



Afleiding van MTR_{lucht} voor perfluorisobuteen (PFIB)

Advies aangevraagd door:	F Ammerlaan (OZHZ)
Datum aanvraag:	15-11-2016
Datum advies:	06-02-2017, revisie 15-02-2017 ¹
Opgesteld door:	PJCM Janssen (RIVM/VSP)
Toetsing:	JMM Herremans (RIVM/VSP), WC Mennes (RIVM/VPZ)
Project no. RIVM:	M/200027/17/AA

Inleiding

Door het chemische bedrijf Chemours in Dordrecht wordt gedurende korte perioden van 15 minuten tot 1 uur de stof perfluorisobuteen (PFIB; 2-trifluormethyl-pentafluorpropeen) (Cas-nr. 382-21-8) naar de lucht geëmitteerd. Deze stof ontstaat als ongewenst bijproduct in de productie van Teflon.

Om de mogelijke gevolgen voor omwonenden te bepalen worden verspreidingsberekeningen uitgevoerd. Om de berekende concentraties te kunnen toetsen op mogelijke gevolgen voor de gezondheid van omwonenden is een toxicologische toetswaarde nodig. In een eerdere rapportage is door het RIVM voor PFIB een voorlopige richtwaarde van 8,2 µg/m³ afgeleid (RIVM 2000).

OZHZ vraagt het RIVM of de destijds afgegeven voorlopige richtwaarde nog steeds bruikbaar is voor het toetsen van de blootstelling van de bevolking. Indien nodig zou het RIVM een nieuwe MTR en streefwaarde dienen af te leiden. Tenslotte vraagt OZHZ ook of het zinvol is om naast het MTR aan een korte termijn blootstellingsnorm te toetsen en, zo ja, om een dergelijke korte termijn blootstellingsnorm af te leiden.

Eerdere beoordeling door het RIVM

Het RIVM heeft in het jaar 2000 voor PFIB een voorlopige beoordeling gepubliceerd in het kader van een project over emissies in de Tweede en Derde Merwedehaven te Dordrecht (RIVM 2000). Destijds werd geconcludeerd dat voor PFIB geen gezondheidskundige limietwaarde voor de algemene bevolking (afgeleid door het RIVM of een andere erkende instantie) beschikbaar is. De

¹ Naar aanleiding van commentaar van de opdrachtgever is de tekst bijgesteld voor wat betreft de beschikbaarheid van beperkte subacute toxiciteitsdata voor PFIB.

enige beschikbare informatie was de afleiding van een arbeidstoxicologische norm (TLV) van 0,082 mg/m³ door de Amerikaanse NIOSH. Deze informatie gaf aan dat de stof in proefdieren en mensen al bij lage concentraties lokale effecten veroorzaakt op de ademhalingsorganen. Door de TLV te delen door een factor 10 voor gevoelige personen werd voor de algemene bevolking een voorlopige toetswaarde van 8,2 µg/m³ berekend. Gezien de directe aard van het effect werd geen tijdsextrapolatie van 40 uur naar continue expositie toegepast (RIVM 2000). De arbeidstoxicologische norm van 0,082 mg/m³ is geplaatst op de Nederlandse lijst van wettelijke grenswaarden als 8-uursgemiddelde met een C-aanduiding, wat wil zeggen dat de waarde een plafondwaarde is die niet overschreden mag worden (Arbeidomstandhedenregeling 2017).

Aanvullende informatie voor perfluorisobuteen

PFIB is in 2010 beoordeeld door de US-EPA in het kader van het AEGL-project (EPA 2010). De stof is bij acute inademing sterk giftig en kan verstikking (asfyxie) veroorzaken door de vorming van longoedeem. In verband hiermee is de stof op Lijst 2 geplaatst van de Chemische Wapen Conventie (CWC) van de OPCW (*Organization for the Prohibition of Chemical Weapons*). PFIB heeft eenzelfde toxische werking als fosgeen (carbonyldichloride), de stof die tijdens WO I op grote schaal gebruikt is als verstikkingsagens (*choking agent*). De potentie van PFIB lijkt nog hoger dan die van fosgeen. Op basis acute letaliteitswaarden worden wisselende factoren van 2, 5 of 10 genoemd of gesuggereerd voor de extra giftigheid van PFIB ten opzichte van fosgeen (Urbanetti 1997; Patocka en Bajgar 1998; HSDB 2009; WHO 2004).

PFIB is een hydrofobe maar reactieve gasvormige stof (kookpunt 7 °C), die ontleedt bij oplossing in water, waarbij onder andere carbonyldifluoride (fluorofosgeen) ontstaat (Patocka en Bajgar 1998). Na emissie naar lucht blijft de stof aanwezig als gas. In lucht vindt afbraak door hydroxylradicalen plaats waarvoor HSDB (2009) een halfwaardetijd van 5,7 dagen geeft.

De beschikbare toxicologische gegevens voor PFIB zijn beperkt. In proefdieren zijn diverse acute studies uitgevoerd en enkele zeer beperkte subacute studies (US-EPA, 2010). Daarnaast is er enige vergiftigingsinformatie voor de mens. Enkele vergiftigingsgevallen bij de mens hebben zich voorgedaan als gevolg van pyrolyse van Teflon tijdens het roken van verontreinigde sigaretten en tijdens het lassen van Teflonmateriaal. De symptomen zijn meestal vertraagd (>1-4 uur na inhalatie) met eerst symptomen lijkend op die van influenza maar vervolgens toenemende ademhalingsmoeilijkheden. De oedeemvorming in de longen neemt toe tot ca. 12 uur na de blootstelling en kan leiden tot dood door verstikking. In niet dodelijke gevallen van vergiftiging kan herstel optreden, dat na ongeveer 72 uur compleet is. Net als bij fosgeen worden de effecten ernstiger door lichamelijke inspanning (WHO 2004). Ook in proefdieren wordt longoedeem gevonden na acute inhalatie. US-EPA (2010) concludeert dat de beschikbare acute studies in proefdieren wijzen op een steile dosis-responscurve voor letaliteit door PFIB. Zo was er bij ratten na 4 uur blootstelling aan 0,25 ppm (1,0 mg/m³) geen sterfte (0/6) terwijl bij een tweemaal hogere concentratie alle dieren (6/6) stierven. Iets vergelijkbaars werd gevonden in muizen, cavia's en konijnen. De waargenomen symptomen in ratten bij 0,25 ppm (1,0 mg/m³) waren toegenomen gezichtswassen, hyperemie, niezen, ademhalingsmoeilijkheden en verminderde algehele respons.

Het werkingsmechanisme van PFIB is niet volledig bekend. US-EPA (2010) geeft aan dat er geen informatie is over de toxicokinetiek van PFIB. Wel zijn enkele studies in ratten uitgevoerd naar het mechanisme van de toxische werking van PFIB in de longen. Als hydrofoob gas kan PFIB tot diep in de longen dringen. Op cellulair niveau lijkt de elektrofiële werking van de stof een belangrijke rol te spelen (US-EPA 2010). Fluorofosgeen is een mogelijke metaboliet dat kan worden omgezet naar HF. Dit zou analoog zijn aan fosgeen, dat wordt afgebroken tot HCl. Mogelijk dat het grote vermogen van PFIB om in de longen door te dringen (om daar vervolgens een vergelijkbare lokale werking uit te oefenen dan fosgeen) een cruciale factor is in de grotere giftigheid ten opzichte van fosgeen.

De beoordeling van PFIB door US-EPA (2010) was gericht op het afleiden van calamiteitsgrenswaarden (acute richtwaarden bedoeld om mogelijke gezondheidseffecten bij chemische ongelukken te beoordelen). Op basis van de concentratie van 0,25 ppm ($1,0 \text{ mg/m}^3$) als 4-uurs-NOAEL voor sterfte leidde US-EPA een AEGL-3 af van 0,083 ppm ($0,33 \text{ mg/m}^3$) voor 4 uur blootstelling. De AEGL-3 is de geschatte drempel voor sterfte bij de mens. De AEGL-2 is de geschatte drempel voor ernstige niet-letale effecten. De AEGL-2 voor PFIB leidde US-EPA af door de AEGL-3 door drie te delen (resultaat $0,11 \text{ mg/m}^3$ voor 4 uur blootstelling). Een AEGL-1 (waarschuingswaarde) was niet afleidbaar.

PFIB is een sterk elektrofiële verbinding, wat de mogelijkheid suggereert van interactie met DNA met mogelijk blijvende gevolgen voor de gezondheid. Nadere gegevens hierover ontbreken echter. Voor PFIB zijn geen subchronische en geen chronische toxiciteitsstudies beschikbaar. Ook voor genotoxiciteit en reproductietoxiciteit ontbreken gegevens voor PFIB. Voor fosgeen zijn wel enkele studies van langere duur beschikbaar (US-EPA 2005). In deze inhalatiestudies waren de luchtwegen het doelorgaan. Uit een studie met toediening gedurende 12 weken (6 uur/dag, 5 dagen/week) berekende de US-EPA BMDL₁₀-waarden tussen 0,018 en 0,059 ppm voor diverse parameters voor luchtwegeffecten. De laagste van deze concentraties werd omgerekend naar een 'human equivalent concentration' van $0,03 \text{ mg/m}^3$. Op deze BMDL₁₀ paste US-EPA assessment factoren toe van 10 (gevoelige groepen in de humane populatie), 3 (van proefdier naar mens) en 3 (subchronisch naar chronisch). Dit leidde tot een RfC (=chronische blootstellingsnorm voor de algemene bevolking) voor fosgeen van $0,3 \text{ } \mu\text{g/m}^3$.

Evaluatie

Voor PFIB zijn de toxicologische gegevens beperkt. Acute toxiciteitsdata wijzen op een met fosgeen vergelijkbare werking bij inademing. Fosgeen is een militair strijdgas met een verstikkende werking dat in de eerste Wereldoorlog op grote schaal gebruikt is op het slagveld. Op basis van de AEGL-3 en AEGL-2 waarden voor PFIB en fosgeen is PFIB acuut driemaal toxischer dan fosgeen. Deze schatting is gebaseerd op diepgaande beoordeling van de acute toxiciteitsdata van beide stoffen en wordt daarom beschouwd als de meest betrouwbare. Voor PFIB zijn geen chronische referentiewaarden voor de algemene bevolking beschikbaar. Vanwege het ontbreken van bruikbare toxiciteitsdata voor langere blootstellingsduur voor PFIB is afleiding van een dergelijke

referentiewaarde niet mogelijk. Dit betekent dat geen MTR_{lucht} afleidbaar is voor PFIB. De enige bestaande inhalatienormen voor PFIB zijn de wettelijke grenswaarde voor arbeidsblootstellingen van $0,082 \text{ mg/m}^3$ en de calamiteitswaarden AEGL-3 en AEGL-2 van de US-EPA. Op basis van de wettelijke grenswaarde van $0,082 \text{ mg/m}^3$ stelde RIVM (2000) een voorlopige toetswaarde voor de algemene bevolking voor van $8,2 \text{ } \mu\text{g/m}^3$. Deze voorlopige toetswaarde kan gehandhaafd worden. Gezien de wijze van afleiding van de arbeidstoxicologische grenswaarde (op basis van beperkte acute toxicologische data) dient deze toetswaarde als een korte termijn blootstellingsnorm beschouwd te worden. Aansluitend bij de verwachte duur van de PFIB emissies van 15 minuten tot 1 uur, kan de toetswaarde van $8,2 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ voor een blootstellingsduur van maximaal één uur gebruikt worden.

Zoals gezegd kan voor PFIB geen MTR_{lucht} (chronische blootstellingsnorm) afgeleid worden vanwege het ontbreken van toxicologische gegevens. Mocht zich chronische blootstelling voordoen dan kan getoetst worden op basis van de chronische blootstellingsnorm van $0,3 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ voor fosgeen. Rekening houdend met de naar schatting driemaal grotere toxische potentie kan voor PFIB een indicatief MTR_{lucht} van $0,1 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ toegepast worden.

Conclusie

Kortdurende blootstellingsnorm (max. 1 uur):	$8,2 \text{ } \mu\text{g/m}^3$
Indicatief MTR_{lucht} (<i>read across</i> o.b.v. fosgeen):	$0,1 \text{ } \mu\text{g/m}^3$

Referenties

Arbeidsomstandighedenregeling (2017) Bijlage XIII. behorend bij artikel 4.19, eerste lid. <http://wetten.overheid.nl/BWBR0008587/2017-01-01#BijlageXIII> (Geraadpleegd op 06-02-2017)

HSDB (2009) PERFLUOROISOBUTYLENE CASRN: 382-21-8, <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+7708> (geraadpleegd op 26-01-2017)

Patocka J, Bajgar J (1998) Toxicology of Perfluoroisobutene. Applied Science and Analysis Inc. The ASA Newsletter <http://www.asanltr.com/ASANews-98/pfib.html> (Geraadpleegd op 26-01-2017)

RIVM (2000) Emissie en verspreiding van geur en toxische stoffen in de omgeving van de Tweede en Derde Merwedehaven te Dordrecht en de hiermee samenhangende gezondheidsaspecten. RIVM Rapport nr. 609021018.

Urbanetti JS (1997) Toxic inhalational injury – Chapter 9 of Medical aspects of chemical and biological warfare. Eds: Sidell, FR, Takafuji E, Franz DR. <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.175.4303&rep=rep1&type=pdf> (Geraadpleegd op 26-01-2017)

US-EPA (2002) Acute Exposure Guideline Levels for Selected Airborne Chemicals – Phosgene. <https://www.epa.gov/sites/production/files/2014-09/documents/tsd7.pdf> (Geraadpleegd op 26-01-2017)

US-EPA (2005) Toxicological review of Phosgene (CAS No. 75-44-5). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS) December 2005. https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/0487tr.pdf (Geraadpleegd op 26-01-2017)

US-EPA (2010) Acute Exposure Guideline Levels (AEGLs) for Perfluoroisobutylene (PFIB). https://www.epa.gov/sites/production/files/2014-08/documents/perfluoroisobutylene_interim_sept_2010.pdf (geraadpleegd op 26-01-2017)

WHO (2004) Public health response to biological and chemical weapons: WHO guidance. <http://www.who.int/csr/delibepidemics/biochemguide/en/> (Geraadpleegd op 26-01-2017)