
Samenvatting en advieswaarde

1 Vraagstelling

Op verzoek van de Minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid beveelt de Gezondheidsraad gezondheidskundige advieswaarden aan voor beroepsmatige blootstelling aan toxische stoffen in de lucht op de werkplek. De aanbevelingen worden opgesteld door de Commissie WGD van de Raad. Zij vormen de eerste stap in een drietraps-procedure die moet leiden tot wettelijke grenswaarden (MAC-waarden). In het voorliggende rapport bespreekt de commissie de gevolgen van blootstelling aan bisfenol A en bisfenol-A-diglycidylether en beveelt zij gezondheidskundige advieswaarden voor deze stoffen aan. De conclusies van de commissie zijn gebaseerd op de wetenschappelijke publikaties die vóór december 1995 zijn verschenen.

2 Fysische en chemische eigenschappen

Bisfenol A (BPA) komt voor in de vorm van witte kristallen of vlokken, heeft een zwakke fenol-achtige geur en een lage dampspanning. Verstoven BPA-poeder in lucht is explosief. BPA is in geringe mate oplosbaar in water, in tetrachloorkoolstof, en in verscheidene organische oplosmiddelen.

De diglycidylether van bisfenol A (DGEbPA) is in zuivere vorm een witte kristallijne stof en heeft een lage dampspanning. DGEbPA wordt niet als zuiver monomeer geproduceerd, maar als een mengsel van monomeer, dimeer, trimeer en tetrameer.

Over de fysische en chemische eigenschappen van de stof in zuivere vorm zijn maar weinig gegevens:

Beide verbindingen worden voornamelijk gebruikt bij de productie van harsen.

3 Monitoring

Het National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) van de VS heeft een methode beschreven voor de bepaling van BPA en DGEBPA in lucht. Er is geen gevalideerde methode voor biologische monitoring beschikbaar.

4 Grenswaarden

Nederland, Duitsland, het Verenigd Koninkrijk, Zweden en de VS kennen geen grenswaarden voor beroepsmatige blootstelling aan de hier beschouwde stoffen.

5 Toxicokinetiek

Over de kinetiek van beide stoffen na inademing is niets bekend.

Bij ratten vindt na orale inname van BPA snel absorptie plaats. Binnen 3 dagen wordt ongeveer 80% uitgescheiden. Hetzelfde geldt voor DGEBPA bij muizen. Bij deze diersoort is de absorptie na dermale toediening veel langzamer dan na orale inname. Na drie dagen werd 41% van de aangebrachte dosis aangetroffen op de huid, 22 tot 30% op de bodemdeklaag van de kooi en 4,1% in het spoelwater na reiniging van de kooi. De fecale uitscheiding varieert met de dosis: van 10% bij een hoge tot 36% bij een lage dosis. De uitscheiding via de urine is veel geringer.

Het metabolisme van BPA is niet onderzocht. Bij muizen zijn de metaboliet-patronen in urine en feces na toediening via de huid in essentie dezelfde als die na orale toediening. De belangrijkste metaboliet in de urine is bis-diol-DGEBPA, gevolgd door het sulfaat-conjugaat gaat hiervan. Het belangrijkste fecale metaboliet is de aan een kant tot carboxylzuur geoxideerde bis-diol-verbinding.

6 Effecten

BPA

BPA is licht irriterend voor de huid, maar maakt de huid niet overgevoelig. De acute toxiciteit is laag. Subchronische blootstelling aan concentraties van 50 en 150 mg/m³, hetgeen bijna de maximaal haalbare concentratie in lucht is, veroorzaakte bij ratten

lichte hyperplasie en chronische ontsteking in de neusholte. Deze effecten verdwenen binnen 12 weken na beëindiging van de blootstelling. De geen-waargenomen-nadelig-effect-concentratie bij 90 dagen van blootstelling was 10 mg/m^3 . Langdurige orale blootstelling leidde bij ratten tot vermindering van groei en vervolgens tot toxische effecten in lever en nieren. Er zijn geen aanwijzingen dat BPA carcinogeen is voor ratten of muizen van beide seksen. Ook is niet gebleken dat BPA bij ratten en muizen genotoxiciteit vertoont, evenmin als reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Bij de mens veroorzaakt BPA lichte irritatie van de huid, de ogen, de neus en de keel. Allergische reacties zijn echter, ook bij geselecteerde groepen van industriële werkers, slechts bij hoge uitzondering waargenomen.

DGEBPA

DGEBPA irriteert de huid en maakt deze sterk overgevoelig. De acute toxiciteit is gering. Orale toediening van een dosis van 540 mg/kg per dag aan mannelijke ratten gedurende 10 weken leidde tot vermindering van het lichaamsgewicht, maar niet tot macroscopische veranderingen, effecten op orgaangewichten of histologische veranderingen in de voortplantingsorganen of het spijsverteringskanaal. Bij mannelijke en vrouwelijke muizen is geen carcinogeniteit gebleken na toediening via de huid of subcutane injecties. De stof heeft enige mutagene activiteit, maar deze is hoofdzakelijk waargenomen in *in vitro*-experimenten. Verscheidene *in vivo*-experimenten hebben, evenmin als onderzoek met humane cellen *in vitro*, geen aanwijzingen voor genotoxiciteit opgeleverd. Doses die voor het moederdier toxisch waren (540 mg/kg/dag bij ratten, 180 mg/kg/dag bij konijnen), leidden niet tot reproductietoxische effecten of ontwikkelingsstoornissen. De geen-waargenomen-nadelig-effectniveaus voor de hier bedoelde maternale toxiciteit waren 180 mg/kg/dag voor ratten en 60 mg/kg/dag voor konijnen.

De incidentie van huid-overgevoeligheid bij mensen is ongeveer 4%. In enkele gevallen kan DGEBPA astma veroorzaken.

7 Evaluatie en advieswaarden

BPA

Het kritische effect is de zeer lichte tot lichte nasale hyperplasie en ontsteking, bij 50 en 150 mg/m^3 , zoals waargenomen bij inhalatie-experimenten met ratten en die volledig verdwenen binnen 12 weken na beëindiging van de blootstelling. Het geen-waargenomen-nadelig-effectniveau was 10 mg/m^3 . Voor de extrapolatie van rat naar mens vindt de commissie het gebruik van een veiligheidsfactor niet nodig. Systemische

effecten zijn immers niet waargenomen en bovendien bedraagt de marge tussen het geen-waargenomen-effectniveau en het laagst-waargenomen-effectniveau een factor 5. Wegens de lage dampspanning kan een concentratie van 10 mg BPA per m³ lucht slechts bestaan in de vorm van vaste deeltjes.

DGEBPA

De kritische effecten zijn de vermindering van het lichaamsgewicht na orale toediening aan mannelijke ratten en maternale toxiciteit bij zwangere konijnen. De commissie neemt als uitgangspunt het geen-waargenomen-nadelig-effectniveau van 60 mg/kg/dag in konijnen. Voor extrapolatie van konijn naar mens hanteert de commissie als veiligheidsfactor 10. De hieruit onder bepaalde aannamen af te leiden gezondheidkundige advieswaarde bedraagt ongeveer 40 mg DGEBPA per m³ lucht.. Wegens de lage dampspanning van DGEBPA kan deze concentratie in lucht uitsluitend bestaan in de vorm van vaste deeltjes.

Beide stoffen komen in de lucht op de werkplek vermoedelijk uitsluitend voor in de vorm van stofdeeltjes. De hierboven afgeleide gezondheidkundige advieswaarden zijn in geval van BPA gelijk aan en in geval van DGEBPA hoger dan de in Nederland geldende MAC-waarde voor stofdeeltjes. De commissie stelt daarom voor om, gemiddeld over een acht-urige werkdag, de concentratie van respirabel respectievelijk inhaleerbaar BPA en DGEBPA in de lucht op de werkplek te beperken tot 5 respectievelijk 10 mg/m³, gemiddeld over een acht-urige werkdag.

Ter voorkoming van huid-overgevoeligheid dient huidcontact met DGEBPA te worden vermeden.