

# Protocollen voor de Bedrijfsgezondheidszorg

## Dithiocarbamaten

Onder redactie van de begeleidingscommissie  
Onderzoeksmethoden Chemische Belasting

---

Inspectiedienst SZW

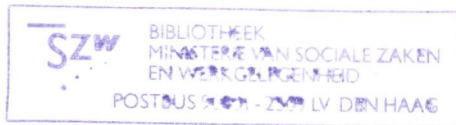
000  
LAIST  
30/33  
ZW

S 30-33

6000 S- AIST- 30/33  
(3<sup>e</sup> ex)

# Protocollen voor de Bedrijfsgezondheidszorg

## Dithiocarbamaten



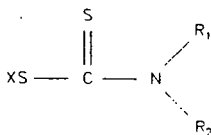
Onder redactie van de begeleidingscommissie  
Onderzoeksmethoden Chemische Belasting

juni 1994

## Algemene gegevens

Dithiocarbamaten worden voor het grootste deel als fungicide, en maar voor een klein deel als herbicide toegepast. De dithiocarbamaten kunnen globaal in twee groepen worden ingedeeld.

### 1. alkyldithiocarbamaten, met de algemene structuurformule



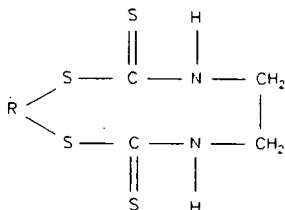
waarin

$R_1$  en  $R_2$  een waterstof, methyl- of ethylgroep en

X een organische groep of metaal (ionen) ( $Na^+$ ,  $Fe^{3+}$ ,  $Zn^{2+}$ , Mn) representeert.

en

### 2. ethyleenbisdithiocarbamaten



waarin R een metaal of ammonium groep vertegenwoordigt.

## 1. FYSISCH-CHEMISCHE EIGENSCHAPPEN

De belangrijkste gegevens over fysisch-chemische eigenschappen van afzonderlijke dithiocarbamaten, die toepassing in Nederland vinden, zijn in de BIJLAGE vermeld.

## 2. KINETIEK

### Opname

De opname van dithiocarbamaten vindt vrijwel uitsluitend plaats door inhalatie. Bij orale toediening aan proefdieren wordt 10 - 50 % van de dosis geresorbeerd. Gegevens over opname door de huid ontbreken.

### Distributie

Hierover zijn in de literatuur geen gegevens voorhanden.

### Biotransformatie

De dithiocarbamaten worden gemetaboliseerd tot zwavelkoolstof ( $CS_2$ ) en metabolieten daarvan. Alleen bij het metabolisme van de ethyleenbisdithiocarbamaten wordt ethyleenthioureum (ETU) gevormd.

Er is een sterke metabole interactie van dithiocarbamaten en alcohol. De omzetting van alcohol tot acetaldehyde wordt sterk verhoogd. Anderzijds verlaagt alcohol het metabolisme van dithiocarbamaten doordat de glucuronidering geremd wordt.

### Uitscheiding

Metabolieten worden uitgescheiden met de urine, waarbij  $CS_2$  ook wordt uitgedemd.

## 3. DYNAMIEK

### Kritisch orgaan

Dithiocarbamaten zijn matig toxisch voor de mens en hebben vooral een irriterend effect.

Voor de ogen kan dit tot tranenvloed, blefarospasmen, conjunctivitis leiden, in de luchtwegen veroorzaken ze irritatie, pijn, hoesten, bronchitis, op de huid kunnen ze dermatitis veroorzaken en in het maag/darmkanaal kan dit to misselijkheid, braken of diarree aanleiding geven. Ook kunnen opstijgende verlammingen en EEG-afwijkingen voorkomen.

Bij langdurige blootstelling aan thiram zijn oogafwijkingen waargenomen in de vorm van fotofobie, conjunctivitis, visusvermindering en vertraagde donkeradaptatie.

Nierbeschadigingen door dithiocarbamaten zijn ook beschreven.

Alcohol potentieert de acute toxiciteit van de dithiocarbamaten zeer sterk. Alleen in combinatie met alcohol kunnen zich verschijnselen van respiratoire insufficiëntie ontwikkelen.

Dit geldt voor alle dithiocarbamaten, maar in het bijzonder voor thiram.

In chronische dierproeven hebben de ethyleendithiocarbamaten, vanwege de metaboliet ETU, een anti-schildklierwerking, waarbij een reversibele schildklierhyperplasie voorkomt. Voor de mens is het optreden van schildklierafwijkingen niet eenduidig vastgesteld.

#### Carcinogeniteit, Mutageniteit, Teratogeniteit, Neurotoxiciteit, Immunotoxiciteit

De ethyleenbisdithiocarbamaten worden als verdacht carcinogene stoffen beschouwd omdat de metaboliet ETU een carcinogene stof is in proefdieren.

Verschillende dithiocarbamaten zijn teratogeen. ETU is een teratogene stof.

Een aantal dithiocarbamaten geven bij chronische blootstelling neurotoxiciteit in proefdieren.

Er zijn immunotoxische effecten van dithiocarbamaten bekend.

#### Niet-nadelige-effect-drempels

De NOAEL zijn voor afzonderlijke dithiocarbamaten in de BIJLAGE vermeld.

### **4. BLOOTSTELLING BUITEN DE ARBEID**

Expositie is uitsluitend accidenteel of intentioneel.

Disulfiram (Antabus) is een dithiocarbamaat dat toegepast wordt in de therapie van alcoholverslaving.

### **5. BIOLOGISCHE MONITORING**

#### Parameters

In experimentele studies kunnen in de urine metabolieten als ETU en TTCA<sup>1</sup>, en in de uitademingslucht zwavelkoolstof (CS<sub>2</sub>) worden aangetoond, maar de gezondheidskundige betekenis daarvan is onvoldoende bekend.

### **6. METHODEN VOOR HET OPSPOREN VAN VROEGE EFFECTEN**

De eerste (en meestal ook de enige) effecten zijn de eerder genoemde irritatieverschijnselen van de ogen, de huid, de ademwegen en eventueel het maag/darmkanaal.

---

<sup>1</sup> 2-thiothiazolidine-4-carboxylzuur

## 7. OVERWEGING

Dithiocarbamaten zijn relatief weinig toxisch voor de mens.

Voor biologische monitoring zijn nog geen gevalideerde methoden beschikbaar.

Bij periodiek geneeskundig onderzoek kan slechts gericht gevraagd worden naar irritatieverschijnselen waarbij ook de alcohol-consumptie in beschouwing genomen moet worden.

## 8. MONSTERNAME EN ANALYSE

Door het ontbreken van goede methoden voor biologische monitoring is dit niet relevant.

## 9. CONCLUSIE

Dithiocarbamaten hebben een betrekkelijk lage toxiciteit voor de mens.

Adequate methoden voor biologische monitoring zijn (nog) niet voorhanden.

Irritatieverschijnselen bieden de enige subjectieve aanknopingspunten voor het vaststellen van blootstelling.

Alleen voor Ferbam is een MAC waarde vastgesteld.

De huidige MAC (1994) voor Ferbam is: 10 mg/m<sup>3</sup> - tgg 8 uur.

De WGD heeft over de dithiocarbamaten geen advieswaarden gegeven.

## 10. LITERATUUR

- Arbeidsinspectie. De Nationale MAC lijst. P 145. Sdu Uitgeverij, Den Haag, negende druk, 1994
- Commissie van de Gezondheidsraad. Compendium voor de arts. Vergiftiging door bestrijdingsmiddelen. Staatsuitgeverij, Den Haag, 1986
- Hayes, W.J. Pesticides studied in Man. Williams and Wilkins, London, 1983
- Klein, M.H.J. Gezondheids- en milieu-effecten van dithiocarbamaten. Wetenschapswinkel Vrije Universiteit Amsterdam, 1990.
- Plestina R. Prevention, Diagnosis and Treatment of Insecticide Poisoning. WHO, VBC 84.889.

1984

Van Welie, R.T.H. Mercapturic acids in biological monitoring. Proefschrift Vrije Universiteit Amsterdam, 1991.

Wayland, J., et.al. Handbook of Pesticide Toxicology. Volume 3, Classes of Pesticides. Academic Press, 1991

WHO. Dithiocarbamate pesticides, ethylenethiourea, and propylenethiourea: genral introduction. Environmental Health Criteria 78. Geneva, 1988.

## BIJLAGE

---

stofnaam	: Ferbam
chemische naam (IUPAC)	: ijzer tris(dimethyldithiocarbamaat)
molecuul formule	: $C_9H_{18}FeN_3S_6$
molmassa	: 416,50
CAS nummer	: 14484-64-1
Aggregatietoestand	: vast; poeder
Kookpunt	: -
Smeltpunt	: > 180 °C
Dampspanning	: verwaarloosbaar bij 20 °C
Relatieve dichtheid	: -
NOAEL	: chronische, oraal: 12,5 mg/kg/dag (rat), 5 mg/kg/dag (hond).
MAC-TGG	: 10 mg/m <sup>3</sup>

---

stofnaam	: Mancozeb
chemische naam (IUPAC)	: mangaanethyleenbis(dithiocarbamaat) (polymeer) complex met zink zout
molecuul formule	: $(C_4H_6S_4N_2Mn)_x (Zn)_y$
molmassa	: $(265,3)_x (65,4)_y$
CAS nummer	: 8018-01-7
Aggregatietoestand	: vast; poeder
Kookpunt	: -
Smeltpunt	: 192-194 °C (ontleding, zonder smelten)
Dampspanning	: verwaarloosbaar bij 20 °C
Relatieve dichtheid	: -
NOAEL	: chronisch, oraal: 5 mg/kg lg/dag (rat); 0,63 mg/kg lg/dag (hond)



stofnaam : **Maneb**  
chemische naam (IUPAC) : mangaan ethyleenbis(dithiocarbamaat) (polymeer)  
molecuul formule :  $(C_4H_6MnN_{25}S_4)_x$   
mol massa : (265,29)<sub>x</sub>  
CAS nummer : 12427-38-2

Aggregatietoestand : vast; armorph poeder  
Kookpunt : -  
Smeltpunt : 192-204 °C (ontleding zonder smelten)  
Dampspanning : verwaarloosbaar bij 20 °C  
Relatieve dichtheid : -

NOAEL : chronische, oraal: 12,5 mg/kg lg/dag (rat); 2 mg/kg lg/dag (hond)

---

stofnaam : **Metiram**  
chemische naam (IUPAC) : zink ammoniaat ethyleenbis(dithioacarbamaat)-  
poly(ethyleenthiuram disulfide)  
molecuul formule :  $C_{16}H_{33}N_{11}S_{16}Zn_3$   
molmassa : 73,11  
CAS nummer : 556-61-6

Aggregatietoestand : vast; poeder  
Kookpunt : -  
Smeltpunt : 140 °C (ontleding)  
Dampspanning : < 0,01 mPa bij 20 °C  
Relatieve dichtheid : -

NOAEL : chronisch, oraal: 3,1 mg/kg (rat)

---

stofnaam : **Natrium-dimethyl-dithiocarbamaat**  
chemische naam (IUPAC) : -  
molecuul formule : -

molmassa : -  
CAS nummer : -  
Aggregatietoestand : -  
Kookpunt : -  
Smeltpunt : -  
Dampspanning : -  
Relatieve dichtheid : -  
NOAEL : -

---

stofnaam : **Thiram**  
chemische naam (IUPAC) : tetramethylthiuram disulfide  
molecuul formule :  $C_6H_{12}N_2S_4$   
molmassa : 240,44  
CAS nummer : 137-26-8  
Aggregatietoestand : vast, kristallen  
Kookpunt : -  
Smeltpunt : 146 °C  
Dampspanning : verwaarloosbaar bij kamertemperatuur  
Relatieve dichtheid : -  
NOAEL : chronisch, oraal: < 2,5 mg/kg/dag (rat), 5,0 mg/kg dag (hond)

---

stofnaam : **Zineb**  
chemische naam (IUPAC) : zink ethyleenbis(dithiocarbamate) (polymeer).  
molecuul formule :  $(C_4H_6H_2S_4Zn)_x$   
molmassa : (275,74)<sub>x</sub>  
CAS nummer : 12122-67-7  
Aggregatietoestand : vast, poeder

Kookpunt : -  
Smeltpunt : ontleding zonder smelten bij 157 °C  
Dampspanning : < 0.01 mPa bij 20 °C  
Relatieve dichtheid : -

---

stofnaam : **Ziram**  
chemische naam (IUPAC) : zink bis(dimethyldithiocarbamaat)  
molecuul formule :  $C_6H_{12}N_2S_4Zn$   
molmassa : 305,81  
CAS nummer : 137-30-4

Aggregatietoestand : vast, poeder  
Kookpunt : -  
Smeltpunt : 240 °C  
Dampspanning : verwaarloosbaar bij kamertemperatuur  
Relatieve dichtheid : -

NOAEL : chronisch, oraal: 5 mg/kg/dag (rat)

---

