

# Protocollen voor de Bedrijfsgezondheidszorg

## Pentachloorfenol

Onder redactie van de begeleidingscommissie  
Onderzoeksmethoden Chemische Belasting

---

Inspectiedienst SZW

000

-Aist  
0/35

ZW

S 30-35

Protocollen voor de (3<sup>de</sup> ex)  
Bedrijfsgezondheidszorg

Pentachloorfenol

Onder redactie van de begeleidingscommissie  
Onderzoeksmethoden Chemische Belasting

december 1994

## Algemene gegevens

- chemische naam : pentachloorfenol
- synoniem : pentachloorphenol  
2,3,4,5,6-pentachloorfenol  
PCP
- chemische formule :  $C_6Cl_5OH$
- moleculaire massa : 266,34
- CAS nummer : 87-86-5

## 1. FYSISCH-CHEMISCHE EIGENSCHAPPEN

- aggregatietoestand (20 °C) : vaste stof
- smeltpunt : 190 °C
- kookpunt (1 bar) : 309-310 °C
- dampspanning (20 °C) : 1,3.10<sup>-4</sup> hPa
- oplosbaarheid in water : pentachloorfenol (bij 20 °C) 14 mg/L  
natriumpentachloorfenolaat (25 °C) 33 g/L.  
Bij fysiologische pH 7,0-7,4 is pentachloorfenol bijna geheel gedissocieerd (pKa = 4,96).
- oplosbaarheid in organische oplosmiddelen en in vet is zeer goed.
- conversiefactor : 1 mg/m<sup>3</sup> = 0,1 ppm  
1 ppm = 10 mg/m<sup>3</sup>

Pentachloorfenol kan aanwezig zijn in de lucht als damp, aerosol of als stofdeeltjes.

Alle commerciële PCP-oplossingen bevatten een verscheidenheid van bijproducten en verontreinigingen, zoals polychloorbenzeen, fenolen, fenoxifenolen, bifenylethers, dibenzodioxines en dibenzofuranen.

## 2. KINETIEK

### Opname

PCP kan worden gemakkelijk opgenomen via zowel de ademhalingsweg, de huid als het maagdarkanaal. Kwantitatieve gegevens over snelheden en omvang van de resorptie zijn zeer schaars.

Een snelle percutane kan worden verwacht op basis van de lipofiele eigenschappen van PCP ( $\log P = 5,01$ ). Een berekende opnamesnelheid van  $0,012 \text{ mg/cm}^2$  per uur geeft aan dat de dermale route in de praktijk van belang kan zijn.

In de literatuur is beschreven dat omvangrijke, acute besmettingen van de huid met PCP hebben geleid tot ernstige en letale vergiftigingen van blootgestelde werkers.

#### Distributie

Na resorptie wordt PCP in bloed voor het grootste deel gebonden aan plasma-eiwitten ( $> 96\%$ ). Vervolgens vindt accumulatie plaats in lever en nieren. In andere organen worden beduidend geringere hoeveelheden aangetroffen.

#### Biotransformatie

In het menselijk lichaam wordt PCP metaboliseerd enerzijds via conjugatie tot glucuronide, anderzijds vindt er een oxidatie plaats tot tetrahydrochlorchinon. Hieruit wordt eveneens een glucuronide gevormd. Tetrachloorpyrocatechol is een metaboliet van veel minder betekenis.

#### Eliminatie

PCP wordt uitgescheiden in de urine en de faeces in de onveranderde vorm en in als geconjugeerde metaboliet. Eliminatie via uitademing van PCP zelf of metabolieten is te verwaarlozen. Braun et al. (1979) bestudeerden de eliminatiekinetiek bij vier vrijwilligers, die  $0,1 \text{ mg PCP/kg}$  lichaamsgewicht oraal innamen als natriumpentachloorfenolaat. Binnen 7 dagen werd  $74\%$  van de opgenomen hoeveelheid uitgescheiden in de urine als PCP-glucuronide. Het maximum van de renale excretie werd bereikt na 42 uren na opname. Ongeveer  $4\%$  van de totale dosis werd via de faeces geelimineerd.

#### Halfwaarde tijd

De halfwaarde tijd voor eliminatie van PCP uit plasma bedraagt ongeveer 30 uur. De halfwaarde tijden van PCP en PCP-glucuronide in urine zijn respectievelijk 33 en 13 uur. Andere onderzoekers vonden echter, eveneens na orale dosering van PCP, een eliminatie halfwaarde tijd in bloed en urine van 17 dagen. De klaringssnelheid was  $0,07 \text{ ml/min}$ . De relatief lange halfwaarde tijd van PCP kan worden toegeschreven aan een geringe renale klaring als gevolg van de hoge plasmabinding ( $>96\%$ ) alsmede een tubulaire terugresorptie.

### 3. DYNAMIEK

#### Acute effecten

Pentachloorfenol is een effectieve remmer van de oxydatieve fosforylering. Daardoor wordt op celniveau het proces van de energievoorziening ernstig verstoord, met als gevolg dat een deel van de energie als warmte vrijkomt. Bij accidentele vergiftigingen worden dan ook de volgende symptomen waargenomen: koorts, excessief transpireren, dorstgevoel en toename van de hartfrequentie.

Inhalatie van PCP kan kortademigheid en irritatie van de ademhalingswegen veroorzaken. Bij inademing van hoge concentraties PCP is de kans groot op het ontstaan van longoedeem.

Opname van PCP via de orale weg geeft aanleiding tot braken en diarree. In geval van intensief huidcontact worden lokale irritaties teweeggebracht.

#### Chronische effecten

Langdurige blootstelling aan relatief lage concentraties van PCP en Na-PCP kan leiden tot beschadigingen van leverparenchym, zich manifesterend in leverfunctiestoornissen. Ook kunnen er veranderingen van de nierfunctie ontstaan. Daarnaast zijn effecten waargenomen op het bloedvormend en lymfatische systeem met als gevolg een verlaagde hematocriet-waarde en een verminderd leukocytenaantal.

Na chronische belasting treden ook veelvuldig ontstekingen van het oogbindweefsel en de mucosa van bovenste luchtwegen op.

Het voorkomen van "chloor-acne" in de huid is niet met zekerheid toe te schrijven aan PCP zelf maar eerder een gevolg van de aanwezigheid van verontreinigingen in commercieel PCP, zoals gechloreerde dibenzodioxines (o.a. TCDD) en dibenzofuranen.

Dergelijke technische verontreinigingen (met name hexachloor dibenzo-p-dioxine) worden door sommigen ook verantwoordelijk worden gesteld voor de embryotoxische en teratogene effecten die zijn aangetoond in dierexperimenteel onderzoek. Desalnietemin betekent dit dat beroepsmatige blootstelling (aan commercieel PCP) van zwangere vrouwen vermeden moet worden.

In 1989 werd carcinogeniteit van PCP aangetoond voor muizen. Uit een experimenteel onderzoek bleek dat technisch PCP kankerverwekkend is voor muizen (oraal toegediend in doses van 18, 37 en 118 mg/kg per dag).

#### 4. EXPOSITIE BUITEN DE ARBEID

Niet-beroepsmatige blootstelling is mogelijk vanuit verschillende bronnen in de leefomgeving. Pentachloorfenol is in het verleden veel gebruikt bij de verduurzaming van hout, textiel, leer en papier en is nog in omloop als fungicide. Hoewel de toelating van PCP als houtverduurzamingsmiddel is ingetrokken, vindt nog steeds een duidelijk aantoonbare PCP blootstelling plaats bij bewoners van huizen waarvan houten onderdelen met PCP zijn behandeld. PCP kan ook in lage concentraties voorkomen in drinkwater. Tot voor kort werd de dagelijkse opname van PCP door de bevolking in Duitsland geschat op 19 microgram en in de USA op 16 microgram.

#### 5. BIOLOGISCHE MONITORING

In de regel is opname door de huid veel belangrijker dan inhalatoire blootstelling. Mede gelet op het belang voor de risicoschatting is biologische monitoring van betekenis. De aanwezigheid van PCP in biologische media is te beschouwen als een redelijk specifieke indicator waarmee de totale blootstelling van de persoon in kwestie kan worden geïntegreerd.

Bepaling van de uitscheiding van PCP, inclusief conjugaten, in urine is aan te bevelen als biomarker van chronische expositie. Door de ACGIH wordt 2 mg totaal PCP/gram creatinine in urine aanbevolen als BEI (Biological Exposure Index). Deze waarde komt overeen met de berekende concentratie in urine, die ontstaat na beroepsmatige blootstelling aan de TLV in de lucht, 0,5 mg/m<sup>3</sup>. In Duitsland werd een BAT-Wert (Biologische Arbeits Toleranz-Wert) van 0,3 mg/liter urine voorgesteld, correlerend met de tot 1988 gebruikte MAK-Wert van 0,05 mg/m<sup>3</sup>.

Overeenkomstig de in Nederland gehanteerde MAC-TGG van 0,06 mg/m<sup>3</sup> ligt het voor de hand tentatief een biologische grenswaarde van 0,24 mg totaal PCP/gram creatinine in urine aan te bevelen.

In 1993 suggereerden Lauwerys en Hoet 1 mg totaal PCP/ gram creatinine als biologische grenswaarde.

Anderzijds kan de concentratie van het niet-gebonden, vrije PCP in het plasma worden beschouwd als een indicator van recente expositie. De BEI-Committee van de ACGIH heeft als grenswaarde 5 mg PCP/liter plasma aanbevolen. Deze plasmaconcentratie correspondeert namelijk met de BEI voor PCP in urine en ligt tevens juist beneden de concentraties waarbij

irritaties en nierfunctieveranderingen optreden. Door DFG werd in Duitsland een BAT-Wert van 1 mg PCP/liter plasma voorgesteld.

Gelet op een constante verhouding van ongeveer 3 tussen concentraties van PCP in plasma en urine lijkt het zinvol een tentatieve biologische grenswaarde voor te stellen van 0,72 mg PCP/liter plasma.

#### Referentie waarden

PCP komt wijd verspreid voor in het leefmilieu. Daarom komen naar verwachting lage PCP-concentraties voor in het bloed en urine van de algehele bevolking. Achtergrondwaarden voor personen die niet beroepsmatig in aanraking komen met PCP, controle-waarden dus, zijn in plasma in de regel lager dan 100 microgram/liter (gemiddeld tussen 20-30 microgram/liter), en in urine lager dan 50 microgram/liter (gemiddeld ongeveer 10 microgram/liter).

### 6. OPSPORING VAN VROEGE EFFECTEN

Specifieke effecten bij chronische belasting zijn niet aanwezig. Wel kan een verlaagde hematocriet-waarde en een verlaagd aantal leukocyten een aanwijzing zijn op overbelasting bij werknemers die regelmatig met PCP in aanraking komen. Een verhoogde serum-glutamaatdehydrogenase activiteit (GLDH) is gebleken bruikbaar te zijn als parameter van veranderde leverfunctie bij een groep van werknemers die tijdens hun werk in contact kwamen met een PCP-houdend houtverduurzamingsmiddel.

### 7. NADERE OVERWEGINGEN

Dat de urinaire PCP-concentratie een goede afspiegeling kan zijn van de totale lichaamsbelasting met PCP, berust op het feit dat renale uitscheiding de voornaamste eliminatieweg van PCP is. Bij recente blootstelling is het in het algemeen de concentratie in het plasma ongeveer 3-maal hoger dan in de urine. Deze factor tussen plasma/urine geldt ook voor mensen die vanuit buiten de werkplek worden blootgesteld.

De aanbevolen biologische grenswaarde van PCP heeft uitsluitend betrekking op PCP alleen. Men moet er evenwel rekening mee houden dat ook gezondheidseffecten het gevolg kunnen zijn van verontreinigingen die aanwezig zijn in commerciële PCP-preparaten, zoals dioxinen en dibenzofuranen.

## 8. MONSTERNAME EN ANALYSE

Urinemonsters kunnen het beste worden verzameld op de laatste dag van een werkweek. Ter voorkoming van bacteriele contaminatie wordt kopersulfaat toegevoegd. Alvorens te analyseren kunnen de urinemonsters worden opgeslagen bij 4 °C. Men dient er voor zorgen dat de urinemonsters niet worden besmet via de werkkleding of vanuit de werkomgeving.

Voor de bepaling van PCP zijn er diverse bruikbare methoden in gebruik (Drummond et al., 1982; Edgerton et al., 1979a,b).

De gaschromatografische bepaling berust op extractie van PCP uit aangezuurde urine met behulp van een organisch oplosmiddel; vervolgens wordt PCP gemethyleerd of geacetyleerd dmv resp. diazomethaan dan wel met azijnzuuranhydride. Na de scheiding op de gaschromatograaf wordt gedetecteerd mbv electron capture.

De urine bevat zowel geconjugeerd als vrij PCP. Bij het meten van de totale hoeveelheid PCP moet vooafgaand aan de extractie een zure hydrolyse (bij hoge temp.) plaatsvinden. Splitsing van het geconjugeerde PCP kan ook worden bereikt via een enzymatische hydrolyse dmv toevoeging van beta-glucuronidase.

Naast de GC-methode is ook een procedure in omloop, waarbij PCP wordt bepaald in een stoomdestillaat van aangezuurde urine mbv een HPLC.

## 9. CONCLUSIE

De huidige MAC-TGG bedraagt 0,06 mg/m<sup>3</sup>. Er is geen advieswaarderapport door de WGD uitgebracht. In de Nationale MAC-lijst heeft pentachloorfenol een H-indicatie. Deze stof kan dus relatief gemakkelijk door de huid worden opgenomen, hetgeen een substantiele bijdrage kan betekenen aan de inwendige blootstelling. In het kader van de gezondheids- en expositiebewaking is biologische monitoring derhalve van belang.

Om een schatting te maken van de inwendige belasting bij chronische blootstelling van werknemers kan de concentratie van pentachloorfenol in urine gemeten. Als een biologische grenswaarde wordt tentatief gesteld op 0,24 mg totaal (dwz geconjugeerd en vrij) pentachloorfenol/gram creatinine in urine. Een biologische grenswaarde voor de concentratie in bloed komt 0,72 mg pentachloorfenol/liter plasma hiermee overeen.

Voor beide parameters moet rekening worden gehouden dat tengevolge van niet-beroepsmatige blootstelling met name vanuit het leefmilieu achtergrondwaarden kunnen optreden.



## 10. LITERATUUR

- American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). Documentation Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, Cincinnati, 1986, BEI 139-146.
- W.H. Braun, G.E. Blau, M.B. Chenoweth: The metabolism/pharmacokinetics of pentachlorophenol in man and a comparison with the rat and monkey. *Dev. Toxicol. Environ. Sci.*, 4: 289-296, 1979.
- I. Drummond, P.B. Van Roosmalen, M. Kornicki: Determination of total pentachlorophenol in the urine of workers. A method incorporating hydrolysis - An internal Standard and measurement by liquid chromatography. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 50: 321-327, 1982.
- T.R. Edgerton, R.F. Moseman, R.E. Linder: Multi-residue method for the determination of chlorinated phenol metabolites in urine. *J. Chromatog.* 170: 331-342, 1979a.
- T.R. Edgerton, R.F. Moseman: Determination of pentachlorophenol in urine: The importance of hydrolysis. *J. Agric. Food Chem.*, 27: 197-199, 1979b.
- R.E. Gray, R.D. Gilliland, E.E. Smith: Pentachlorophenol poisoning; a report of a fatal case, with comments on the clinical course and pathological anatomy. *Arch. Environ. Health* 40: 161-164, 1985.
- R.R. Lauwerys, P. Hoet: Industrial chemical exposure: guidelines for biological monitoring. Lewis Publ., Boca Raton, Ann Arbor, London, Tokyo. 1993.
- M.F. Mason, S.M. Wallace, E. Foerster: Pentachlorophenol poisoning: A report of two cases. *J. For. Sci.* 10: 136-147, 1965.
- National Toxicology Program: NTP Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of two pentachlorophenol technical-grade mixtures in B6C3F1 Mice. NTP TR 349. NIH Publication No. 89-2804. National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1989.

S. Wood, W.M. Rom, G.L. White: Pentachlorophenol poisoning. *J. Occup. Med.*, 25: 527-530, 1983.

