

*Ser. 4*  
*S 74-6*

*2<sup>e</sup> ed.*

# Gezondheidsrisico's in verband met het werken met Dimethylformamide

Een onderzoek

Uitgevoerd in opdracht van het Directoraat-Generaal van de Arbeid  
door:

het Medisch Biologisch Laboratorium TNO te Rijswijk en  
het Nederlands Instituut voor Arbeidsomstandigheden te Amsterdam  
in samenwerking met:

het Instituut CIVO - Toxicologie en Voeding - TNO en  
het Coronel Laboratorium van de Universiteit van Amsterdam

Nederlands Instituut voor Arbeidsomstandigheden



\*NIA002015X\*

---

Directoraat-Generaal van de Arbeid



S 74-6

fk

# Gezondheidsrisico's in verband met het werken met Dimethylformamide

Een onderzoek

Uitgevoerd in opdracht van het Directoraat-Generaal van de Arbeid  
door:

het Medisch Biologisch Laboratorium TNO te Rijswijk en  
het Nederlands Instituut voor Arbeidsomstandigheden te Amsterdam  
in samenwerking met:

het Instituut CIVO - Toxicologie en Voeding - TNO en  
het Coronel Laboratorium van de Universiteit van Amsterdam

**Auteurs:**

**J. Marquart**

**A. Stijkel**

**in samenwerking met:**

**H. B. W. M. Koëter**

**H. C. Dreef-van der Meulen (CIVO-TNO)**

**R. L. Zielhuis (Coronel Laboratorium)**

**Begeleiding namens opdrachtgever:**

**P. B. Koster**

oktober 1989

ISBN 90 5307 021 4

Nederlands Instituut voor  
Arbeidsomstandigheden NIA  
bibliotheek-documentatie-informatie  
De Boeislaan 32, Amsterdam-Buitenveldert

stamb.nr. 1495

plaats Ser. 4, 974-6 (2<sup>e</sup> oed.)

datum 27-4-'90

## **INHOUD**

### **SAMENVATTING**

	<i>pagina</i>
1. INLEIDING	1
2. DIMETHYLFORMAMIDE OP DE ARBEIDSPLEK	2
2.1 Produktie, formulering en toepassing van dimethylformamide in Nederland	2
2.2 Blootstelling aan dimethylformamide op de arbeidsplek	3
3. SCHADELIJKE EFFEKTEN VAN DIMETHYLFORMAMIDE OP DE GESLACHTSORGANEN EN HET NAGESLACHT	4
4. EVALUATIE GEZONDHEIDSRISICO'S OP DE ARBEIDSPLEK	6
5. REFERENTIES	7
BEGRIPPENLIJST	9

## **SAMENVATTING**

In het kader van onderzoek naar gezondheidsrisico's in verband met het werken met stoffen met mogelijke schadelijke effecten op de reproductie en/of het nageslacht is door het Medisch Biologisch Laboratorium-TNO en het Nederlands Instituut voor Arbeidsomstandigheden een oriënterende inventarisatie verricht naar gegevens over productie/verbruik, risicopopulatie en (mogelijke) blootstelling aan dimethylformamide in de Nederlandse arbeidssituatie. Door het CIVO-TNO en het Coronel Laboratorium is een literatuurstudie uitgevoerd naar mogelijke schadelijke eigenschappen van dimethylformamide op de reproductie en het nageslacht. Met de gegevens uit beide studies wordt in het voorliggende rapport een evaluatie van het gezondheidsrisico met betrekking tot deze aspecten van blootstelling aan dimethylformamide weergegeven.

Dimethylformamide (DMF) is embryotoxisch, vermoedelijk al bij blootstellingsconcentraties in de orde van 1/10 van de huidige MAC-waarde (= 30 mg/m<sup>3</sup>). Er zijn aanwijzingen die duiden op een relatie tussen blootstelling aan DMF en testiskanker. Voor andere effecten op de reproductie ontbreken de gegevens om een wetenschappelijk onderbouwde uitspraak te kunnen doen.

DMF wordt gebruikt als oplosmiddel, als schoonmaakmiddel, als katalysator of als selectief absorptiemiddel. Het gebruik van DMF in Nederland is vooralsnog beperkt, maar vertoont een groei. Het gebruik is het grootst in de chemische industrie als selectief absorptiemiddel. Andere toepassingen zijn relatief beperkt en gespreid. De verwachting is dan ook dat de risicopopulatie in Nederland beperkt is. Over de blootstellingsconcentratie en de (potentiële) blootstellingsmomenten in de verschillende toepassingen kunnen evenwel geen uitspraken gedaan worden, omdat dit niet nader is geïnventariseerd.

In die situaties waarin met DMF gewerkt wordt en blootstelling plaats vindt aan concentraties die de huidige grenswaarde benaderen kunnen embryotoxische effecten verwacht worden.

Aanbevolen wordt de blootstelling zoveel mogelijk te beperken.

Tevens wordt aanbevolen de huidige MAC-waarde te heroverwegen op grond van bovengenoemde bevindingen.

## 1. INLEIDING

In juni 1983 werd door het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid het rapport 'Risico's van chemische stoffen voor vrouwen in het beroep' gepubliceerd (Stijkel, 1983). Mede naar aanleiding van in dit rapport gegeven aanbevelingen werd door het Directoraat-Generaal van de Arbeid een nota opgesteld waarin beleidsvoornemens werden aangegeven. Eén van de beleidsvoornemens hield in het uitvoeren van literatuurstudies naar mogelijke schadelijke eigenschappen van stoffen op het reproductiesysteem en het nageslacht. Een ander beleidsvoornemen betrof het uitvoeren van oriënterende, op de arbeidssituatie gerichte, inventarisaties betreffende die stoffen en beroepsgroepen die in het voornoemde rapport waren aangegeven. Bij het selekteren van de stoffen werd uitgegaan van de gegevens uit bovengenoemd rapport en van de veronderstelde relevantie van de stoffen voor de Nederlandse arbeidssituatie.

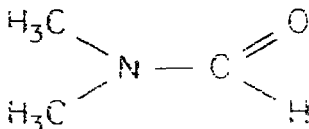
Eén van de geselecteerde stoffen -en onderwerp van dit rapport- is dimethylformamide. De resultaten van de literatuurstudie naar de mogelijk schadelijke effecten op de reproductie en het nageslacht en de op de arbeidssituatie gerichte inventarisaties dienden uiteindelijk te leiden tot uitspraken over de gezondheidsrisico's met betrekking tot deze aspecten van de geselecteerde stoffen. Bij de uitvoering van beide onderdelen is zowel gelet op de risico's voor en via de vrouw als de man. De literatuurstudies naar de schadelijke effecten zijn uitgevoerd door het CIVO-TNO (dierexperimentele gegevens) en het Coronel Laboratorium (humane gegevens).

De op de Nederlandse arbeidssituatie gerichte inventarisaties zijn uitgevoerd door het MBL-TNO in samenwerking met het Nederlands Instituut voor Arbeidsomstandigheden. In het voorliggende rapport worden een samenvatting en een evaluatie gepresenteerd van zowel het literatuuronderzoek (Koëter e.a., 1987) als de op de Nederlandse arbeidssituatie gerichte inventarisatie (Marquart & Van Ingen, 1988).

In hoofdstuk 2 worden de produktie, het verbruik, de risicopopulatie en de blootstelling aan dimethylformamide op de werkplek besproken. Vervolgens wordt in hoofdstuk 3 ingegaan op de schadelijke effecten. Tot slot wordt in hoofdstuk 4 het gezondheidsrisico door het omgaan met dimethylformamide geëvalueerd.

## 2 DIMETHYLFORMAMIDE OP DE ARBEIDSPLEK

Dimethylformamide, (DMF) is een kleurloze vloeistof. Het heeft de volgende structuurformule:



DMF heeft een hoge dielektrische constante en is daarom een uitstekend oplosmiddel.

### 2.1 Productie, formulering en toepassing in Nederland

Dimethylformamide wordt niet in Nederland geproduceerd. Het wordt geïmporteerd door één leverancier, in toenemende hoeveelheden: in 1980 1270 ton, in 1983 1580 ton en in 1985 1821 ton.

Volgens de leverancier wordt DMF in Nederland voornamelijk gebruikt bij de productie van polyacrylonitrilvezels, polyurethanen (bv. synthetisch leer), geneesmiddelen (bv. steroiden), kleurstoffen, verven en vernissen en als selectief extractiemiddel bij gaszuivering.

Navraag bij de verschillende bedrijfs(sub)groepen over (de mate van) het gebruik van DMF leverde de volgende informatie op:

1. Productie van acrylonitrilvezels vindt in Nederland niet meer plaats. Vooralnog is onduidelijk of bij de verwerking van de vezels in Nederland DMF gebruikt wordt.
2. De meest voorkomende polyurethaanverwerking waarbij volgens de literatuur blootstelling aan DMF kan optreden is de kunstlederfabricage. In Nederland is één kunstlederfabriek.

Ook lijkt DMF verspreid gebruikt te worden als reinigingsmiddel in de kunststofverwerking.

3. Volgens de Vereniging van Verf en Drukinktfabrikanten zou het gebruik van DMF in verf, lak en vernis beperkt zijn vanwege de corrosieve werking ervan. Wel zou het in afbijtmiddelen verwerkt kunnen zijn. Volgens de leverancier wordt 370 ton DMF per jaar aan deze branche geleverd.
4. Het gebruik van DMF in bestrijdingsmiddelen en geneesmiddelen is volgens de Nederlandse Stichting voor Fytofarmacie zeer beperkt.
5. Bij twee van de drie kraakinstallaties in Nederland wordt DMF gebruikt ter wassing/zuivering van kraakgassen vanwege het selectieve absorptievermogen. Het gebruik vanwege deze eigenschap in de totale chemische industrie schat de leverancier op 725 ton.

Uit bovengenoemde gegevens kan geconcludeerd worden dat het gebruik van DMF in Nederland vooralsnog beperkt is, maar een groei vertoont. Het gebruik is het grootst in de chemische industrie als selectief absorptiemiddel. Andere toepassingen zullen gespreid en relatief beperkt plaatsvinden.

## **2.2 Blootstelling aan DMF op de arbeidsplek**

De conclusies uit de vorige paragraaf ten aanzien van het beperkte gebruik van DMF, en de gespreide toepassing ervan -afgezien van het gebruik als selectief absorptiemiddel in de chemische industrie, dat nagenoeg de helft van het totale gebruik in Nederland dekt- heeft de begeleidingscommissie van dit project doen besluiten geen nader onderzoek in de vorm van werkplekbezoeken uit te voeren. De verwachting is nl. dat de risicopopulatie in Nederland klein is. Over de blootstellingsconcentraties, de potentiële blootstellingsduur en de potentiële blootstellingsmomenten kunnen geen uitspraken gedaan worden.

### 3. SCHADELIJKE EFFEKTEN VAN DIMETHYLFORMAMIDE OP DE GESLACHTS-ORGANEN EN HET NAGESLACHT

Dimethylformamide wordt gemakkelijk door de huid en de longen geresorbeerd. Via twee opeenvolgende demethyleerende stappen wordt het omgezet in monomethylformamide (MMF) en formamide.

Er vindt geen accumulatie plaats. Van DMF zijn met name toxische effecten beschreven op de lever en het hart.

Reproductietoxiciteitsgegevens zijn door Barlow & Sullivan (1982) gebundeld in een review. Hieraan wordt in het navolgende voornamelijk gerefereerd.

De MAC-waarde voor DMF bedraagt in Nederland 10 ppm (30 mg/m<sup>3</sup>) als acht-uurs tijdgewogen gemiddelde (Arbeidsinspectie, 1989).

Op basis van een aantal proefdierstudies moet geconcludeerd worden dat DMF embryotoxisch is. De laagste dosis waarbij effecten optraden komt uit de studie van Sheveleva e.a. (1979). Zij vonden bij inhalatoire blootstelling van ratten, op dag 1-20 van de dracht, aan resp. 2,3 en 10,7 mg/m<sup>3</sup>, 4 uur per dag, bij de hoogste dosering sterfte van de embryo's en ontwikkelingsstoornissen bij de foet. Overigens werd bij die dosis ook toxiciteit bij de moeder waargenomen (nierschade).

Merkle e.a. (1980) vonden voor DMF een grotere gevoeligheid van konijnen dan van andere proefdieren na orale toediening.

Humane gegevens m.b.t. DMF zijn schaars.

Farquarson e.a. (1983) beschreven drie gevallen van sterfte in de baarmoeder (op een totaal van negen zwangerschappen) tijdens het derde trimester van de zwangerschap bij analisten in een farmaceutische industrie in Engeland.

Schardein (1985) citeert in een review de studie van Schottek (1972). Deze studie maakte melding van een tienvoudige toename van het aantal miskramen bij een blootstelling aan ongeveer 100 mg/m<sup>3</sup> DMF. Verdere gegevens ontbreken.

Richardson & Sadleir (1967) deden experimenten met semen in een 2,5-10% DMF oplossing. Zij vonden een dosisafhankelijke invloed op de beweeglijkheid van het sperma. De betekenis hiervan voor beroepsmatige blootstelling is vooralsnog onduidelijk.

Bovengenoemde studies zijn te beperkt om valide conclusies te kunnen trekken.

Eén recente studie, nog niet vermeld in Koeter e.a. (1987) verdient op deze plaats de



aandacht: Ducatman e.a. (1986) beschreven een cluster van testistumoren bij mannen betrokken bij onderhoudswerkzaamheden van vliegtuigen. Hierbij werd onder meer DMF gebruikt. In één fabriek werden 3 tumoren gevonden op de 153 werknemers. In een andere fabriek 4 op de 680 werknemers. Blootstelling aan DMF wordt door Ducatman e.a. als mogelijk oorzakelijke factor genoemd. Normaal komt testiskanker bij 5/100.000 mannen voor.

Samenvattend kan geconcludeerd worden dat DMF embryotoxisch is, met name op basis van dierproeven. De NAEL bedraagt vermoedelijk 2 à 3 mg/m<sup>3</sup> hetgeen 1/10 is van de huidige MAC-waarde. Mogelijk is er een verband tussen blootstelling aan DMF en het optreden van testiskanker.

#### 4. EVALUATIE GEZONDHEIDSRISICO OP DE ARBEIDSPLEK

Dimethylformamide is embryotoxisch, vermoedelijk al bij blootstellingsconcentraties in de orde van 1/10 van de huidige MAC-waarde. Mogelijk is er een verband tussen blootstelling aan DMF en het optreden van testiskanker. Voor overige effecten op het reproductiesysteem ontbreken de gegevens om een wetenschappelijk onderbouwde uitspraak te kunnen doen.

Het gebruik van DMF in Nederland is vooralsnog beperkt, maar vertoont een groei. Het gebruik is het grootst in de chemische industrie waar het wordt toegepast als selectief absorptiemiddel. Andere toepassingen zijn relatief beperkt en gespreid. De verwachting is dan ook dat de risicopopulatie in Nederland beperkt is. Over de blootstellingsconcentraties, de potentiële blootstellingsduur en de potentiële blootstellingsmomenten kunnen evenwel geen uitspraken gedaan worden.

In die situaties waarin met DMF gewerkt wordt en blootstelling plaats vindt aan concentraties vergelijkbaar met de huidige MAC-waarde zijn embryotoxische effecten niet uit te sluiten. Aanbevolen wordt de blootstelling zoveel mogelijk te beperken.

Tevens wordt aanbevolen de huidige MAC-waarde te heroverwegen op grond van bovengenoemde bevindingen.

## REFERENTIES

Arbeidsinspectie, 1989.

Nationale MAC-lijst P-145.

Barlow, S.M. & F.M. Sullivan, 1982.

Reproductive hazards of industrial chemicals, an evaluation of animal and human data.

Academic Press, 347-359.

Ducatman, A.M., D.E. Conwill and J. Crawl, 1986.

Germ cell tumors of the testicle among aircraft repairmen.

Journal of urology 136, 834-836.

Farquarson, R.G., M.H. Hall and W.T. Fullerton, 1983.

Poor obstetric outcome in three quality control laboratory workers.

Lancet I, 983-984.

Koëter, H.B.W.M., H.C. Dreef-van der Meulen, R.L. Zielhuis en A. Stijkel, 1987.

Adverse effects of formamid and N,N-dimethylformamid on fertility and reproduction. A literature study.

TNO-rapport, CIVO, 1987.

Merkle, J. von, & H. Zeller, 1980.

Untersuchungen von Acetamiden und Formamiden auf embryotoxische und teratogene Wirkung bei Kaninchen.

Arzneim-Forch/Drug Res. 30, 1557-1562.

Marquart, J. & H.W.T.J. van Ingen, 1988.

Inventarisatie van stoffen i.v.m. mogelijk schadelijke effecten op de reproductie en/of het nageslacht. Dimethylformamide-deel I

TNO-rapport, MBL 1988-3.

Richardson, D.W. & R.M.F.S. Sadleir, 1967.

The toxicity of various non-electrolytes to human spermatozoa and their protective effects during freezing.

J. of Reproduction and Fertility 14, 439-444, quoted by Barlow & Sullivan, 1982.

Schardein, J.L., 1985.

Chemically induced birth defects.

New York/Basel, Marcel Dekker, 645-658.

Schottek, W., 1972.

Chemicals having embryotoxic activity.

Vopr. Gig. Normirovanija Izuch Otd. Post. Vozd. Prom. Veshchestr. 119-223, quoted by Schardein.

Sheleleva, G.A., E.E. Strekalova e.a., 1979.

A study of the embryotoxic, mutagenous and zonadotropic effect of dimethylformamide with exposure by inhalation.

Toksikologija Novykh promysklennykh Khimicheskikh Veshchestr. 15, 21-25.

Stijkel, A., 1983.

Risico's van chemische stoffen voor vrouwen in het beroep.

Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid, Den Haag.

## BEGRIPPENLIJST

In dit rapport worden enkele begrippen gebruikt, welke de volgende betekenis hebben:

- risicopopulatie  
aantal personen dat met DMF in aanraking kan komen.
- blootstellingsconcentraties  
concentraties van DMF in de lucht tijdens blootstelling.
- blootstellingsduur:  
tijdsduur op een dag waarop blootstelling optreedt.
- (potentiële) blootstellingsmomenten:  
momenten bij de arbeid waarbij blootstelling aan DMF kan plaatsvinden, c.q. plaatsvindt.