen 24 uur na de laatste inname ongeveer 50% van de dagdosis uitgescheiden (bepaald als totaal As). Bij een lagere dagdosis (125 of 250 μg) was de uitscheiding relatief hoger (Buchet et al., 1981).

Halfwaardetijden

Na intraveneuze toediening van arseniet verliep de uitscheiding met de urine in drie fasen met biologische halfwaardetijden ($t_{1/2}$) van respectievelijk 2 uur, 8 uur en 8 dagen; na orale inname van vijfwaardig As werd 66% uitgescheiden met een $t_{1/2}$ van 2,1 dagen, 30% met een $t_{1/2}$ van 9,5 dagen en 3,7% met een $t_{1/2}$ van 38 dagen (Ishinishi et al., 1986).

3. DYNAMIEK

Niet-maligne effecten

Het perifere zenuwstelsel moet worden beschouwd als het kritische orgaan bij blootstelling aan in water goed oplosbare verbindingen (o.a. vertraagde motorische zenuwgeleidingssnelheid; paraesthesie). De niet-nadelige effect-dosis staat onvoldoende vast; wel wordt aangenomen dat effecten optreden bij overschrijding van een As-U gehalte van $100 \mu\text{g/L}$, volgens sommigen al bij lagere gehalten. Bij blootstelling aan het matig oplosbare As-trioxyde bestaat kans op irritatie van de slijmvliezen, met name van de bovenste luchtwegen, de ogen en de huid (dermatitis en keratosis). Voorts zijn effecten op andere organen beschreven bij langdurige blootstelling aan As en As-verbindingen: het haematopoietische systeem (anaemie), de lever (icterus) en het hart-vaatsysteem (electrocardiografische afwijkingen) en gangreen van de extremiteten ten gevolge van perifere vaatkramp.

Maligne effecten

Er bestaat een verhoogde kans op longkanker en kankers van de larynx en nasopharynx; dit risico is vermoedelijk niet of nauwelijks aanwezig bij een blootstelling aan niet of weinig oplosbare As-verbindingen, welke $50 \mu\text{g/m}^3$ niet overschrijdt. Bij blootstelling aan goed in water oplosbare verbindingen bestaat een verhoogd risico op huidkanker, wellicht ook urogenitaalkanker; bij blootstelling aan $25 \mu\text{g As/m}^3$ wordt de kans hierop geschat op 1 per 1000 werknemers, maar vermoedelijk is dit een overschatting.

4. BLOOTSTELLING BUITEN DE ARBEID

De mediane orale opname per 24 uur van totaal As bij onderzoek van twee groepen van elk 100 personen bedroeg in Nederland $22 \mu\text{g}$ (maximum $100 \mu\text{g}$). Hieronder valt ook de inname van organische As-verbindingen via het nuttigen van 'zeevoedsel'. De ADI van totaal As is $50 \mu\text{g/kg}$ lichaamsgewicht. Het toegestane gehalte in drinkwater bedraagt $50 \mu\text{g}$ anorganisch As per L. De ADI van anorganisch As is recent gesteld op $2 \mu\text{g As/kg}$ lichaamsgewicht. De bijdrage door tabakconsumptie (Pb-arsenaat als bestrijdingsmiddel) en door As-houdende geneesmiddelen is momenteel gering. Europees mineraalwater kan aanzienlijke hoeveelheden As bevatten.

5. BIOLOGISCHE MONITORING

Voor de bepaling van de inwendige belasting bij blootstelling aan goed in water oplosbare As-verbindingen komt vooral het meten van het totaal As-U gehalte in aanmerking. Dit verschaft echter geen goed inzicht in de blootstelling aan niet/slecht/matig oplosbare As-verbindingen.

Het totaal As-U gehalte differentieert niet tussen anorganische en organische As-verbindingen.

Daarom dient twee dagen vóór de monsterneming geen zeevis geconsumeerd te worden.

Uit een onderzoek in kopersmelterijen (WGD, 1984) blijkt dat er een relatie bestaat tussen de inhalatoire blootstelling van werknemers en het totaal As-U gehalte en dat van anorganisch As met de metabolieten in de ochtend urine.

Aantal personen	Blootstelling (totaal AS) in $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Totaal As-U	DMAA	MMAA	As ³⁺	As ⁵⁺
30	53	66	64	21	9	3
23	46	52	33	10	5	2
30	8	25	17	5	2	2
41	4	22	12	3	1	1

Geschat wordt dat blootstelling aan $50 \mu\text{g}$ wateroplosbare As/ m^3 leidt tot een gemiddeld totaal As-U gehalte (som van MMAA, DMAA en anorganisch As) van $130 \mu\text{g}/\text{g}$ creatinine. De bemonstering dient 16 uur na het einde van de blootstelling plaats te vinden (Lauwerys, 1987).

De relatie tussen de totale uitwendige blootstelling en de specifieke metabolieten is sterker dan tussen blootstelling en het totaal As-U gehalte. Het As-B gehalte blijkt geen goede maat te zijn voor de blootstelling. Het As gehalte in haar is wel een goede maat bij orale inname, maar niet bij inhalatoire blootstelling vanwege verontreiniging van het haar met As-verbindingen vanuit de lucht op de werkplek.

De referentiewaarde voor het As-U gehalte bij niet beroepsmatig blootgestelden, die niet recent zeevis geconsumeerd hebben, is $<20 \mu\text{g}$ As/g creatinine. Als er een verhoogde concentratie van As in het drinkwater bestaat kan deze waarde hoger zijn.

6. OPSPORING VAN VROEGE EFFECTEN

Onderzoek van het zenuwstelsel: neurologisch, eventueel electro-neurofysiologisch onderzoek van de geleidingssnelheid. Onderzoek van de luchtwegen: vastleggen van klachten, longfunctie-onderzoek. Onderzoek van de huid op dermatitis en keratose.

7. OVERWEGINGEN

Recente consumptie van zeevoedsel dient uitgesloten te zijn alvorens biologische monitoring van het totaal As-U gehalte wordt uitgevoerd. Men dient rekening te houden met gebruik van As-houdende geneesmiddelen en As-houdend mineraal water.

8. MONSTERNAME EN ANALYSE

Aanbevolen wordt om urine te bemonsteren aan het einde van de werkdag of in de ochtend voor het werk. Lauwerys et al. (1979) gaven de volgende analysemethoden aan.

Voor bepaling van het totaal As-U gehalte is de meest gevoelige methode de neutronen-activerings analyse (detectiegrens 0,1 µg). Als monstervoorbereiding bij het gebruik van andere methoden is mineralisering nodig en daarna analyse d.m.v. spectrofotometrie, röntgen-fluorescentie, gaschromatografie of via omzetting in AsH₃, gevolgd door colorimetrie. De meest gebruikte methode is de omzetting in het hydride en bepaling hiervan met atoomabsorptie-spectrometrie. De detectiegrenzen zijn 0,1 µg/L.

Voor de afzonderlijke bepaling van het gehalte van anorganisch As³⁺ en As⁵⁺ is voorafgaande scheiding nodig via pH-verandering. Na toevoegen van K-diphtalaat tot pH 4 à 5 en Naboriumhydride reageert alleen As³⁺; As⁵⁺ kan daarna gereduceerd worden tot As³⁺ en dan verder als zodanig worden bepaald.

Voor bepaling van het MMAA-en DMAA-gehalte is reductie tot methylarsine en dimethylarsine nodig via Na-boriumhydride bij pH 1 à 2. Beide verbindingen worden dan gescheiden op grond van hun verschillende kookpunten; zij passeren in gasvorm de detectoren. Arsine-derivaten kunnen ook bepaald worden door gaschromatografie met een microgolf-plasmadector of via atomaire absorptie spectrometrie.

Norin en Vahter (1981) beschreven een methode waarmee anorganisch en gemethyleerde arseen metabolieten in urine bepaald worden, zonder interferentie door arseenverbindingen afkomstig

uit zeevoedsel. De methode berust op het feit dat organisch niet en anorganisch As tesamen met MMAA en DMAA wel worden omgezet in AsH_3 .

9. CONCLUSIE

Huidige MAC (1994):

Arseen

Combinatie van alle anorganische verbindingen: $0,05 \text{ mg As/m}^3$ (TGG 8 u).

Toegestane kortdurende blootstelling (15 min): $0,1 \text{ mg/m}^3$.

Wateroplosbare anorganische verbindingen: $0,025 \text{ mg As/m}^3$ (TGG 8 u).

Toegestane kortdurende blootstelling (15 min): $0,05 \text{ mg/m}^3$.

Arseenwaterstof (Arsine): $0,2 \text{ mg/m}^3$.

Arseen komt voor in de lijst van kankerverwekkende stoffen die is te vinden in het publikatieblad P 187 (Uitgave van Sdu, Postbus 20014, den Haag).

De WGD (1984) adviseerde:

Combinaties van alle anorganische arseenverbindingen:

$0,05 \text{ mg As/m}^3$ (TGG 8 u).

$0,1 \text{ mg As/m}^3$ (TGG 15 min).

In water oplosbare anorganische arseenverbindingen:

$0,025 \text{ mg As/m}^3$ (TGG 8 u).

$0,050 \text{ mg As/m}^3$ (TGG 15 min).

Als waarschuwingssignaal voor het As-U gehalte als individueel maximum : $40 \mu\text{g/g}$ creatinine, indien recent opname door consumptie van zeevoedsel is uitgesloten.

10. RELEVANTE LITERATUUR

J.P. Buchet, R.R. Lauwerys, H. Roels. Urinary excretion of inorganic arsenic and its metabolites after repeated ingestion of sodiummetarsenite by volunteers.

Int Arch Occup Environm Hlth 48 (1981) 111-118.

N. Ishinishi, K. Tsuchiya, M Vahter, B.A. Fowler. Arsenic. In: 'Handbook on the Toxicology of Metals'. Vol II. pp. 43-83 (1986). Eds. L. Friberg, G.F. Nordberg, V. B. Vouk. Elsevier, Amsterdam.

R.R. Lauwerys, J-P Buchet, H Roels. The determination of trace levels of arsenic in human biological materials.

Arch Toxicol 41 (1979) 239-247.

Lauwerys R.R. Biological monitoring of metals, an overview. In: 'Genotoxic and Carcinogenic Metals: environmental exposure and occurrence'. pp. 265-278 (1987). Eds. L. Fischbein, A. Furst, M.A. Mehlman. Princeton Scientific Publishing Incorp., Princeton, U.S.A.

MAC (1994). De Nationale MAC-lijst, P 145.

Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid, Arbeidsinspectie, den Haag.

Norin H, M Vahter. A rapid method for the selective analysis of total urinary metabolites of inorganic arsenic.

Scand J Work Environ Hlth 7 (1981) 38-44.

Werkgroep van Deskundigen (WGD). Rapport inzake grenswaarde anorganische arseenverbindingen (exclusief arseenwaterstof). Rapport 2/84, 1984. Directoraat-Generaal van de Arbeid, den Haag.