

Ser. 4  
S - 140

**SZW**

BERT LOKHORST

Ministerie van Sociale Zaken  
en Werkgelegenheid

# **Gezondheidsrisico's bij — beroepsmatige blootstelling aan bol- en grond- ontsmettingsmiddelen in de Nederlandse bollenteelt**

**— S 140**

Nederlands Instituut voor Arbeidsomstandigheden



\*NIA0061638\*

# **Gezondheidsrisico's bij beroepsmatige blootstelling aan bol- en grond- ontsmettingsmiddelen in de Nederlandse bollenteelt**

Nederlands Instituut voor  
Arbeidsomstandigheden NIA  
bibliotheek-documentatie-informatie  
De Boelelaan 30, Amsterdam-Buitenveldert

ISN-nr.  
plaats  
datum

8607  
Ser. 4, S140

21 APR. 1992

Onderzoek uitgevoerd in opdracht van het  
Directoraat-Generaal van de Arbeid door het  
Nederlands Instituut voor Praeventieve  
Gezondheidszorg TNO

april 1992

## **CIP-gegevens Koninklijke Bibliotheek, Den Haag**

Gezondheidsrisico's bij beroepsmatige blootstelling aan bol- en  
grondontsmettingsmiddelen in de Nederlandse bollenteelt. - Den Haag:  
Arbeidsinspectie, Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid. - ([Studie] /  
Arbeidsinspectie, Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid,  
ISSN 0921-9218; S 140)

Onderzoek in opdracht van het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid  
uitgevoerd door het Adviescentrum voor Chemische Arbeidsomstandigheden  
(ACCA) van TNO.

ISBN 90-5307-257-8

Trefw.: bestrijdingsmiddelen en gezondheid; bollenteelt.

## INHOUDSOPGAVE

|                     |                                                          |    |
|---------------------|----------------------------------------------------------|----|
| 1.                  | Inleiding                                                | 2  |
| 2.                  | Probleemschets                                           | 4  |
| 3.                  | De werkwijze: risico-schatting of 'risk assessment'      | 6  |
| 4.                  | Informatiebronnen                                        | 9  |
| 5.                  | Blootstellingsniveaus ('Exposure assessment')            | 10 |
| 5.1                 | Blootstelling bij het ontsmetten van bollen              | 10 |
| 5.2                 | Blootstelling bij het grondontsmetten                    | 11 |
| 6.                  | Effecten ('Hazard assessment')                           | 13 |
| 6.1                 | Neurotoxische effecten                                   | 13 |
| 6.2                 | Huideffecten                                             | 15 |
| 6.3                 | Overige effecten                                         | 16 |
| 7.                  | Risico-schatting ('Risk assessment')                     | 18 |
| 7.1                 | Bolontsmettingsmiddelen                                  | 18 |
| 7.2                 | Grondontsmettingsmiddelen                                | 20 |
| 8.                  | Conclusies en aanbevelingen                              | 21 |
| <br><b>Bijlagen</b> |                                                          |    |
| 1.                  | Toegelaten middelen in de bloembollen- en bolbloementeel | 23 |
| 2.                  | Toxiciteitsgegevens                                      | 26 |
| 3.                  | Blootstellingsschatting van bolontsmettingsmiddelen      | 51 |
| 4.                  | Blootstellingsschatting van grondontsmettingsmiddelen    | 60 |
| 5.                  | Overzicht toxicologisch onderzoek                        | 64 |

## 1. INLEIDING

In diverse sectoren van de land- en tuinbouw wordt veelvuldig gebruik gemaakt van bestrijdingsmiddelen. Deze middelen zijn zorgvuldig geselecteerd op hun vermogen om biologische systemen te beïnvloeden of te vernietigen. Hun biologische effecten zijn onder te verdelen in gewenste en ongewenste effecten. De gewenste effecten zijn het bestrijden van ziekten en plagen. Als ongewenst worden de verstoring van het ecosysteem of schade aan de mens aangemerkt. Alle bestrijdingsmiddelen bezitten in meer of mindere mate de eigenschap om bij de mens toxicologische effecten te veroorzaken. Of dit plaats vindt, hangt af van de hoeveelheid waarmee men in aanraking komt en van de hoeveelheid die wordt opgenomen in het lichaam.

Om de consument te beschermen tegen restanten bestrijdingsmiddelen op consumptiegewassen dienen veiligheidstermijnen in acht te worden genomen en zijn residutoleranties opgesteld.

Behalve consumenten komen echter vooral ook werkers in ondermeer land- en tuinbouw in aanraking met bestrijdingsmiddelen, namelijk door het toepassen van bestrijdingsmiddelen en bij het contact met behandelde gewassen. De blootstellingsniveaus in het beroep liggen vele malen hoger dan die als gevolg van consumptie.

Ten behoeve van het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid (SZW) wordt sinds enige jaren door TNO voorafgaande aan de toelating of verlenging van de toelating van bestrijdingsmiddelen een risico-evaluatie uitgevoerd, waarbij de te verwachten blootstelling van de werkers en de giftigheid (toxiciteit) van een middel in rekening worden gebracht. Bij een toelating worden, indien nodig, nadere eisen gesteld ten behoeve van een veilige toepassing in de vorm van wettelijke gebruiksvoorschriften en gebruiksaanwijzingen. Ondanks de zorgvuldige evaluaties zijn gezondheidsrisico's bij het feitelijk gebruik van bestrijdingsmiddelen echter niet geheel uit te sluiten. Dit komt ondermeer door hiaten in kennis met betrekking tot de giftigheid en door onvoldoende inzicht in de feitelijke blootstellingsniveaus voor de verschillende werkzaamheden in de landbouwsectoren waarvoor het middel is toegelaten. Ernst en omvang van de problematiek blijken in de praktijk groter te kunnen zijn, dan op grond van overwegingen bij de toelating werd verwacht.

In april 1990 werden de resultaten bekend gemaakt van een uitgebreid onderzoek naar de effecten van bestrijdingsmiddelen op de gezondheid van werkers in de bollenteelt<sup>1</sup>. Uit dit onderzoek is gebleken, dat bestrijdingsmiddelen in die sector aanleiding geven tot effecten op het zenuwstelsel. Tevens werden in verhoogde mate huidaandoeningen waargenomen. In het onderzoek kon geen direct verband tussen het gebruik van een bepaald bestrijdingsmiddel en de geconstateerde effecten worden gelegd. Daarvoor worden er teveel verschillende middelen gebruikt in deze teelt en lopen ook de aard, duur en hevigheid van het contact met de middelen te zeer uiteen.

De bevindingen hebben geleid tot diverse acties die gericht zijn op het voorkomen van gezondheidsschade ten gevolge van beroepsmatige blootstelling aan bestrijdingsmiddelen in de bollenteelt. In de eerste plaats door het gebruik van en de blootstelling aan bestrijdingsmiddelen zo snel mogelijk te reduceren. Daarnaast heeft de Minister van SZW besloten de

---

<sup>1</sup> E.J.Brouwer, D.H.Brouwer, D.P.Bruyzeel, H.Emmen, J.J. van Hemmen, J.Hooisma, E.J.Jonkman, M.W.M.M.Ruyten, H.J.A.Sallé, W.Sjardin, M.M.Verberk, N.P.E.Vermeulen, A.W. de Weerd, R.T.H. van Welie, R.L.Zielhuis en F.A. de Wolff (1990). Gezondheid in verband met beroepsmatige blootstelling aan bestrijdingsmiddelen in de bloembollenteelt. Wetenschapswinkel, Leiden. De bijbehorende rapporten zullen in de S-reeks van het DGA verschijnen.

bestrijdingsmiddelen die in de bollenteelt worden gebruikt (voor een overzicht van deze middelen zie Bijlage 1), en nog niet op vorengenoemde wijze op hun risico's zijn geëvalueerd, versneld nader op potentiële risico's voor effecten op huid en zenuwstelsel te laten beoordelen<sup>2</sup>. In verband hiermee heeft het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid (SZW) aan het Adviescentrum voor Chemische Arbeidsomstandigheden (ACCA) van TNO de opdracht gegeven arbeidstoxicologische risico's te evalueren. Dit rapport is de weergave van de beoordeling van bol- en grondontsmettingsmiddelen.

In overleg met SZW is besloten in eerste aanleg de stoffen, die gebruikt worden in de bol- en grondontsmetting arbeidstoxicologisch te beoordelen. Bewust is er voor gekozen deze stoffen niet uitputtend te beoordelen, maar primair een accent te leggen op een inventarisatie van thans bekende toxische effecten in het algemeen en, gelet op de eerdergenoemde onderzoeksresultaten, op effecten op huid en zenuwstelsel in het bijzonder. Daartoe is voor de desbetreffende middelen een toxiciteitsprofiel opgesteld, terwijl voor de belangrijkste middelen bovendien een schatting van de blootstelling bij het omgaan met die middelen is gemaakt. De individuele risicoprofielen zijn weergegeven in Bijlage 2, de blootstellingsschattingen voor bol- en grondontsmettingsmiddelen zijn weergegeven in respectievelijk Bijlage 3 en Bijlage 4.

---

<sup>2</sup> Tweede kamer, vergaderjaar 1989-1990, 21507. Preventie bestrijdingsmiddeleneffecten bij werkers in de bollenteelt (Brief van de Minister van SZW).

## 2. PROBLEEMSCHETS

In de bollenteelt wordt een scala aan bestrijdingsmiddelen gebruikt. Het aantal verschillende werkzame stoffen in bestrijdingsmiddelen dat voor de bollenteelt is toegelaten, bedraagt ongeveer 85 (zie Bijlage 1). Voor de grond- en bolontsmetting worden 21 verschillende werkzame stoffen toegepast. Met een gemiddeld gebruik van zo'n 120 kg werkzame stof per ha per jaar wordt de bollenteelt gekenmerkt door een zeer intensief gebruik van bestrijdingsmiddelen. Deze middelen worden voor diverse doeleinden ingezet voorafgaand, tijdens en ook nog na de teelt (zie Tabel 1). De werkingsprofielen van deze middelen zijn zeer divers, terwijl het toepassen gebeurt met een breed scala aan technieken en apparaten, zodat ook de wijze en intensiteit van blootstelling zeer gevarieerd is.

Werkers gaan om met bestrijdingsmiddelen, die verschillende effecten kunnen veroorzaken. De aard van de effecten wordt bepaald door de eigenschappen van het bestrijdingsmiddel; de ernst van de effecten wordt bepaald door de wijze van blootstelling, de duur en de intensiteit daarvan.

Tabel 1 Bestrijdingsmiddelen-gebruik in de bollenteelt naar activiteit<sup>3</sup>

| Bestrijdingsmiddelen voor | 10 <sup>3</sup> x kg/jaar | kg/ha/j | aandeel (%) |
|---------------------------|---------------------------|---------|-------------|
| grondontsmetting          | 1.056                     | 64      | 51,9        |
| grondbehandeling          | 227                       | 14      | 11,1        |
| bolontsmetting            | 103                       | 6       | 5,1         |
| onkruidbestrijding        | 97                        | 6       | 4,8         |
| gewasbespuiting           | 548                       | 33      | 26,9        |
| ruimtebehandeling         | 5                         | -       | 0,2         |
|                           | -----                     | ---     | ----        |
| TOTAAL                    | 2.036                     | 123     | 100         |

Bij de aanvraag voor toelating van **nieuwe** bestrijdingsmiddelen dienen gegevens te worden aangeleverd op basis waarvan het gezondheidsrisico kan worden vastgesteld. Dit betreft in de eerste plaats het risico voor de algemene bevolking als gevolg van restanten van bestrijdingsmiddelen in voedingsmiddelen. Ten behoeve van de veiligheid van voedingsmiddelen wordt op basis van deze aangeleverde gegevens een zogenaamde 'Acceptable Daily Intake' (ADI) vastgesteld (de totale hoeveelheid van een bestrijdingsmiddel die, gelet op de stand van kennis hieromtrent, levenslang dagelijks via het voedsel kan worden opgenomen zonder gevaar voor de gezondheid). Ondermeer op basis van deze ADI-waarde wordt vervolgens voor de diverse consumptiewassen, waarin of waarop het bestrijdingsmiddel voorkomt, het maximaal toelaatbaar geachte

<sup>3</sup>

Rapportage Werkgroep Bloembollenteelt, Achtergronddocument Meerjarenplan Gewasbescherming

residuegehalte berekend. In de tweede plaats wordt er de laatste jaren door het Ministerie van SZW uitvoerig aandacht besteed aan het risico voor de werker die de bestrijdingsmiddelen produceert en toepast, en de werker die er daarna mee in aanraking komt door omgaan met het gewas of geoogste producten (re-entry). Wanneer bij de beoordeling blijkt, dat het risico voor de werker te groot is, kan de overheid het gebruik hiervan verbieden of risico-beperkende maatregelen voorschrijven.

Bestrijdingsmiddelen worden altijd slechts voor een beperkte periode toegelaten, waarna de toelating moet worden verlengd. Oude middelen die voor verlenging van de toelating in aanmerking komen, worden in principe op dezelfde wijze behandeld als de nieuwe middelen. Daar in de laatste jaren het toxicologisch onderzoek van bestrijdingsmiddelen in omvang sterk is toegenomen, mede om een verantwoorde risico-evaluatie mogelijk te maken, blijken de toxiciteitsgegevens van oude middelen, naar de thans geldende maatstaven, veelal ontoereikend.

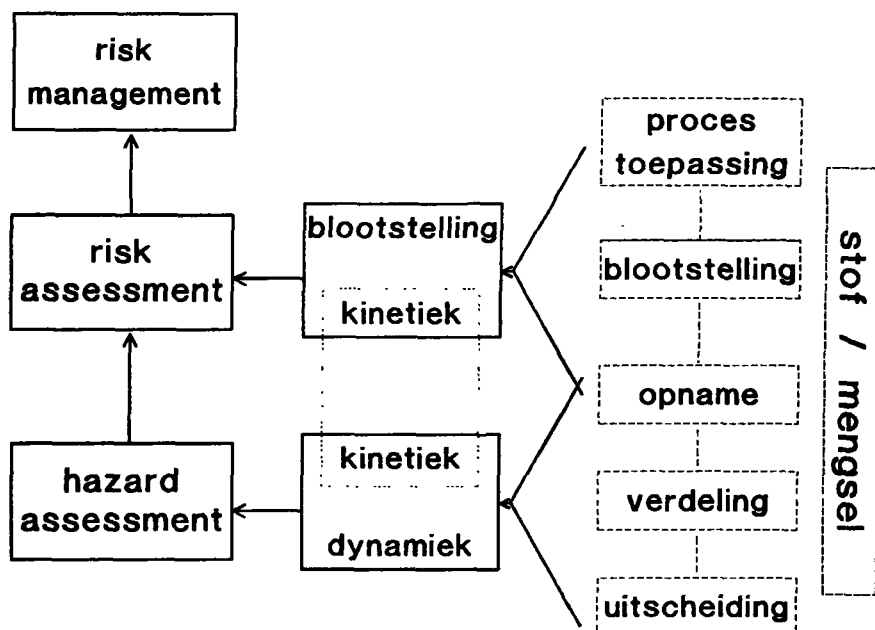
In de bollenteelt, evenzeer als in andere teelten, worden nog veel oude middelen gebruikt waarvan onvoldoende in kaart is gebracht, bij welke vormen van blootstelling en bij welke duur en intensiteit welke effecten zouden kunnen optreden. Mede daarom kon in het genoemde onderzoek in de bollenteelt niet worden aangegeven, welke middelen voor de gevonden effecten verantwoordelijk zijn.

Bij de grond- en bolontsmetting wordt op jaarbasis zo'n 1,2 miljoen kg werkzame stof ingezet, overeenkomend met ruim 50% van de totale hoeveelheid werkzame stof die in de bollenteelt wordt gebruikt. Een aantal van deze werkzame stoffen wordt tevens in verschillende stadia van de bollenteelt ingezet bij de grondbehandeling en gewasbespuiting en omvat in totaal ca. 90% van de totale jaarlijkse doorzet van werkzame stoffen in deze teelt.



### 3. DE WERKWIJZE: RISICO-SCHATTING OF RISK-ASSESSMENT

In de arbeidstoxicologie verstaat men onder risk-assessment het vaststellen van aard en omvang van het gezondheidsrisico op de werkplek ten gevolge van blootstelling aan chemische stoffen. Voor de beoordeling van de gezondheidsrisico's is het noodzakelijk inzicht te hebben in de toxiciteit van de stof, de mate waarin de stof kan worden opgenomen in het lichaam (samen de hazard assessment genoemd) én in de kans op en mate van blootstelling aan de stof (zie Figuur 1).



Figuur 1 Parameters in de risico-beoordeling

Bij de toelatingsaanvraag van nieuwe middelen dient een aantal gegevens te worden overgelegd, op basis waarvan de toxiciteit van het middel in kaart wordt gebracht.

Eén begrip speelt een centrale rol namelijk de zogenaamde no-adverse-effect-level (NAEL). Aangenomen wordt, dat voor elke - niet genotoxisch werkende - stof in het lichaam een minimale hoeveelheid nodig is om een nadelig effect te kunnen veroorzaken. Het hoogste niveau waarbij geen nadelig effect meer wordt waargenomen, wordt de NAEL genoemd; het orgaan waarin bij de minimum-adverse-effect-level (het laagste blootstellingsniveau waarbij een nadelig effect wordt waargenomen) een effect optreedt wordt het kritisch orgaan genoemd.

De NAEL wordt weergegeven als de hoeveelheid per kilogram lichaamsgewicht die per dag kan worden opgenomen. Voor genotoxisch werkende stoffen, dat wil zeggen stoffen die een directe interactie aangaan met het erfelijk materiaal en aanleiding kunnen geven tot mutaties en/of tumoren, geldt het voorgenoemde niet. In Nederland wordt ervan uitgegaan, dat voor die categorie van stoffen geen blootstellingsniveau is aan te geven, waarbij of waar beneden geen risico meer is. Soms is het mogelijk voor deze categorie stoffen een niveau aan te geven, waaronder een risico aanvaardbaar wordt geacht. Wat in deze een aanvaardbaar risico wordt

geacht, wordt niet door de wetenschap, maar door de maatschappij (overheid) vastgesteld.

Wat de effecten zelf betreft wordt een onderscheid gemaakt in enkele categorieën:

- lokale effecten kunnen optreden waar de werkzame stof in aanraking komt met de buitenkant van het lichaam. Het bekendste voorbeeld hiervan is irritatie van slijmvliezen van de ogen en de luchtwegen (neus, keel, trachea, bronchiën) en de huid;
- systemische effecten kunnen optreden, nadat de stof in het lichaam is opgenomen en via het bloed is getransporteerd naar de organen die voor die stof gevoelig zijn, zoals lever, nieren, zenuwstelsel en geslachtsorganen;
- acute effecten, waaronder meestal wordt verstaan effecten die binnen enkele uren optreden na blootstelling aan relatief hoge concentraties. Voorbeelden hiervan zijn systemische effecten op zenuwstelsel en andere inwendige organen door organofosforverbindingen of methylbromide, en locale effecten, zoals etsing van de huid of blaarvorming door grammoxon of methylbromide. Veelal vereisen acute effecten een directe medische behandeling;
- chronische effecten zijn effecten, die ontstaan door langdurige blootstelling aan relatief lage concentraties werkzame stoffen. Dit kunnen heel specifieke effecten zijn, zoals allergie voor bepaalde stoffen. In veel gevallen zullen dit echter aspecifieke effecten zijn, die door tal van andere factoren kunnen worden veroorzaakt. Voorbeelden van dergelijke aspecifieke effecten zijn kanker of stofwisselingsstoornissen, maar ook effecten als lusteloosheid, slapeloosheid, vermoeidheid, of moeite met concentratie. Aspecifieke effecten worden veel moeilijker ontdekt en in verband gebracht met bestrijdingsmiddelen dan acute effecten. Het zijn met name deze chronische effecten waarop in dit rapport de aandacht is gericht.

De bij de toelatingsaanvraag ingediende toxicologische onderzoeken zijn bijna uitsluitend uitgevoerd door toediening via het maag-darmkanaal. De werker wordt echter in de eerste plaats blootgesteld via de huid en de ademhalingswegen. Voor de risico-beoordeling zou het derhalve beter zijn betreffende onderzoeksmethoden hieraan aan te passen. Indien niet mogelijk dient een vertaalslag gemaakt te worden naar toxiciteit via de huid en de longen.

Op basis van de orale NAEL kan de maximaal toelaatbare dosis welke in een proefdier mag worden opgenomen, worden bepaald. Hieruit wordt een maximaal toelaatbare dosis voor de mens berekend. Daar mensen op een groot aantal punten anders kunnen reageren dan proefdieren, worden voor de vertaling onzekerheidsfactoren ingevoerd. Voor de algemene bevolking wordt hiervoor meestal een factor 100 gekozen. Voor de beroepsbevolking bedraagt deze veelal 10. Om geen onderscheid te maken tussen kinderen van beroepsmatig blootgestelde vrouwen en niet-beroepsmatig blootgestelde vrouwen worden in dit rapport effecten op de voortplanting geëxtrapoleerd op dezelfde wijze als voor de algemene bevolking gebruikelijk is, namelijk met een factor 100. Als het volledige beeld van het toxiciteitsprofiel bekend is, kunnen extrapolatie- en onzekerheidsfactoren genuanceerder worden toegepast en kan van bovengenoemde factoren worden afgeweken. Bij onvoldoende gegevens kunnen extra onzekerheidsfactoren worden ingevoerd, zoals bijvoorbeeld het invoeren van een factor 10 bij de extrapolatie van gegevens uit semichronische studies naar de situatie van chronische blootstelling.

Door het percentage van de stof welke opgenomen wordt via de huid en de ademhalingswegen te schatten, kan een toegestane belasting via deze twee routes berekend worden. Hierbij is het van belang te weten, in welke formulering de werkzame stof is opgenomen om als bestrijdingsmiddel te kunnen worden toegepast. Zo kunnen huideffecten of de huidopname toenemen, als de werkzame stof niet in water, maar bijvoorbeeld in een organisch oplosmiddel is opgelost; een vaste formulering zal door de huid minder gemakkelijk worden opgenomen dan een vloeibare.

Voor het vaststellen van een gezondheidsrisico zijn blootstellingsgegevens nodig:

- de wijze waarop de blootstelling plaats vindt;
- het blootstellingsniveau (hoge blootstellingen kunnen andere effecten veroorzaken dan lage niveaus);
- de duur van de blootstelling (hoe langer de blootstelling, des te groter de hoeveelheid opgenomen stof en des te groter de kans op meer en ernstiger effecten).

Door de maximaal toelaatbare dosis voor de werker per dag te vergelijken met de geschatte blootstelling kan de omvang van het risico voor het werken met de stof worden bepaald.

#### **4. INFORMATIEBRONNEN**

Voor de beoordeling van de middelen zijn de volgende bronnen geraadpleegd:

- de toelatingsdossiers van de Commissie Toelating Bestrijdingsmiddelen;
- samenvattingen van de toxicologische gegevens opgesteld door het RIVM-Adviescentrum Toxicologie; zowel de toelatingsdossiers als de samenvattingen konden worden geraadpleegd via het DGA; deze documenten zijn vertrouwelijk;
- Pesticide Fact Handbook, volume 1. U.S.Environmental Protection Agency. Noyes Data Corporation, Park Ridge, New Jersey, U.S.A., 1988;
- FAO/WHO JMPR-documenten;
- Handbook of Pesticide Toxicology, ed. W.J. Hayes Jr, E.R. Laws Jr., Academic Press Inc., New York, USA, 1991;
- IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, International Agency on Cancer, WHO;
- van elk middel zijn de gegevens verzameld uit de openbare literatuurbestanden inzake neurotoxische en dermatotoxische effecten;
- voor zover criteriadocumenten zijn opgesteld door de Nederlandse Werkgroep van Deskundigen, zijn deze eveneens gebruikt.

Hierbij is de aandacht primair geconcentreerd op schadelijke effecten op het zenuwstelsel en de huid. Terwille van de volledigheid van de oordeelsvorming is een niet uitputtend overzicht gemaakt van andere, relevante, toxische effecten.

## 5. BLOOTSTELLINGSNIVEAUS ('EXPOSURE ASSESSMENT')

Voor het bepalen van het gezondheidsrisico bij de toepassing van bestrijdingsmiddelen, alsmede bij het werken in een behandeld gewas of ruimte zijn vooral de blootstelling van de huid en de ademhalingswegen van belang. De wijze, duur en intensiteit van de blootstelling zijn afhankelijk van fysisch-chemische eigenschappen van de stof, de doseringen, de formuleringen, de aard van de werkzaamheden, de gebruikte technieken, de weersomstandigheden en persoonlijke werkwijzen.

### 5.1 *Blootstelling bij ontsmetten van bollen*

De ontsmetting van bollen voorafgaand aan of tijdens het planten wordt op vrijwel ieder bollenbedrijf uitgevoerd. Hiervoor staat een breed scala aan middelen ter beschikking met nogal uiteenlopende mogelijke gezondheidseffecten, zoals in het volgende hoofdstuk wordt aangegeven. Bij het ontsmetten van de bollen kunnen diverse deelactiviteiten worden onderscheiden met elk hun eigen specifieke blootstellingswijzen, duur en intensiteit.

Directe blootstelling van de huid kan plaatsvinden bij het klaarmaken van de ontsmettingsvloeistof. Er wordt dan relatief korte tijd gewerkt met onverdund bestrijdingsmiddel. Vervolgens kan blootstelling plaatsvinden tijdens het laden en lossen van de bollen in en uit de ontsmettingsvloeistof, een meestal sterk verdunde oplossing aan bestrijdingsmiddelen. Daarnaast kan de huid ook indirect aan bolontsmettingsmiddelen worden blootgesteld door contact met ontsmette bollen bij het planten en met het fust, waarin de bollen zaten bij de ontsmetting. Over de intensiteit van deze indirecte vormen van blootstelling is weinig bekend.

Uit onderzoek dat door TNO wordt uitgevoerd naar risico's van bestrijdingsmiddelen in de sierteelt onder glas (productie van anjers, rozen en chrysanten), blijkt, dat de keuze van bestrijdingsmiddelen sterk kan variëren. Middelen die vandaag in grote hoeveelheden door veel kwekers worden toegepast, blijken morgen door totaal andere middelen te zijn vervangen. Uiteraard is het weinig effectief nader onderzoek te laten uitvoeren naar middelen die of sporadisch of in het geheel niet meer worden gebruikt.

Voor het stellen van prioriteiten speelt de gebruiksomvang daarom een belangrijke rol.

Volgens opgave van het Ministerie van SZW worden maneb en zineb vooral gebruikt in de gewasbespuiting. Voor de bolontsmetting spelen zij de laatste jaren slechts een beperkte rol. De schatting van de blootstelling aan deze middelen zal derhalve bij de evaluatie van gewasbeschermingsmiddelen worden behandeld en in dit rapport niet aan de orde zijn.

Voor de bolontsmetting zijn volgens opgave van het SZW het meest van belang:

- benomyl
- captan
- carbendazim
- formaline
- prochloraz
- procymidon
- thiofanaat-methyl

De overige middelen zijn volgens SZW wat gebruik betreft van ondergeschikt belang.

In Bijlage 3 wordt voor de hierboven genoemde zeven middelen in de bolontsmetting een schatting van de blootstelling gegeven, gebaseerd op een evaluatie van de openbare literatuur over de blootstelling aan bestrijdingsmiddelen<sup>4</sup> en op een onderzoek uitgevoerd naar de blootstelling aan bestrijdingsmiddelen in de bollenteelt<sup>5</sup>. De resultaten zijn weergegeven in Tabel 2.

Tabel 2. Schatting, per bolontsmettingsmiddel, van de totale blootstelling op één werkdag

| Middel (formulering)                      | Blootstelling (mg/dag) |         |
|-------------------------------------------|------------------------|---------|
|                                           | Inhalatoir             | Dermaal |
| Benomyl (vaste formulering)               | 6                      | 410     |
| Captan (vaste formulering)                | 6                      | 1263    |
| Captan (vloeibare formulering)            | 6                      | 1226    |
| Carbendazim (vaste formulering)           | 4                      | 278     |
| Carbendazim (vloeibare formulering)       | 5                      | 153     |
| Formaline (vloeibare formulering)         | 1                      | 301     |
| Prochloraz (vloeibare formulering)        | 5                      | 138     |
| Procymidon (vaste formulering)            | 4                      | 285     |
| Procymidon (vloeibare formulering)        | 5                      | 190     |
| Thiofanaat-methyl (vaste formulering)     | 5                      | 553     |
| Thiofanaat-methyl (vloeibare formulering) | 5                      | 523     |

<sup>1</sup> Voor het werken met formaline kunnen geen goede schattingen van de inhalatoire blootstelling worden gemaakt. Op basis van een serie metingen (met kortdurende blootstellingswaarden tot 15 mg/m<sup>3</sup>) van de Arbeidsinspectie, waarvan de representativiteit niet duidelijk is, en op basis van het gegeven dat formaldehyde een gasvormig actief ingrediënt is met een MAC-waarde die naar het zich laat aanzien in de nabije toekomst lager zal worden gesteld dan de huidige 1,5 mg/m<sup>3</sup> (voorstel WGD 1,2 mg/m<sup>3</sup>, 15 min-TGG), dient voor het werken met dit middel adequate adembescherming gedragen te worden.

## 5.2 Blootstelling bij grondontsmetten

Voor de schatting van de blootstelling tijdens grondontsmetting gaat het om het laden van de injectieapparatuur met de formulering en het injecteren van de grond (zie Bijlage 4). De resultaten van deze schatting staan in Tabel 3.

<sup>4</sup> J.J. van Hemmen, 1992, Assessment of Occupational Exposure to Pesticides in Agriculture. Part I General Aspects. Part II Mixing and Loading. Part III Application, S-reeks DGA, in druk

<sup>5</sup> D.H. Brouwer, E.J. Brouwer en J.J. van Hemmen, 1992, Effects of Occupational Exposure to Pesticides in the Dutch Flower Bulb Culture. Part 2. Estimation of Long-term Exposure to Pesticides, S-reeks DGA, in druk

Tabel 3. Schatting, per grondontsmettingsmiddel, van de totale blootstelling op één werkdag

| Middel (formulering) | Blootstelling (mg/dag) |         |
|----------------------|------------------------|---------|
|                      | Inhalatoir             | Dermaal |
| Dichloorpropeen      | 87,5                   | 300     |
| Etridiazool          | <<10                   | 3       |
| Methylisothiocyanaat | 87,5                   | 100     |
| Metam-natrium        | <87,5 *                | <150 *  |

\* Omdat metam-natrium instabiel is in verdunningen, zal een deel worden omgezet in methylisothiocyanaat.

Bovenstaande gegevens hebben betrekking op het onbeschermd, dat wil zeggen met blote handen en onderarmen en zonder adembescherming, laden van een ontsmettingsvloeistof gedurende één uur en het dito ontsmetten van de grond met injectie gedurende zes uur op een werkdag.

Voor etridiazool is uitgegaan van een dampdruk van 13 mPa. Er zijn aanwijzingen dat de dampdruk hoger zou zijn, hetgeen een hogere inhalatoire blootstelling tot gevolg kan hebben.

## 6. EFFECTEN ('HAZARD-ASSESSMENT')

In het onderzoek naar gezondheidseffecten door bestrijdingsmiddelen bij werkers in de bollenteelt werden ongewenste effecten waargenomen op het zenuwstelsel en de huid. Naar deze effecten werd een literatuurrecherche uitgevoerd. Terwille van de oordeelsvorming over de verschillende werkzame stoffen zijn ook andere, relevante, toxische effecten in ogenschouw genomen. In Bijlage 2 zijn voor de afzonderlijke werkzame stoffen op grond van genoemde informatiebronnen de toxiciteitsgegevens, no-adverse-effect-levels (NAEL), alsmede de aard van de effecten waarop de NAEL is gebaseerd, weergegeven. Deze gegevens zijn kort samengevat in Tabel 4.

In het kader van deze opdracht zijn de effecten op het zenuwstelsel en de huid kritisch geëvalueerd, terwijl de informatie betreffende de overige effecten als een eerste inventarisatie moet worden opgevat.

### 6.1 *Neurotoxische effecten*

Wat de neurotoxische effecten betreft werden in de beschikbare bronnen nagenoeg geen gegevens gevonden. Eenmalige hoge doseringen benomyl en carbendazim bleken geen neurotoxische effecten te veroorzaken in hennen. Alleen voor de stoffen formaline, maneb, mancozeb, thiabendazool, thiofanaat-methyl, zineb en 1,3-dichloorpropeen zijn neurotoxische effecten beschreven. Voor maneb, mancozeb, thiofanaat-methyl en zineb zijn deze effecten waargenomen in proefdieronderzoek bij hoge doseringen. Voor thiabendazool, formaldehyde en 1,3-dichloorpropeen zijn effecten op het zenuwstelsel bij de mens beschreven. Hierbij ging het eveneens om hoge blootstellingsniveau's. Voor geen van de genoemde stoffen wordt neurotoxiciteit als kritisch effect aangemerkt.

Opgemerkt dient te worden, dat deze gegevens betrekking hebben op de werkzame stof. De invloed van de verschillende formulering op de neurotoxiciteit is niet bekend.

Vooraf was reeds verondersteld dat neurotoxische gegevens slechts minimaal gerapporteerd zouden zijn. In het onderzoek zoals dat bij bollenkwekers is uitgevoerd en waarbij neurotoxische effecten zijn waargenomen, zijn methoden gebruikt die niet tot het normaal protocollair toxicologisch onderzoek behoren. In het subacuut toxiciteitsonderzoek (blootstelling of dosering gedurende 28 opeenvolgende dagen) kan bij een strikte naleving van het internationaal erkende protocol het neurotoxicologisch proefdier-onderzoek volgens de vigerende richtlijnen beperkt blijven tot het wegen van de hersenen. In het subchronisch (90 dagen) en chronisch onderzoek (6 maanden en langer) omvat het neurologisch onderzoek tenminste de histologie van de hersenen, het ruggemerg en de nervus ischiadicus. Functionele veranderingen in de zin van (geringe) verlaging van de zenuwgeleidingssnelheid of de refractaire periode, veranderingen in motorische vaardigheden, leren en geheugen of gedrag worden daarmee echter niet opgespoord. Onderzoek naar veranderingen in gedrag met gebruikmaking van gestandaardiseerde en geautomatiseerde opstellingen wordt nog steeds slechts sporadisch uitgevoerd. Het zijn deze effecten die bij bollenkwekers werden gemeten. Inmiddels is bij de OECD een richtlijn in ontwikkeling die het screenen op dit soort effecten mogelijk moet maken.



Tabel 4. Overzicht van de prioritair gegevens van de werkzame stoffen.

| Naam                     | Huid-effecten<br>irr. <sup>1)</sup> | sens. <sup>2)</sup> | Zenuw-<br>stelsel <sup>3)</sup> | Laagste NAEL<br>(in mg/kg/d<br>tenzij an-<br>ders vermeld) | Kritisch<br>Effect | Maximaal toelaat-<br>bare interne<br>dosis per<br>dag in mg | Huid-<br>opname <sup>4)</sup> | Opmerkingen <sup>5)</sup>                     |
|--------------------------|-------------------------------------|---------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------|
| 1) benomyl               | +                                   | +                   | -                               | 2,5                                                        | foetotoxisch       | 9,6                                                         | -                             | NAEL foetotoxiciteit?/mutageen?               |
| 2) captan                | ?                                   | ?                   | g.g.                            | 12,5                                                       | carcinoogeen       | 50*                                                         | ?                             | genotoxisch                                   |
| 3) carbendazim           | +                                   | -                   | -                               | 2,5                                                        | foetotoxisch       | 6,3                                                         | ?                             | NAEL foetotoxiciteit?/mutageen?               |
| 4) etridiazool           | +                                   | +                   | g.g.                            | ?                                                          | carcinoogeen       | ?                                                           | ?                             | mutageen?                                     |
| 5) fluazinam             | -                                   | +                   | g.g.                            | 0,5                                                        | lever              | 2,9                                                         | -                             |                                               |
| 6) formaline             | +++                                 | +                   | +                               | 1,5 mg/m <sup>3</sup> *                                    | irritatie          | 15*                                                         | +                             |                                               |
| 7) furalaxyl             | +                                   | -                   | g.g.                            | 1,25                                                       | ?                  | 0,9                                                         | ?                             |                                               |
| 8) iprodion              | -                                   | -                   | g.g.                            | 15                                                         | bloed              | 105                                                         | ?                             |                                               |
| 9) mancozeb              | ?                                   | -                   | +                               | 6,3                                                        | milt               | 4,5                                                         | ?                             | reprotoxisch?                                 |
| 10) maneb                | +++                                 | ?                   | +                               | 12,5                                                       | lever              | 87,5                                                        | ?                             | carcinoogeen?/mutageen?/reproto-<br>xiciteit? |
| 11) prochloraz           | ++                                  | ?                   | g.g.                            | 0,75                                                       | lever              | 5,3                                                         | ?                             | reprotoxiciteit?                              |
| 12) procymidon           | +/-                                 | -                   | g.g.                            | 4                                                          | reprotoxisch       | 28                                                          | ?                             |                                               |
| 13) propamocarb          | -                                   | -                   | g.g.                            | 12                                                         | reprotoxisch       | 84                                                          | ?                             |                                               |
| 14) thiabendazool        | ?                                   | -                   | +                               | 10                                                         | diverse organen    | 7                                                           | ?                             | foetotoxiciteit?                              |
| 15) thiofanaat-methyl    | ++                                  | -                   | +                               | 2,5                                                        | foetotoxisch       | 11,2                                                        | ?                             | NAEL foetotoxiciteit?/mutageen                |
| 16) tolylfluamide        | -                                   | +                   | g.g.                            | 15                                                         | lever/nier         | 105                                                         | ?                             | mutageniteit?                                 |
| 17) vinclozolin          | ++                                  | ?                   | g.g.                            | 7                                                          | nier/bijnier       | 4,9                                                         | ?                             | embryotoxiciteit?                             |
| 18) zineb                | ++                                  | ?                   | +                               | 30                                                         | schilddklier       | 210                                                         | ?                             | mutageen?/reprotoxiciteit                     |
| 19) 1,3-dichloorpropeen  | +++                                 | +                   | +                               | 23 mg/m <sup>3</sup>                                       | irritatie          | 50*                                                         | ?                             | niet-genotoxisch carcinoogeen                 |
| 20) metam-natrium        | +++                                 | ?                   | g.g.                            | 4,5                                                        | reprotoxisch       | 3                                                           | ?                             |                                               |
| 21) methylisothiocyanaat | +++                                 | +                   | g.g.                            | 3                                                          | reprotoxisch       | 2,1                                                         | ?                             |                                               |

\* = niet irriterend; + = zwak; ++ = matig; +++ = sterk; ? = geen gegevens

1) = niet irriterend; ++ = zwak; +++ = matig; ++++ = sterk; ? = geen gegevens

2) - = niet sensibiliserend; + = sensibiliserend; ? = geen gegevens

3) + = neurotoxische effecten beschreven; - = neurotoxiciteit getest, negatief resultaat; g.g. = geen gegevens over neurotoxische effecten beschikbaar

4) - = geringe huidopname; + = wordt goed door de huid opgenomen; ? = huidopname onbekend

5) ? = effect moet nader geëvalueerd worden

6) = berekend op basis van huidige grenswaarden voor de lucht op de werkplek

## 6.2 Huideffecten

Als vervolg op het bollenonderzoek heeft het Ministerie van SZW een literatuuronderzoek laten uitvoeren naar huidaandoeningen in de bloembollensector<sup>6</sup>. Met betrekking tot de in het voorliggende rapport genoemde stoffen blijkt uit dit literatuuronderzoek, dat voor een aantal van deze stoffen huideffecten bij de mens zijn waargenomen, zie Tabel 5.

Tabel 5 Bij de mens waargenomen huideffecten van bol- en grondontsmettingsmiddelen

| Middel               | Huideffecten, waargenomen bij mensen                                                                                       |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Benomyl              | contactsensibilisatie bij patiënten<br>foto-allergisch contacteczeem                                                       |
| Captan               | huidirriterend<br>urticaria<br>contactallergie                                                                             |
| 1,3-Dichloorpropeen  | sterk irriterend voor huid en slijmvliezen<br>kan blaren veroorzaken<br>contactallergie<br>matig tot sterk sensibiliserend |
| Formaline            | huidirriterend<br>sensibiliserend                                                                                          |
| Maneb                | sensibiliserend                                                                                                            |
| Metam-natrium        | huidirriterend<br>allergisch contacteczeem                                                                                 |
| Methylisothiocyanaat | huidirriterend<br>sensibiliserend                                                                                          |
| Zineb                | huidirriterend<br>allergisch contacteczeem                                                                                 |

Van de andere werkzame stoffen voor grond- en bolontsmetting worden in het literatuuronderzoek door Bruynzeel geen effecten gemeld. Hierbij dient te worden opgemerkt, dat dit onderzoek zich heeft beperkt tot humane gegevens.

<sup>6</sup> D.P.Bruynzeel, 1991. Huidaandoeningen in de bloembollensector, DGA/SZW, S-reeks, S-126-2

Het aanvullende ACCA-TNO literatuuronderzoek, waarbij ook dierexperimentele gegevens gebruikt zijn, levert nagenoeg identieke gegevens (zie Tabel 4)

Relatief veel bestrijdingsmiddelen hebben een irriterende werking en sommige een sensibiliserende. Met name de laatste eigenschap verdient aandacht: immers personen die eenmaal zijn gesensibiliseerd, kunnen deze middelen vrijwel niet meer toepassen of met deze middelen behandelde bollen verwerken zonder opnieuw allergische reacties te ondervinden (rood worden van de huid, jeuk, eczeem).

Voor irritatie en sensibilisatie is de lokale concentratie van belang. Echter, niet vergeten mag worden, dat ook de formulering een rol kan spelen. Thiabendazool bijvoorbeeld is wel irriterend in de formulering Lirotect extra 300 SL, maar niet in de formulering Arbotect 20 S. Daarnaast spelen ook individuele factoren een rol, zodat niet louter op blootstellingsniveaus het risico op irritatie of sensibilisatie kan worden afgeleid.

Een aspect waaraan in het literatuuronderzoek door Bruynzeel eveneens aandacht werd besteed, betreft irritatie en sensibilisatie van de bolgewassen zelf. Gewassen die huidreacties kunnen veroorzaken, zijn o.a. narcis, hyacinth en tulp. Dit werkt complicerend bij het stellen van een diagnose. Hoe vaak huidirritatie en sensibilisatie onder de beroepsbevolking voorkomt, is (nog) niet bekend. Door TNO en de Erasmus Universiteit Rotterdam is een onderzoek uitgevoerd in de agrarische sector sierteelt met het oogmerk vast te stellen welke huideffecten optreden en bij hoeveel werknemers. Hierbij worden de agrariërs vergeleken met een beroepsgroep, die niet beroepsmatig met bestrijdingsmiddelen in aanraking komt en die dient als controle. Opmerkelijk is, dat bij zowel de agrariërs als bij de controlegroep, die overigens eveneens handmatige arbeid verrichtten, hoge percentages huidklachten voorkomen: 25-35%. Het was met dit vragenlijstonderzoek niet mogelijk een verband te leggen tussen huidklachten en blootstelling aan bestrijdingsmiddelen.

### 6.3 Overige effecten

Idealiter zouden van bestrijdingsmiddelen zoveel toxicologische gegevens aanwezig moeten zijn, dat op basis daarvan blootstellingsniveaus kunnen worden afgeleid die, indien deze een arbeidsleven lang niet worden overschreden, geen aanleiding geven tot nadelige gezondheidseffecten. Door de Commissie Toelating Bestrijdingsmiddelen wordt tegenwoordig het in Bijlage 5 genoemde toxiciteitsonderzoek gehanteerd als minimumpakket. Tijdens de behandeling van de toelatingsaanvraag kan rapportage van aanvullend onderzoek als voorwaarde voor de beoordeling van toelaatbaarheid worden gesteld.

Daar in het kader van de opdracht geen uitputtende inventarisatie van alle mogelijk beschikbare gegevens is uitgevoerd, moet met betrekking tot de aard van de effecten op basis waarvan een no-effect-level is vastgesteld, alsmede de no-effect-level zelf, een voorbehoud worden gemaakt.

Van acht werkzame stoffen, benomyl, carbendazim, etridiazool, mancozeb, maneb, thiofanaat-methyl, tolylfluamide en zineb kan op basis van deze inventarisatie geen volledig oordeel gevormd worden inzake mutagene/carcinogene eigenschappen. Nadere evaluatie van deze effecten valt buiten de scope van dit onderzoek, maar wordt wel noodzakelijk geacht. Met betrekking tot captan kan worden opgemerkt, dat in het verleden door de overheid een zogeheten Maximale Aanvaarde Concentratie op de werkplek, of kortweg MAC-waarde, is vastgesteld. De stof veroorzaakt echter carcinogene effecten in muizen en mogelijk ook in ratten, en is mutageen in verschillende in vitro en in vivo testsystemen. Dit geeft alle aanleiding de huidige MAC-waarde opnieuw te evalueren.

Benomyl, carbendazim, mancozeb, maneb, prochloraz, thiabendazool, thiofanaat-methyl, vinclozolin en zineb zijn onderzocht in reproductie-onderzoek. De resultaten zijn echter niet eenduidig, zodat binnen het kader van deze opdracht geen definitief oordeel gegeven kan worden ten aanzien van deze effecten. Ook dit effect verdient op zo kort mogelijke termijn opheldering.

Voor drie middelen, furalaxyl, metam-natrium en methylisothiocyanaat, ontbreekt chronisch toxiciteits/carcinogeniteitsonderzoek. Volgens de nu geldende richtlijnen is dit onderzoek alleen vereist, ofwel indien de stof op grond van mutageniteitsonderzoek en overige toxiciteitsgegevens als mutageen beschouwd moet worden en dus aanleiding geeft tot het veronderstellen van carcinogene effecten, danwel indien de chemische structuur of literatuuronderzoek aanleiding geven om carcinogeniteit te veronderstellen. De gegevens van furalaxyl en metam-natrium geven geen aanleiding tot het uitvoeren van chronisch onderzoek. Van methylisothiocyanaat ontbreken mutageniteitsgegevens, zodat de noodzaak tot het voeren van chronisch onderzoek niet vastgesteld kan worden.

Furalaxyl bleek niet teratogeen. Een twee-generatie reproductie onderzoek met deze stof ontbreekt. Van zeven middelen, benomyl, carbendazim, procymidon, propamocarb, thiofanaat-methyl, metam-natrium en methylisothiocyanaat, is de op basis van de voorliggende gegevens afgeleide no-effect-level gebaseerd op reprotoxische/teratogene effecten. Daar de maatschappelijke beoordeling van deze effecten in de achterliggende jaren een duidelijke ontwikkeling heeft doorgemaakt en ook ten aanzien van het wetenschappelijk onderzoek nadere richtlijnen dienaangaande zijn vastgesteld, lijkt er alle reden aanwezig deze stoffen aan een nadere evaluatie te onderwerpen. In het kader van dit onderzoek is immers slechts een globale screening gemaakt.

## 7. RISICO-SCHATTING ('RISK ASSESSMENT')

### 7.1 Bolontsmettingsmiddelen

Om voor de groep van in paragraaf 5.1 genoemde, zeven meest gebruikte bolontsmettingsmiddelen tot een risico-schatting ('risk assessment') te komen zijn van belang:

- de NAEL uit toxiciteitsstudies;
- de mogelijkheid van huidresorptie en van opname via de ademhalingswegen;
- de aard van de effecten.

Voor een schatting van het gezondheidsrisico bij beroepsmatige blootstelling dienen deze gegevens vergeleken te worden met de (geschatte) blootstelling in de praktijk. Met nadruk wordt erop gewezen, dat in het kader van deze opdracht, afgezien van de effecten op de huid en het zenuwstelsel, de overige effecten niet uitputtend geëvalueerd zijn. De risico-schatting dient dan ook als voorlopig beschouwd te worden.

In Tabel 6A is per blootstellingsroute weergegeven, in welke mate de in de praktijk geschatte blootstelling zich verhoudt tot de voorlopig maximaal toelaatbare opname per dag.

Tabel 6A Relatie tussen voorlopige maximaal toelaatbare dosis voor de werker (mg/dag) en geschatte blootstelling voor de meest gebruikte formuleringen bij bolontsmetting

| Werkzame stof           | Max.toelaatbare opname werker in mg/dag (A) | Geschatte externe blootstelling (mg/dag) dermaal inhalatoir |        | Overschrijdingsfactor dermaal <sup>1</sup> inhalatoir |        | Huid-resorptie <sup>2</sup> | Aard effect                           |
|-------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------|-------------------------------------------------------|--------|-----------------------------|---------------------------------------|
|                         |                                             | (B1)                                                        | (B2)   | (B1/A)                                                | (B2/A) |                             |                                       |
| benomyl                 | 9,6                                         | 410                                                         | 6      | 0,42                                                  | 0,63   | -                           | levertoxisch; foetotoxisch; mutageen? |
| captan, vast            | 50 <sup>3</sup>                             | 1263                                                        | 6      | 2,5                                                   | 0,12   | ?                           | carcinogeen; genotoxisch              |
| captan, vlb.            | 50 <sup>3</sup>                             | 1226                                                        | < 0,01 | 2,4                                                   | < 0,01 | ?                           | carcinogeen; genotoxisch              |
| carbendazim, vast       | 6,3                                         | 278                                                         | 4      | 4,4                                                   | 0,63   | ?                           | levertoxisch; foetotoxisch; mutageen? |
| carbendazim, vlb.       | 6,3                                         | 153                                                         | < 0,01 | 2,4                                                   | < 0,01 | ?                           | levertoxisch; foetotoxisch; mutageen? |
| formaline               | 15 <sup>3</sup>                             | 301                                                         | ?      | 2,0                                                   | ?      | +                           | irritatie                             |
| prochloraz              | 5,3                                         | 138                                                         | < 0,01 | 2,6                                                   | < 0,01 | ?                           | levertoxisch; reproductie-toxisch?    |
| procymidon, vast        | 28                                          | 285                                                         | 4      | 1,0                                                   | 0,14   | ?                           | reproductietoxisch                    |
| procymidon, vlb.        | 28                                          | 190                                                         | < 0,01 | 0,7                                                   | < 0,01 | ?                           | reproductietoxisch                    |
| thiofanaat-methyl, vast | 11,2                                        | 553                                                         | 5      | 4,9                                                   | 0,45   | ?                           | levertoxisch; foetotoxisch; mutageen  |
| thiofanaat-methyl vlb.  | 11,2                                        | 523                                                         | < 0,01 | 4,6                                                   | < 0,01 | ?                           | levertoxisch; foetotoxisch; mutageen  |

<sup>1</sup> uitgaande van 10% dermale resorptie; voor benomyl wordt uitgegaan van 1% dermale resorptie, omdat van deze stof bekend is dat de huidresorptie laag is.

<sup>2</sup> ? geen gegevens om de huidresorptie te schatten; - wordt waarschijnlijk niet door de huid opgenomen; + wordt goed door de huid opgenomen

<sup>3</sup> berekend, uitgaande van de MAC-waarde en een ademminuutvolume bij lichte/matige fysieke belasting van 10 m<sup>3</sup>/dag

Bij geen van de bovengenoemde stoffen wordt de voorlopige maximaal toelaatbare opname overschreden door blootstelling via de ademhalingswegen.

Voor benomyl en procymidon (vast en vloeibare formulering) wordt de voorlopige maximaal toelaatbaar opname per dag door de huid niet overschreden. Benomyl wordt slecht door de huid opgenomen. Daarom wordt uitgegaan van 1% huidresoptie. Voor de totale belasting dient echter de blootstelling via de inhalatoire route en de huid te worden gesommeerd. Het optreden van gezondheidsrisico's bij de toepasser van benomyl en procymidon (vaste formulering) kan derhalve niet geheel worden uitgesloten op basis van de beschikbare gegevens. Gezondheidsrisico's bij toepassen van procymidon in vloeibare formuleringen worden gering geacht.

Voor alle overige in Tabel 6A genoemde stoffen wordt de toelaatbare opname via de huid overschreden als uitgegaan wordt van 10% opname via de huid. Deze aanname kan beschouwd worden als een 'reasonable worst case' benadering. De realiteit ervan dient echter nader onderzocht te worden. Nadelige gezondheidseffecten als gevolg van blootstelling via de huid kunnen niet op voorhand uitgesloten worden.

Op basis van de gegevens in Tabel 6A zou alleen formaline geen prioritaire nadere beoordeling behoeven. Indien bij het ontsmetten irritatie van de huid en prikkeling van de ogen en ademhalingswegen wordt voorkomen, is het gezondheidsrisico nihil. De huidige MAC-waarde bedraagt  $1,5 \text{ mg/m}^3$ . De door de WGD afgeleide norm van  $1,2 \text{ mg/m}^3$  (STEL-waarde, 15-minuten TGG) wordt als adequaat beschouwd.

Gezien de toelaatbare opname, de aard van de te verwachten effecten, het feit dat geen definitief oordeel gegeven kan worden ten aanzien van de mutageniteit, carcinogeniteit en reproductie-effecten, en het feit dat voldoende inzicht in de huidpenetratie ontbreekt, is een nader oordeel over de overige stoffen gewenst.

In Tabel 6B is per blootstellingsroute weergegeven, in welke mate de in de praktijk geschatte blootstelling zich verhoudt tot de voorlopig maximaal toelaatbare opname per dag.

Tabel 6B Relatie tussen toelaatbare opname en geschatte opname voor de meest gebruikte formuleringen bij grondontsmetting

| Werkzame stof        | Toelaatbare opname in mg/dag (A) | Geschatte externe blootstelling (mg/dag) dermaal inhalatoir |        | Overschrijdingsfactor dermaal <sup>1</sup> inhalatoir (B1/A) (B2/A) |        | Huid-resorptie <sup>2</sup> | Aard effect               |
|----------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------------------------------|--------|-----------------------------|---------------------------|
|                      |                                  | (B1)                                                        | (B2)   |                                                                     |        |                             |                           |
| 1,3-dichloorpropeen  | 50 <sup>3</sup>                  | 300                                                         | 87,5   | 0,6                                                                 | 1,8    | ?                           | irritatie; carcinogeen    |
| etridiazool          | ?                                | 3                                                           | <<10   | ?                                                                   | ?      | ?                           | carcinogeen; genotoxisch? |
| metam-natrium        | 3                                | < 150                                                       | < 87,5 | < 5                                                                 | < 29,2 | ?                           | reproductietoxisch        |
| methylisothiocyanaat | 2,1                              | 100                                                         | 87,5   | 4,7                                                                 | 41,7   | ?                           | reproductietoxisch        |

<sup>1</sup> uitgaande van 10% dermale resorptie

<sup>2</sup> ? geen gegevens om de huidresorptie te schatten

<sup>3</sup> berekend uitgaande van MAC-waarde (7 uur werken, ademminuutvolume 10 m<sup>3</sup>/uur)

Wat de grondontsmettingsmiddelen betreft, kan het volgende worden opgemerkt:

1,3-dichloorpropeen is een sterk irriterende stof, waarvoor is aangetoond, dat de huidige grenswaarde (5 mg/m<sup>3</sup>) regelmatig wordt overschreden.

Metam-natrium en methylisothiocyanaat zijn eveneens irriterende stoffen; methylisothiocyanaat is bovendien sensibiliserend. Gezien de zeer lage toelaatbaar geachte dagelijkse opname op basis van reproductie effecten dienen ook deze stoffen op de kortst mogelijke termijn nader geëvalueerd te worden en dienen eventueel nadere onderzoeken te worden uitgevoerd om een adequate risico-evaluatie mogelijk te maken. Meer inzicht is nodig in het metabolisme van metam-natrium, in het bijzonder ten aanzien van de snelheid van vorming van methylisothiocyanaat uit metam-natrium.

Voor etridiazool kan geen toelaatbare opname per dag worden vastgesteld, omdat de stof als mogelijk genotoxisch carcinogeen beschouwd moet worden. Nader onderzoek naar de mutageniteit moet worden uitgevoerd. Tevens is nader inzicht in de dampdruk van etridiazool gewenst.

Van 21 werkzame stoffen, die als bestrijdingsmiddel worden toegepast voor de bol- en grondontsmetting, is een inventarisatie uitgevoerd naar mogelijke gezondheidsrisico's, in het bijzonder ten aanzien van de huid en het zenuwstelsel. Met nadruk zij gesteld, dat voor andere dan deze effecten in eerste aanleg een niet-uitputtende inventarisatie is uitgevoerd.

### **Huideffecten**

#### **Conclusies:**

- Tenminste 14 werkzame stoffen kunnen een huidirriterende werking hebben. Zeven werkzame stoffen blijken een sensibiliserende werking te hebben; bij vijf van deze zeven stoffen gaat de sensibiliserende werking gepaard met irriterende werking. Dat in de praktijk ook daadwerkelijk huideffecten optreden als gevolg van blootstelling aan deze middelen, blijkt uit het feit, dat dit voor acht werkzame stoffen is beschreven.
- Huidafwijkingen komen in de land- en tuinbouw regelmatig voor. Hoe vaak en bij hoeveel bollentelers irritatie en sensibilisatie voorkomen als direct gevolg van blootstelling aan de werkzame stoffen, is niet bekend. Geen met name te noemen middelen zijn aan te wijzen. Complicerende factoren hierbij zijn, dat de formulering van invloed kan zijn, terwijl ook de bloembol- en bolbloemgewassen, alsmede de handmatige arbeid als zodanig, huidafwijkingen kunnen veroorzaken.

#### **Aanbevelingen:**

- Gelet op irreversibiliteit van sensibilisatie verdient nader onderzoek naar aard en optreden van sensibilisatie prioriteit.
- De frequentie van voorkomen van huidafwijkingen bij handmatige arbeid, zoals in de bloembol- en bolbloementeel, verdient meer aandacht, in verband met de belangrijke negatieve invloed op de kwaliteit van het werk. Hieraan kan ondermeer invulling worden gegeven door het invoeren van een huidbeschermingsprogramma, in het kader van bijvoorbeeld bedrijfsgezondheidszorg.

### **Neurotoxische effecten**

#### **Conclusies:**

- Slechts voor een enkele werkzame stof zijn gegevens gevonden met betrekking tot neurotoxische effecten. Dit was te verwachten, omdat het huidige protocollair toxicologisch onderzoek daarin niet voorziet. Voor zover neurotoxische effecten zijn gevonden, worden deze waargenomen bij blootstellingsniveaus hoger dan die, waarbij andere effecten reeds optreden.
- Bij het momenteel vereiste, protocollaire neurotoxische onderzoek blijken effecten te worden gezocht (en waargenomen), die als 'te grof' en niet-representatief kunnen worden gekarakteriseerd. De bij de mens ongewenst te achten neurotoxische effecten worden op deze wijze niet gedetecteerd.

#### **Aanbevelingen:**

- Het momenteel vereiste protocollaire neurotoxicologisch onderzoek dient te worden aangepast. Een eerste aanzet daartoe wordt thans ondermeer in OECD-verband onderzocht en opgesteld.
- Onderzoek naar de ontwikkeling van gevoelige neurotoxicologische testbatterijen voor het opsporen van effecten op het zenuwstelsel dient te worden uitgebouwd.



## **Overige effecten**

### **Conclusies:**

- Uit de inventarisatie van gegevens blijkt, dat het toxiciteitsprofiel, gelet op momenteel daaraan te stellen eisen, niet voor alle stoffen voldoende in kaart is gebracht. Van etridiazool en fluazinam is het volledige minimum pakket gegevens beschikbaar, maar deze stoffen zijn dan ook recent opnieuw geëvalueerd in het kader van de toelating. Voor etridiazool zijn echter nog onvoldoende gegevens bekend om de carcinogeniteit/mutageniteit te beoordelen. Van methylisothiocyanaat ontbreken gegevens ten aanzien van chronische toxiciteit en mutageniteit.
- Voor negen stoffen kan in het kader van deze opdracht geen definitief oordeel gevormd worden ten aanzien van de reproductie-toxiciteit. Voor acht stoffen zijn er nog onzekerheden met betrekking tot carcinogeniteit en/of mutageniteit.
- Voor captan is welliswaar een MAC-waarde vastgesteld. De gegevens geven echter aanleiding deze waarde te heroverwegen.

### **Aanbeveling:**

- Voor de meeste werkzame stoffen is een volledige evaluatie, gebruik makend van alle gegevens, eventueel aangevuld met gegevens uit nog uit te voeren onderzoek dringend gewenst. Dit geldt in het bijzonder voor die stoffen, waarvan de mutagene/carcinogene potentie op dit moment (nog) niet ondubbelzinnig kan worden vastgesteld. Eveneens geldt dit voor de stoffen waarvan de effecten op het embryo en de foetus nog onzeker zijn.

## **Blootstelling en opname van stoffen**

### **Conclusie:**

- Voor de meeste bestrijdingsmiddelen ontbreken huidpenetratiegegevens en zo ze aanwezig zijn op basis van dierexperimenteel onderzoek, wordt de extrapolatie bemoeilijkt doordat uiteenlopende testsystemen en species worden gebruikt. De enige op dit moment betrouwbare methode is biologische monitoring bij vrijwillig of beroepsmatig blootgestelden. In het bollenonderzoek is op deze wijze kwantitatief blootstelling aangetoond aan 1,3-dichloorpropeen en kwalitatief tevens aan captan en pirimicarb. Blootstelling aan zineb/maneb kon op deze wijze (nog) niet worden vastgesteld.

### **Aanbevelingen:**

- Van de stoffen, die frequent worden toegepast, dient de externe en interne belasting onder praktijkomstandigheden te worden bepaald.
- Er dient te worden gestreefd naar standaardisatie en harmonisatie van tests, gericht op opname van stoffen via de huid.

## **Tot slot**

Het zijn juist de verschillen tussen mens en dier, zoals bijvoorbeeld wederom is geconstateerd ten aanzien van effecten op het zenuwstelsel, die illustreren dat het bijzonder moeilijk is een waterdicht systeem van toelating voor bestrijdingsmiddelen te construeren. De uit deze situatie voortvloeiende onvermijdelijkheid van de 'praktijktoets', ingeval bestrijdingsmiddelen op goede gronden zijn toegelaten, impliceert daarom de noodzaak van adequate gezondheidskundige begeleiding en bewaking van alle werkers, die beroepsmatig worden blootgesteld aan bestrijdingsmiddelen.

## Bijlage 1

### TOEGELATEN MIDDELEN IN DE BLOEMBOLLEN- EN BOLBLOEMENTEELT <sup>7</sup>

|                          |                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Bolontsmetting:</b>   | benomyl<br>captan<br>carbendazim<br>etridiazool<br>formaline<br>furalaxyl<br>iprodion<br>mancozeb<br>maneb<br>prochloraz<br>procymidon<br>propamocarb<br>thiabendazool<br>thiofanaat-methyl<br>thiram<br>tolylfluanide<br>vinchlozolin<br>zineb |
| <b>Grondontsmetting:</b> | dichloorpropeen<br>dichloorpropeen/etridiazool<br>dichloorpropeen/methylisocyaan<br>metam-natrium                                                                                                                                               |
| <b>Grondbehandeling:</b> | aldicarb<br>carbofuran<br>chloorpyrifos<br>cyprofuram<br>dazomet<br>dichloran<br>ethoprofos<br>etridiazool<br>fenaminsulf<br>formaline<br>furalaxyl<br>lindaan<br>metalaxyl<br>oxamyl<br>procymidon<br>propamocarb<br>propoxur                  |

<sup>7</sup>

Opgave van het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid, juli 1991.

quintozeen  
temefos  
toclofos-methyl  
vinchlozolin

**Ruimteontsmetting:**

blauwzuur  
dichloorvos  
dichloran  
lindaan  
naftaline  
pirimicarb  
pirimifos-methyl  
sulfotep  
triazofos  
vinchlozolin

**Onkruidbestrijding:**

2,4-D  
amitrol  
bentazon  
chloorprofam  
chloridazon  
chloroxuron  
diquat  
DNOC  
fenmedifam  
fluazifop-p-butyl  
glucosinaat-ammonium  
glyfosaat  
lenacil  
linuron  
MCPA  
metamitron  
metoxuron  
paraquat  
propachloor  
sethoxydim  
simazin

**Gewasbescherming:**

acefaat  
aldicarb  
amitraz  
benomyl  
carbendazim  
chloorthalonil  
cypermethrin  
deltamethrin  
diazinon  
dichloorvos  
dicofol

dienochloor  
esfenvaleraat  
fenbutatinoxyde  
fentin acetaat  
fenpropathrin  
fenvaleraat  
ferbam  
folpet  
iprodion  
lindaan  
mancozeb  
maneb  
metiram  
minerale oliën  
omethoat  
oxydemeton-methyl  
parathion  
permethrin  
pirimicarb  
procymidon  
propoxur  
tetradifon  
thiabendazool  
thiofanaat-methyl  
thiram  
tolylfluanide  
triazofos  
vinchlozolin  
zineb

## Bijlage 2

### 1. BENOMYL

#### 1.1 *Resorptieschattingen*

Uit metabolismestudies met ratten blijkt, dat 70-80% van een per sonde toegediende dosis wordt geresorbeerd. Er kunnen geen schattingen gemaakt worden voor de dermale en inhalatoire resorptie, maar de dermale is vermoedelijk beperkt.

#### 1.2 *Effecten*

De acute orale en dermale toxiciteit van benomyl is gering. Het is in lichte mate irriterend voor ogen en huid; het is sensibiliserend.

De gegevens over neurotoxiciteit zijn zeer beperkt: een reeks van eenmalige (hoge) doseringen leidde niet tot neurotoxische effecten in hennen.

Semichronische en chronische toediening in het voer tot een concentratie van 2500 ppm ( $\approx 150$  mg/kg/d) resulteerden niet in veranderingen in een groot aantal parameters, waaronder het gedrag, bij ratten. Bij honden werden bij deze concentratie ( $\approx 62,5$  mg/kg/d) effecten waargenomen op o.a. leverfunctieparameters.

Aan de hand van de resultaten van een carcinogeniteitsstudie met muizen werd geconcludeerd, dat benomyl hepatocarcinogeen is. Nadere analyse, waarbij ook studies met ratten en studies met carbendazim (een metabool product van benomyl) betrokken werden, leerde echter, dat dit beschouwd moet worden als een species-specifiek effect. Het is niet mogelijk gebleken een uitspraak te doen over de mutageniteit/genotoxiciteit als gevolg van een aanzienlijke hoeveelheid positieve, negatieve en tegenstrijdige resultaten.

Benomyl was foetotoxisch en teratogeen (bij hogere orale, per sonde toegediende doseringen). Bij ratten was het optreden van effecten afhankelijk van de wijze van toediening. Na toediening in het voer traden geen teratogene effecten op; foetotoxiciteit werd geconstateerd bij hoge doseringen gepaard gaand met maternale toxiciteit. Intubatie leidde tot foetotoxiciteit (o.a. afgenomen gewicht van testes, prostaat en zaadblaasjes) en teratogeniteit bij lagere doseringen. Bij mannelijk ratten werden effecten op de spermatogenese aangetoond. Teratogeniteitsstudies met konijnen konden niet geëvalueerd worden.

In een epidemiologisch onderzoek werd geen effect aangetoond op de vruchtbaarheid van 298 mogelijk blootgestelde mannelijke werkers (parameter: "birth rate"; geen blootstellingsniveaus; spermatogenese niet onderzocht). In een groep van 50 fabrieks- arbeiders werden geen effecten gevonden op een aantal bloedparameters (geen blootstellingsniveaus).

Er zijn geen gegevens over mogelijke neurotoxiciteit bij mensen gevonden.

#### 1.3 *No-adverse-effect-levels*

Uit semichronische studies kan een NAEL afgeleid worden van 150 mg/kg/d voor ratten en van 12,5 mg/kg/d voor honden.

T.a.v. reproductietoxiciteit bedraagt de NAEL voor effecten op de spermatogenese 200 mg/kg/d en voor effecten op postnatale ontwikkelingen 15,6 mg/kg/d. Wat betreft foetotoxiciteit is de NAEL 31,2 mg/kg/d voor ratten, terwijl voor de foetotoxiciteit bij muizen geen NAEL kon worden vastgesteld (doch  $< 50$  mg/kg).

#### 1.4 *Voorlopige norm*

Aangezien benomyl wordt omgezet in carbendazim, wordt het wenselijk geacht om bij de aanbeveling van een norm voor benomyl studies met carbendazim te betrekken.

Derhalve wordt uitgegaan van een "adverse-effect level" voor carbendazim van 18 mg/kg/d, hetgeen leidt tot een maximale toelaatbare dosis voor de werker van 9,6 mg/dag (zie carbendazim; gecorrigeerd voor verschil in molecuulgewicht).

Een voorbehoud moet worden gemaakt ten aanzien van de mutageniteit.

## 2. CAPTAN

### 2.1 *Resorptieschattingen*

Op basis van metabolisme studies met ratten kan aangenomen worden, dat captan na een orale dosis goed geresorbeerd wordt.

Aan de hand van de voorliggende gegevens kunnen geen inhalatoire of dermale resorptieschattingen gemaakt worden.

### 2.2 *Effecten*

De acute orale, dermale en inhalatoire toxiciteit van captan is gering. Het is irriterend voor de ogen en mogelijk ook voor de huid. Er zijn geen gegevens betreffende sensibilisatie.

Er zijn geen studies bekend waaruit conclusies kunnen worden getrokken over de algemene toxiciteit van captan na subacute of semichronische blootstelling.

Chronische toediening bij de rat resulteerde in een afname van het lichaamsgewicht en in hepatocellulaire hypertrofie. De resultaten aangaande de carcinogeniteit bij ratten zijn niet eenduidig. Captan is wel carcinogeen bij muizen (duodenum), maar vermoedelijk alleen bij hoge doses.

Captan is mutageen in in-vitro testsystemen en dient ook in-vivo als mutageen te worden beschouwd.

Captan is niet teratogeen, maar heeft wel foetotoxische effecten.

Bij vrouwelijke werkers en vrouwen van mannelijke werkers is t.o.v. de algemene bevolking een verhoogd risico gevonden op abortus, doodgeborenen, congenitale afwijkingen en prematuren. De werkers waren gedurende tenminste 6 maanden blootgesteld aan een twintigtal stoffen, waarvan captan de meest gebruikte was.

Er zijn geen gegevens over mogelijke neurotoxiciteit bij mensen of proefdieren gevonden.

### 2.3 *No-adverse-effect-levels*

Uit de chronische dierproeven valt voor de rat een NAEL van 25 mg/kg/d af te leiden. In een orale carcinogeniteitsstudie met muizen was 114 mg/kg een NAEL.

Wat betreft de reproductietoxiciteit bedraagt de NAEL voor ratten 12,5 mg/kg/d.

### 2.4 *Voorlopige norm*

In Nederland geldt echter momenteel een MAC-waarde (tijd gewogen gemiddelde voor een werkdag van 8 uur) van 5 mg/m<sup>3</sup>. Uitgaande van deze waarde kan een maximaal toelaatbare dosis voor de werker van 50 mg per dag berekend worden (ademminuutvolume 10 m<sup>3</sup>/dag).

Er wordt opgemerkt, dat captan als genotoxisch carcinogeen beschouwd moet worden, vermoedelijk met een zwakke genotoxische potentie. Dit geeft alle aanleiding de huidige MAC-waarde opnieuw te evalueren.

### 3. CARBENDAZIM

#### 3.1 *Resorptieschattingen*

Uit metabolismestudies blijkt, dat 80-85% van een oraal toegediende dosis carbendazim wordt geresorbeerd.

Aan de hand van de voorliggende gegevens kunnen geen inhalatoire of dermale resorptieschattingen gemaakt worden.

#### 3.2 *Effecten*

De acute orale en dermale toxiciteit van carbendazim is gering. Technisch carbendazim is niet irriterend voor de ogen. De 75% "wetable powder" formulering is mild tot matig irriterend voor de ogen en mild irriterend voor de huid, maar niet sensibiliserend.

Er zijn beperkte neurotoxiciteitsgegevens: eenmalige orale doses aan kippen hadden geen neurotoxische effecten tot gevolg.

In een subacute studie waarin carbendazim per maagsonde werd toegediend aan ratten, zijn effecten gevonden op de testes en de spermatogenese.

Semichronische toediening in het voer aan ratten resulteerde (o.a.) niet in effecten op de testes of op het gedrag; slechts het relatieve levergewicht van vrouwtjesratten was verlaagd. Bij honden werden effecten gevonden op o.a. de eetlust, lichaamsgewicht en de lever in een 90 d studie en met name op de lever in een 2 j studie.

Na chronische blootstelling via het voer werden in ratten geen carcinogene effecten geconstateerd. Wel werden veranderingen aangetoond in het relatieve levergewicht, in de milt en het beenmerg, en in een aantal bloedparameters. De hepatocarcinomen bij muizen werden beschouwd als niet relevant, want species specifiek.

Vanwege de aantallen positieve, negatieve en tegenstrijdige resultaten kan de mutageniteit/genotoxiciteit niet beoordeeld worden.

In multigeneratie reproductietoxiciteitsstudies waarbij carbendazim in het voer werd toegediend aan ratten, zijn geen nadelige effecten waargenomen. In speciaal daartoe opgezette studies (toedieningen in het voer) werden zowel bij ratten als konijnen geen teratogene effecten gevonden. Enige vorm van foetotoxiciteit ("misshaped and supernumery bones"; "delayed/absent ossification of cervical vertebral bodies"; "incomplete ossification of sternebra and skull bones") was wel aanwezig.

#### 3.3 *No-adverse-effect-levels*

In een subacute (2 w) studie kon geen NAEL worden vastgesteld aan gezien de laagste, per sonde toegediende dosis nog effecten veroorzaakte op de testes en de spermatogenese.

Semichronische, 90 d studies leidden tot een NAEL van 30 mg/kg/d voor ratten en van 7,5 mg/kg/d voor honden.

Toediening in het voer gedurende 2 j resulteert in een NAEL van 30 mg/kg/d en van 2,5 mg/kg/d voor honden.

T.a.v. multigeneratiestudies (toediening via het voer) is een NAEL vastgesteld van 120 mg/kg/d voor ratten. T.a.v. teratogeniteit bedraagt de NAEL 6000 voor zowel ratten ( $\approx 360$  mg/kg/d) als konijnen ( $\approx 180$  mg/kg/d). Voor foetotoxiciteit is er wat betreft konijnen geen NAEL vast te stellen, aangezien de laagste dosis van 18 mg/kg/d nog effecten veroorzaakt; voor ratten is deze 120 mg/kg/d.



### 3.4 *Voorlopige norm*

Aangezien benomyl en thiofanaat-methyl worden omgezet in carbendazim, wordt het wenselijk geacht bij het aanbevelen van een norm voor carbendazim studies met deze werkzame stoffen te betrekken. De beschikbare studies met benomyl en thiofanaat-methyl openbaren echter geen kritischer resultaten dan met carbendazim zijn gevonden.

Er wordt uitgegaan van de reproductiestudie met carbendazim met konijnen. In deze studie werden bij een dagelijkse dosis van 18 mg/kg nog foetotoxische effecten gevonden. Dit komt neer op een maximaal toelaatbare dosis voor de werker van 6,3 mg/dag bij gebruik van een veiligheidsfactor 200. Hiermee wordt een voldoende veiligheidsmarge ingebouwd voor de lage NAEL in de semichronische studie bij honden.

Een voorbehoud moet worden gemaakt ten aanzien van de mutageniteit.

## 4. ETRIDIAZOOOL

### 4.1 *Resorptieschattingen*

Uit metabolismestudies blijkt, dat minstens 90% van een oraal toegediende dosis etridiazool wordt geresorbeerd.

Aan de hand van de voorliggende gegevens kunnen geen inhalatoire of dermale resorptieschattingen gemaakt worden.

### 4.2 *Effecten*

Op basis van acute toxiciteitstesten is etridiazool te beschouwen als schadelijk na orale en dermale toediening en als weinig toxisch na inhalatoire toediening. Het is niet irriterend voor de ogen. Er zijn geen gegevens over huidirritatie en sensibilisatie.

In een semichronische studie met honden werden effecten op lever en nieren geconstateerd. In een chronische toxiciteits/carcinogeniteitsproef met mannetjes- en vrouwtjesratten veroorzaakte etridiazool een verhoogde incidentie van schildkliertumoren bij de mannetjes (minimal-adverse-effect-level 5 mg/kg/dag). De mutageniteit/genotoxiciteit is onvoldoende onderzocht.

Etridiazool is niet teratogeen of embryotoxisch in ratten. Bij konijnen werden bij matернаal-toxische doses foetotoxische en teratogene effecten gevonden.

Er zijn geen gegevens over mogelijke neurotoxiciteit bij mensen of proefdieren gevonden.

### 4.3 *No-adverse-effect-levels*

In de semichronische studie met honden is een NAEL vastgesteld van 0,25 mg/kd/d.

In het chronische toxiciteits/carcinogeniteitsonderzoek met ratten kon geen NAEL worden vastgesteld.

### 4.4 *Voorlopige norm*

In het kader van de beoordeling van bestrijdingsmiddelen is door DGA aan het Adviescentrum Arbeidstoxicologie TNO gevraagd een risicobeoordeling te maken voor etridiazool. Geconcludeerd wordt, dat geen NAEL kan worden afgeleid die als basis kan dienen voor een advieswaarde t.b.v. de werker (ACCA, 20 januari 1992)

## 5. FLUAZINAM

### 5.1 *Resorptieschattingen*

Uit metabolismestudies bij de rat wordt geconcludeerd, dat de fractie van de orale dosis die in het lichaam wordt opgenomen minstens 40% bedraagt.

De penetratiesnelheid door humane (abdomen) epidermismembranen in vitro was maximaal  $0,014 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{u}$  voor fluazinam en maximaal  $0,019 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{u}$  voor een formulering die 500 g a.i. per liter bevat. Onder occlusie was de penetratie, afhankelijk van de concentratie van de a.i., 4-16 maal hoger.

Er zijn geen gegevens gevonden die een inhalatoire resorptieschatting mogelijk maken.

### 5.2 *Effecten*

Fluazinam heeft een lage acute orale en dermale toxiciteit. Het is niet irriterend voor de huid, maar wel voor de ogen. Het is zwak sensibiliserend, terwijl twee formuleringen duidelijk sensibiliserend waren.

Subacute blootstelling via het voer leidt tot o.a. verminderde voedselconsumptie bij vrouwtjes en een verhoogd relatief levergewicht bij mannetjesratten. Bij dermale blootstellingen werden dezelfde effecten gevonden, hoewel lokale, irritatieve effecten overheersten.

Semichronische (90 d) toediening in het voer aan ratten en honden resulteerde in dezelfde effecten: verminderde voedselopname en leverafwijkingen.

In een chronische ratstudie werd geen verhoogde tumorincidentie gevonden. De effecten waren dezelfde als na semichronische toediening.

Er zijn geen aanwijzingen voor een mutagene/genotoxische werking.

Fluazinam veroorzaakt geen teratogene effecten in ratten of konijnen, maar wel groeivertraging van de foetus in een 2-generatiereproductieproef met ratten.

Er zijn geen gegevens over mogelijke neurotoxiciteit bij mensen of proefdieren gevonden.

### 5.3 *No-adverse-effect-levels*

De orale subacute NAEL is 1 mg/kg/d voor ratten en 5 mg/kg/d voor honden. De dermale subacute NAEL voor ratten is 10 mg/kg/d.

De orale semichronische NAEL is 0,5 mg/kg/d voor ratten en 1,0 mg/kg/d voor honden.

De orale chronische NAEL voor ratten bedraagt 0,5 mg/kg/d.

T.a.v. reproductiestoornissen is in een orale twee-generatiestudie een NAEL van 5 mg/kg/d gerapporteerd voor ratten. Uit teratogeniteitsstudies zijn een NAEL van 10 mg/kg/d voor ratten en een NAEL van 4 mg/kg/d voor konijnen afgeleid.

### 5.4 *Voorlopige norm*

In het kader van de beoordeling van bestrijdingsmiddelen is door DGA aan het Adviescentrum Arbeidstoxicologie TNO gevraagd een risicobeoordeling te maken voor fluazinam. Op basis van bovenstaande gegevens is uitgegaan van een NAEL van 0,5 mg/kg/d, gebaseerd op zowel chronisch toxiciteits/carcinogeniteits- als reproductie/teratogeniteitsonderzoek.

Op basis van deze NAEL is een voor de werker maximaal toelaatbare dosis van 2,9 mg/d geadviseerd (ACCA, 4 april 1991).

## 6. FORMALDEHYDE

### 6.1 *Resorptieschattingen*

In inhalatiestudies met proefdieren bedroeg de retentie vrijwel 100%.

De penetratiesnelheid door humane huid in vitro was afhankelijk van de concentratie van de formaline oplossing  $319 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{u}$  ("geconcentreerd") of  $17 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{u}$  (10%).

### 6.2 *Effecten*

Op basis van acute toxiciteitstesten is formaldehyde te beschouwen als toxisch tot zeer toxisch bij inhalatoire, als toxisch bij dermale en als schadelijk bij orale blootstelling.

Formaldehyde is licht tot matig irriterend voor de ogen en ernstig irriterend voor de huid; het is sensibiliserend, allergeen en veroorzaakt contact dermatitis.

In chronische inhalatiestudies zijn bij verschillende species effecten op het neusslijmvlies en verhoogde incidenties van carcinomen in de neusholte vastgesteld. Het is zwak mutageen in in-vitro, maar niet in in-vivo testsystemen.

Er zijn geen aanwijzingen, dat formaldehyde niet teratogeen is; bij hoge doseringen is het wel foetotoxisch.

Er is geen epidemiologische bewijs, dat blootstelling aan formaldehyde leidt tot sterfte t.g.v. neuskanker. Bij diverse onderzoekspopulaties is een verhoogde incidentie van andere vormen van kanker gevonden, maar de oorzakelijke rol van formaldehyde kon niet worden vastgesteld. Hetzelfde geldt voor onderzoeken waarbij o.a. gedragsveranderingen zijn gevonden bij zowel werkers als niet-werkers.

Na intoxicatie worden o.a. klinische verschijnselen waargenomen die wijzen op effecten op het zenuwstelsel.

### 6.3 *No-adverse-effect-levels*

In semichronische studies met ratten, hamsters en apen is een NAEL vastgesteld van 1 ppm ( $1,3 \text{ mg}/\text{m}^3$ ). Voor chronische proeven kan ook 1 ppm ( $1,3 \text{ mg}/\text{m}^3$ ) als NAEL worden beschouwd.

Bij de mens kan mogelijk nog irritatie optreden bij concentraties lager dan 1 ppm ( $1,3 \text{ mg}/\text{m}^3$ ).

### 6.4 *Voorlopige norm*

In Nederland geldt momenteel een MAC-waarde (tijd gewogen gemiddelde voor een werkdag van 8 uur) van 1 ppm ( $1,5 \text{ mg}/\text{m}^3$ ). Indien irritatie wordt voorkomen wordt de kans op neus/long tumoren verwaarloosbaar geacht.

Uitgaande van deze MAC-waarde kan een maximaal toelaatbare dosis voor de werker van 15 mg per dag berekend worden (ademminuutvolume  $10 \text{ m}^3/\text{dag}$ ).

## **7. FURALAXYL**

### **7.1 *Resorptieschattingen***

Er zijn geen gegevens gevonden die een resorptieschatting mogelijk maken.

### **7.2 *Effecten***

Op basis van acute toxiciteitstesten is furalaxyl te beschouwen als schadelijk bij orale blootstelling; de acute dermale toxiciteit is gering. Het is mild irriterend voor de ogen en de huid. Het is niet sensibiliserend.

Er zijn geen gegevens uit chronische dierproeven. Het is niet mutageen.

Furalaxyl veroorzaakt geen teratogene effecten in ratten en konijnen. Er zijn geen gegevens betreffende een twee-generatie reproductiestudie.

Er zijn geen gegevens over mogelijke neurotoxiciteit bij mensen of proefdieren gevonden.

### **7.3 *No-adverse-effect-levels***

Semichronische orale studies resulteerden in een NAEL van 94 mg/kg/d voor ratten en van 1,25 mg/kg/d voor honden.

Uit teratogeniteitsstudies zijn een NAEL van 150 mg/kg/d (hoogst geteste dosis) voor ratten en een NAEL van 60 mg/kg/d (hoogst geteste dosis) voor konijnen afgeleid.

### **7.4 *Voorlopige norm***

Uitgegaan wordt van een semichronische NAEL van 1,25 mg/kg/d, hetgeen leidt tot een maximaal toelaatbare dosis voor de werker van 0,9 mg/dag (extrapolatiefactor 10; plus een extra factor 10 i.v.m. extrapolatie van semichronisch naar chronisch).

## 8. IPRODION

### 8.1 *Resorptieschattingen*

Op basis van de beschikbare gegevens is geen redelijke resorptieschatting mogelijk.

### 8.2 *Effecten*

De acute orale en dermale toxiciteit van iprodion is gering; hetzelfde geldt vermoedelijk ook voor de acute inhalatoire toxiciteit. Het is niet irriterend voor de ogen en de huid en niet sensibiliserend.

In subacute en semichronische toxiciteitsstudies, uitgevoerd bij ratten, zijn op basis van absolute en relatieve orgaangewichten NAELs vastgesteld. In een chronische toxiciteits/carcinogeniteitsstudie is de NAEL gebaseerd op bloedparameters.

Iprodion is negatief in bacteriële in-vitro testen en in een dominant lethaal test bij de muis.

Er zijn geen teratogeniteit en reproductietoxiciteit waargenomen.

Er zijn geen gegevens over mogelijke neurotoxiciteit bij mensen of proefdieren gevonden.

### 8.3 *No-adverse-effect-levels*

Uit een semichronische rattenproef is een NAEL afgeleid van 9 mg/kg/d.

In de chronische toxiciteits/carcinogeniteitsproeven was de NAEL 15 mg/kg/d voor ratten en 40 mg/kg/d voor muizen.

### 8.4 *Voorlopige norm*

Op basis van een chronische toxiciteits/carcinogeniteitsstudie bij ratten wordt een NAEL vastgesteld van 15 mg/kg/d, hetgeen overeenkomt met een maximaal toelaatbare dosis voor de werker van 105 mg/dag bij toepassing van een extrapolatiefactor 10.

## 9. MANCOZEB

### 10.1 Resorptieschattingen

Op basis van metabolismestudies met ratten kan geschat worden, dat minstens 90% van een oraal toegediende dosis in het lichaam wordt opgenomen.

Op basis van de voorliggende gegevens kunnen geen inhalatoire of dermale resorptieschattingen gemaakt worden.

### 10.2 Effecten

Mancozeb is op basis van acute orale toxiciteitsgegevens te beschouwen als schadelijk; de acute dermale toxiciteit is gering.

Het is in zeer lichte mate irriterend voor de ogen. Er zijn geen gegevens over huidirritatie, maar het heeft geen sensibiliserende werking.

Mannetjesratten, blootgesteld aan 100 mg/m<sup>3</sup>, 6 uur/dag, 5 dagen/week, gedurende 2 weken, vertoonden een significante vermindering in gewichtstoename. Bij vrouwtjesratten werd dit waargenomen bij blootstelling aan 55 mg/m<sup>3</sup>, terwijl een concentratie van 110 mg/m<sup>3</sup> leidde tot veranderingen in de ademhaling en effecten op de achterpoten. De dieren waren blootgesteld aan een formulering die 80% mancozeb bevatte, van dag 6 tot 15 van de dracht.

In een subacute, orale proef met slechts één dosering vertoonden de ratten piloerectie, lethargie en gewichtsverlies.

(Semi)chronische orale toediening in het voer resulteerde in een verminderde voedselconsumptie, verhoogde SGTP-activiteit en histopathologische miltafwijkingen. Bij honden werden effecten gevonden als braken en diarree.

Vanwege de aantallen positieve, negatieve en tegenstrijdige resultaten kan de mutageniteit niet beoordeeld worden.

In een inhalatoire teratogeniteitsstudie met ratten werden geen teratogene effecten gevonden, maar wel embryotoxische bij maternaal toxische doses. In een drie-generatiestudie werden afwijkingen gevonden betreffende het aantal geboren jongen, hun gewicht, de "fertility index", de "viability index" en de "lactation index".

Er zijn geen gegevens over neurotoxiciteit bij mensen gevonden.

### 10.3 No-adverse-effect-levels

Uit de orale, semichronische proeven volgen een NAEL van 30 mg/kg/d voor ratten en een NAEL van 6,3 mg/kg/d voor honden. Uit chronische studies in ratten worden NAEL's afgeleid van 6 en 7,5 mg/kg/d.

T.a.v. reproductiestoornissen is voor ratten een NAEL vastgesteld van 30 mg/kg/d in een multigeneratie studie en van 62,5 mg/kg/d in een teratogeniteitsstudie.

#### *10.4 Voorlopige norm*

Uitgegaan wordt van de semichronische NAEL van 6,3 bij honden, hetgeen neerkomt op een maximaal toelaatbare dosis voor de werker van 4,5 mg per dag bij toepassing van een extrapolatiefactor 100 (een factor 10 extra vanwege extrapolatie van semichronische naar chronische blootstelling). Hiermee wordt een voldoende veiligheidsmarge ingebouwd voor de effecten op de reproductie. Een voorbehoud moet gemaakt worden ten aanzien van de mutageniteit.



## 10. MANEB

### 9.1 *Resorptieschattingen*

In een studie met ratten werd minstens 50% van een orale dosis geresorbeerd. Op basis van de voorliggende gegevens kunnen geen inhalatoire of dermale resorptieschattingen gemaakt worden.

### 9.2 *Effecten*

De acute orale en dermale toxiciteit van maneb is gering; de lethale dosis voor de mens is 5-15 g/kg. Het is irriterend voor de ogen en ernstig irriterend voor de huid; bij de mens veroorzaakt maneb contact dermatitis.

Bij hoge eenmalige of herhaalde doseringen zijn in ratten verschijnselen waargenomen die wijzen op effecten op het zenuwstelsel (veranderingen in activiteit; zwakte, verlamming van de achterpoten). Bij honden zijn bij semichronische orale doseringen coordinatiestoornissen en verlamingsverschijnselen waargenomen.

Uit de beschikbare carcinogeniteitsstudies met ratten en muizen kunnen geen conclusies getrokken worden ten aanzien van carcinogeniteit. T.a.v. de genotoxiciteit/mutageniteit kan gezien de resultaten van de testen geen uitspraak gedaan worden.

In een drie-generatie reproductiestudie, waarbij maneb in het voer werd toegediend aan ratten zijn geen nadelige effecten waargenomen. In een onderzoek, uitgevoerd volgens een afwijkend protocol, zijn aanwijzingen gevonden voor mogelijke reproductiestoornissen.

Orale toediening aan zwangere ratten veroorzaakt bij een eenmalige hoge dosering embryotoxiciteit, foetotoxiciteit en teratogene effecten. Toegediend tijdens de organogenese werd eerst maternale toxiciteit waargenomen en pas bij hoge doseringen foetotoxiciteit en embryotoxiciteit. Bij muizen werden deze effecten niet waargenomen. Maneb wordt als niet teratogeen beschouwd.

### 9.3 *No-adverse-effect-levels*

Uit een chronische orale rattenproef is een NAEL van 250 ppm  $\approx$  12,5 mg/kg/d afgeleid. Ten aanzien van de reproductietoxiciteit wordt voorlopig uitgegaan van een NAEL bij ratten van 250 mg/kg/d (hoogst geteste dosis).

### 9.4 *Voorlopige norm*

Op basis van een chronische toxiciteits/carcinogeniteitsstudie bij ratten wordt een NAEL vastgesteld van 12,5 mg/kg/d, hetgeen overeenkomt met een maximaal toelaatbare dosis voor de werker van 87,5 mg/dag bij toepassing van een extrapolatiefactor 10.

Hierbij wordt aangenomen, dat de stof niet carcinogeen en mutageen is, en geen effecten heeft op de reproductie. Het wordt aanbevolen deze effecten nader te evalueren.

## 11. PROCHLORAZ

### 11.1 *Resorptieschattingen*

Uit metabolismestudies met diverse proefdieren kan geconcludeerd worden, dat prochloraz na orale toediening vrijwel volledig geresorbeerd wordt.

Op basis van de voorliggende gegevens kunnen geen inhalatoire of dermale resorptieschattingen gemaakt worden.

### 11.2 *Effecten*

Op basis van acute toxiciteitstesten is prochloraz te beschouwen als schadelijk bij orale en mogelijk als zeer toxisch bij inhalatoire blootstelling; de acute dermale toxiciteit is gering. Het is irriterend voor ogen en huid.

In subacute, semichronische en chronische proeven met honden, ratten en muizen was de lever het meest gevoelige orgaan. Er zijn geen aanwijzingen voor tumorvorming in ratten en honden; in de muis zijn levertumoren gevonden. Prochloraz is niet mutageen/genotoxisch.

Prochloraz is niet teratogeen in ratten of konijnen. Het was foetotoxisch in ratten bij matернаal toxische doses. In een multigeneratiestudie was er een effect op de nestgrootte.

Er zijn geen gegevens over mogelijke neurotoxiciteit bij mensen of proefdieren gevonden.

### 11.3 *No-adverse-effect-levels*

In semichronische orale studies werden een NAEL van 6 mg/kg/d voor muizen en een NAEL van 2,5 mg/kg/d voor honden gevonden, terwijl bij ratten toediening van 6 mg/kg/d nog effecten veroorzaakten.

Na chronische orale toediening bedragen de NAELs: 0,75 mg/kg/d voor honden, 2,8 mg/kg/d voor ratten en 15,6 mg/kg/d voor muizen.

T.a.v. de reproductietoxiciteit bedraagt de NAEL voor ratten 7,5 mg/kg/d.

### 11.4 *Voorlopige norm*

Uitgegaan wordt van de chronische NAEL voor honden van 0,75 mg/kg/d, hetgeen neerkomt op een maximale toelaatbare dosis voor de werker van 5,3 mg bij toepassing van een extrapolatiefactor 10.

## 12. PROCYMIDON

### 12.1 *Resorptieschattingen*

Uit orale studies met muizen en ratten blijkt dat procymidon vrijwel volledig wordt geresorbeerd.

Op basis van de voorliggende gegevens kunnen geen inhalatoire of dermale resorptieschattingen gemaakt worden.

### 12.2 *Effecten*

De acute orale en dermale toxiciteit van procymidon is gering. Het is niet irriterend voor de ogen of de huid; het 50% "wetable powder" echter wel. Beide zijn niet sensibiliserend.

In semichronische toxiciteitsstudies zijn NAELs vastgesteld op basis waarvan de rat beschouwd kan worden als gevoeliger dan de muis en veel gevoeliger dan de hond.

In chronische toxiciteits/carcinogeniteitsstudies zijn zowel bij muizen als bij ratten verhoogde tumorincidenties gevonden.

Procymidon was negatief in in-vitro en in in-vivo genotoxiciteits/mutageniteitstestsystemen.

De stof was niet embryotoxisch of teratogeen bij konijnen en ratten. In een 2-generatie reproductiestudie (met 2 nesten per generatie) veroorzaakte procymidon onvruchtbaarheid en afwijkingen in de geslachtorganen bij mannetjesratten (volwassen dieren en pups).

Bij 20 werkers, 3-4 jaar werkzaam en daarna 2½ jaar gevolgd, werden geen afwijkingen gevonden in een klinisch onderzoek.

Er zijn geen gegevens over mogelijke neurotoxiciteit bij mensen of proefdieren gevonden.

### 12.3 *No-adverse-effect-levels*

De semichronische orale NAEL voor honden is 100 mg/kg/d, voor muizen 20 mg/kg/d en voor ratten 7 mg/kg/d.

Chronische toxiciteits/carcinogeniteitsonderzoek resulteerde in een NAEL van 100 ppm voor zowel muizen ( $\approx 20$  mg/kg/d) als ratten ( $\approx 5$  mg/kg/d).

In een teratogeniteitsstudie met ratten bedroeg de NAEL 300 mg/kg (de hoogst geteste dosis); voor konijnen werd een NAEL van 750 mg/kg vastgesteld. In een 3-generaties reproductietoxiciteitsstudie met ratten werd een NAEL van 4 mg/kg/d vastgesteld.

### 12.4 *Voorlopige norm*

Uitgegaan wordt van de NAEL uit de 3-generatie reproductiestudie met ratten van 4 mg/kg/d, hetgeen neerkomt op een maximaal toelaatbare dosis voor de werker van 28 mg per dag bij toepassing van een extrapolatiefactor 10. Een factor 10 wordt voldoende geacht, gezien de hoge NAEL in de teratogeniteitsstudies, en de resultaten van het chronisch toxiciteits/carcinogeniteitsonderzoek.

## 13. PROPAMOCARB

### 13.1 *Resorptieschattingen*

Aangezien bij ratten binnen 24 uur ongeveer 90% van de toegediende orale dosis in de urine en ongeveer 4% in de faeces wordt uitgescheiden, mag aangenomen worden, dat propamocarb vrijwel volledig wordt geresorbeerd na orale toediening.

Op basis van de voorliggende gegevens kunnen geen inhalatoire of dermale resorptieschattingen gemaakt worden.

### 13.2 *Effecten*

De acute orale en dermale toxiciteit van propamocarb is gering; hetzelfde geldt vermoedelijk ook voor de acute inhalatoire toxiciteit. Een 70% waterige formulering van propamocarb veroorzaakt lichte oogirritatie en is bijna niet irriterend voor de intacte huid. Er zijn geen aanwijzingen voor een sensibiliserende werking.

Orale toediening gedurende 90 d aan ratten veroorzaakte een afname van het absolute lever- en miltgewicht en een toename van het relatieve niergewicht.

Een chronische toxiciteits/carcinogeniteitsstudie met ratten resulteerde niet in een verhoogde incidentie van neoplastische veranderingen of in duidelijke toxische effecten. Het induceerde geen tumoren in muizen. Er zijn geen aanwijzingen voor een mutagene/genotoxische activiteit. Er zijn geen teratogene effecten aangetoond in ratten en konijnen. In een multigeneratiestudie met ratten traden embryotoxische en foetotoxische effecten op in de 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> generatie.

Er zijn geen gegevens over mogelijke neurotoxiciteit bij mensen of proefdieren gevonden.

### 13.3 *No-adverse-effect-levels*

Zowel uit een 90 d als een 2 j orale proef met ratten werd een NAEL van 12 mg/kg/d afgeleid. Voor honden bedraagt de NAEL 1000 ppm of 25 mg/kg/d (2 j studie).

In teratogeniteitsstudies bedroeg de NAEL 210 mg/kg/d voor ratten en 140 mg/kg/d voor konijnen. In een multigeneratiestudie met ratten werd een NAEL van 12 mg/kg/d afgeleid.

### 13.4 *Voorlopige norm*

Uitgegaan wordt van de NAEL van 12 mg/kg/d uit een multigeneratiestudie met ratten, hetgeen leidt tot een maximale toelaatbare dosis voor de werker van 84 mg per dag bij toepassing van een extrapolatiefactor 10. Een factor 10 wordt voldoende geacht, gezien de hoge NAEL in de teratogeniteitsstudies, en de resultaten van het chronisch toxiciteits/carcinogeniteitsonderzoek.

## 14. THIABENDAZOOL

### 14.1 *Resorptieschattingen*

Op basis van metabolisme studies met gelabeld thiabendazool bij 4 mannelijke vrijwilligers, waarbij 4-9% van de oraal toegediende dosis werd teruggevonden in de faeces, kan men aannemen, dat de resorptie na orale toediening minstens 90% bedraagt.

Er zijn geen gegevens gevonden waarop inhalatoire of dermale resorptieschattingen gebaseerd kunnen worden.

### 14.2 *Effecten*

De acute, orale toxiciteit van de zure en basische vorm van thiabendazool is gering; resultaten van acute toxiciteitstesten met een niet gespecificeerde vorm rechtvaardigen een kwalificatie als schadelijk. Er zijn geen gegevens over huidirritatie als gevolg van behandeling met onverdund thiabendazool. Het optreden van huid- en oogirritatie en de mate waarin blijkt afhankelijk van de formulering (% verdunning, wijze van "toedienen"). Er zijn geen aanwijzingen voor het optreden van sensibilisatie.

In subacute studies zijn effecten geconstateerd op o.a. de schildklier, thymus, beenmerg, lever en nieren.

Semichronische orale toediening (90 en 180 d) resulteerde bij ratten o.a. in effecten op de lever en de thymus.

In een chronische toxiciteits/carcinogeniteitsstudie met ratten zijn geen aanwijzingen gevonden voor een mogelijk carcinogene werking. De toxische effecten behelsden een aanzienlijke afname in lichaamsgewicht (samengaand met een verminderde voedselinname) en enigszins afgenomen haemoglobine- en haematocrietwaarden. Ook bij muizen zijn geen aanwijzingen gevonden voor een carcinogene werking. Wel werden effecten gevonden op voedselconsumptie, lichaams-, lever- en niergewicht. Er zijn geen aanwijzingen voor een mutagene/genotoxische werking.

In ratten, muizen en konijnen zijn teratogene effecten waargenomen bij maternaal toxische doses. Bij ratten zijn ook foetotoxische effecten gevonden, mogelijk als gevolg van maternale toxiciteit.

Bij de mens vindt thiabendazool toepassing als anthelminthicum, waarbij de therapeutische dosis gesteld is op 50 mg/kg/d met een maximum van 3 g/d. Tot de belangrijkste bijwerkingen behoort duizeligheid (en verder anorexia, misselijkheid en braken).

Geen effecten werden gevonden in 50 mannelijke vrijwilligers aan wie gedurende 6 mnd een orale dosis van 250 mg/d werd toegediend. Bij 27 van de 115 patienten die gedurende één dag een totale dosis van 50 mg/kg kregen toegediend, werden effecten als misselijkheid, braken, duizeligheid genoteerd.

### 14.3 *No-adverse-effect-levels*

In de beschikbare subacute studies zijn geen NAELs vastgesteld.

Uit de semichronische proeven volgt een NAEL van 12,5 mg/kg/d voor ratten en van 20 mg/kg/d voor honden.

Chronische blootstellingsstudies resulteren in een NAEL van 10 mg/kg/d voor zowel ratten als muizen.

T.a.v. teratogeniteit in ratten is een NAEL van 129 mg/kg vastgesteld (voor teratogene en maternale effecten). In een teratogeniteitsstudie bij konijnen is een NAEL vastgesteld voor

teratogeniteit en maternale toxiciteit van 24 mg/kg/d. Op grond van tegenstrijdige resultaten is het niet mogelijk om een minimum-effect-level en een NAEL af te leiden voor foetotoxische effecten.

#### *14.4 Voorlopige norm*

Er is geen NAEL voor foetotoxiciteit vastgesteld. Omdat de minimum-adverse-effect-level voor dit effect niet bekend is, maar lage waarden zijn gerapporteerd wordt een extrapolatiefactor van 100 toegepast. Uitgegaan wordt van een NAEL van 10 mg/kg/d uit een chronisch onderzoek bij ratten, hetgeen leidt tot een maximaal toelaatbare dosis voor de werker van 7 mg per dag. Een voorbehoud wordt gemaakt voor foetotoxiciteit.

## 15. THIOFANAAT-METIYL

### 15.1 *Resorptieschattingen*

Uit metabolismestudies blijkt, dat minstens 50% van een orale dosis wordt geresorbeerd. Op basis van de voorliggende gegevens kunnen geen inhalatoire of dermale resorptieschattingen gemaakt worden.

### 15.2 *Effecten*

De acute orale en dermale toxiciteit van thiofanaat-methyl is gering. Het veroorzaakt lichte oog-en huidirritatie, maar is niet sensibiliserend.

Bij hoge, eenmalige orale doses zijn neurotoxische effecten waargenomen (bevingen, stuipen, lethargie).

Uit (semi)chronisch onderzoek blijkt, dat de lever, de schildklier, de nieren en de testes de gevoelige organen zijn.

Er zijn geen aanwijzingen voor carcinogene of mutagene/genotoxische effecten.

In een multigeneratiestudie met ratten werden geen effecten op reproductieparameters gevonden. Thiofanaat-methyl was niet teratogeen in een muizenstudie, maar wel foetotoxisch na een zeer hoge dosis.

Er zijn geen gegevens over mogelijke neurotoxiciteit bij mensen gevonden.

### 15.3 *No-adverse-effect-levels*

Na semichronische orale toediening aan ratten werd een NAEL van 120 mg/kg/d gevonden.

Na chronische orale toediening bedroeg de NAEL 10 mg/kg/d bij honden en 12 mg/kg/d bij ratten.

In de multigeneratiestudie (ratten) was de NAEL 32 mg/kg/d, in de teratogeniteitsstudie (muizen) 500 mg/kg/d.

### 15.4 *Voorlopige norm*

Aangezien thiofanaat-methyl (evenals benomyl) wordt omgezet in carbendazim, verdient het aanbeveling om de norm te baseren op de laagste NAEL gevonden in studies met deze stoffen. Derhalve wordt uitgegaan van een "adverse-effect-level" van 18 mg/kg/d voor carbendazim, hetgeen leidt tot een maximaal toelaatbare dosis voor de werker van 11,2 mg per dag (zie carbendazim; gecorrigeerd voor verschil in molecuulgewicht).

Evenals bij benomyl en carbendazim wordt een voorbehoud gemaakt ten aanzien van de mutageniteit.

## 16. TOLYLFLUANIDE

### 16.1 *Resorptieschattingen*

Na orale toediening wordt ca. 95% van de dosis geresorbeerd.

Op basis van de voorliggende gegevens kunnen geen inhalatoire of dermale resorptieschattingen gemaakt worden.

### 16.2 *Effecten*

In acute toxiciteitstesten is tolylfluanide is zeer toxisch bij inhalatoire en orale blootstelling, waarbij cavia en konijn gevoeliger zijn dan rat en muis. De acute dermale toxiciteit is gering. Het is in lichte mate irriterend voor de ogen. Het is niet irriterend voor de huid, maar wel sensibiliserend.

Semichronische (1 j) toediening in het voer aan honden resulteerde in een verminderd lichaamsgewicht, effecten op de nieren en veranderingen in leverfunctieparameters (géén histologische veranderingen).

Chronische orale toediening aan ratten leidde niet tot een verhoogde tumorincidentie. Er werden afwijkingen in het skelet gevonden. Het is vermoedelijk niet mutageen/genotoxisch.

Bij ratten werden geen teratogene effecten gevonden; bij maternaal toxische doses werd embryo/foetotoxiciteit waargenomen. In een multigeneratiestudie (eveneens met ratten) trad geen reproductietoxiciteit op.

Er zijn geen gegevens over mogelijke neurotoxiciteit bij mensen of proefdieren gevonden.

### 16.3 *No-adverse-effect-levels*

In een semichronische orale rattenproef is een NAEL vastgesteld van 50 mg/kg/d. In een proef met honden was de NAEL 12,5 mg/kg/d.

Een chronische orale studie leidde tot een NAEL van 15 mg/kg/d voor ratten.

In de teratogeniteitsstudie bedroeg de NAEL 100 mg/kg/d, in de multigeneratiestudie is een NAEL van 75 mg/kg/d gevonden.

### 16.4 *Voorlopige norm*

Aangezien tolylfluanide alleen embryo/foetotoxiciteit bij maternaal toxische doseringen induceert en geen effecten werden waargenomen in een multigeneratie studie, wordt uitgegaan van de chronische NAEL van 15 mg/kg/d. Dit komt neer op een maximale toelaatbare dosis voor de werker van 105 mg per dag (extrapolatiefactor 10).

De stof is vermoedelijk niet mutageen.



## 17. VINCLOZOLIN

### 17.1 *Resorptieschattingen*

Vinclozolin wordt vrijwel volledig geresorbeerd na orale toediening.

Op basis van de voorliggende gegevens kunnen geen inhalatoire of dermale resorptieschattingen gemaakt worden.

### 17.2 *Effecten*

De acute orale, dermale en inhalatoire toxiciteit van vinclozolin is gering. Het is licht irriterend voor ogen en huid; er zijn geen gegevens mbt sensibilisatie.

In een subacute studie werden bij ratten effecten op lever en bijniereen gevonden.

Semichronische (6 mnd) toediening aan honden gaf veranderingen in het gewicht van bijniereen en niereen.

Chronische orale blootstelling resulteerde niet in een verhoogde tumorincidentie bij ratten en muizen. Het eerste effect dat bij beide species optrad was verlaging van het lichaamsgewicht. De stof is niet mutageen.

Bij ratten werden geen reproductiestoornissen gevonden. Hoge doseringen in muizen veroorzaakten embryotoxische effecten (geen implantaties). Het is niet duidelijk, of deze geheel kunnen worden toegeschreven aan maternale toxiciteit. Orale toediening bij konijnen veroorzaakte geen teratogene, foetotoxische of matернаal toxische effecten bij de hoogst geteste dosering (300 mg/kg/d).

Er zijn geen gegevens over mogelijke neurotoxiciteit bij mensen of proefdieren gevonden.

### 17.3 *No-adverse-effect-levels*

In een subacute orale proef met ratten werd vastgesteld, dat de NAEL kleiner was dan 45 mg/kg/d.

In semichronische orale studies werd bij de hond een NAEL gevonden van 7 mg/kg/d.

De chronische carcinogeniteitsstudies resulteerden in een NAEL van 27 mg/kg/d voor ratten en een NAEL van 87 mg/kg/d voor muizen.

De NAEL uit een multigeneratiestudie met ratten was 75 mg/kg/d (tevens hoogst geteste dosis).

In een teratogeniteitsstudie met muizen werden geen teratogene, maar wel embryotoxische effecten waargenomen, mogelijk als gevolg van maternale toxiciteit (NAEL: 85 mg/kg/d).

### 17.4 *Voorlopige norm*

Uitgegaan wordt van de semichronische studie bij de hond met een NAEL van 7 mg/kg/d, hetgeen voor de mens overeenkomt met een maximaal toelaatbare dosis voor de werker van 4,9 mg per dag, wanneer een extrapolatiefactor 100 wordt toegepast.

Er wordt een voorbehoud gemaakt ten aanzien van de embryotoxiceiteit.

## 18. ZINEB

### 18.1 Resorptieschattingen

De beschikbare gegevens laten geen resorptieschattingen toe.

### 18.2 Effecten

De acute orale en dermale toxiciteit van zineb is gering. Het veroorzaakt lichte oog-en huidirritatie en contact dermatitis.

Na zeer hoge eenmalige of chronische dosering (>500 mg/kg/d) zijn bij ratten neurotoxische effecten waargenomen (veranderingen in activiteit, coördinatiestoornissen, verlamningsverschijnselen).

Chronische toediening aan ratten en semichronische toediening aan honden veroorzaakten effecten op de schildklier.

Er zijn geen aanwijzingen, dat het carcinogeen is in ratten en muizen. Over de mutageniteit/genotoxiciteit kan geen uitspraak gedaan worden.

Zineb is bij zeer hoge eenmalige doseringen teratogeen. Toegediend tijdens de organogenese werden bij muizen geen effecten gevonden; bij ratten traden teratogene en foetotoxische effecten op bij een maternaal toxische doseringen. In een onderzoek, uitgevoerd volgens een afwijkend protocol, zijn aanwijzingen gevonden voor mogelijke reproductiestoornissen.

Bij werkers is een hoger percentage chromosoomafwijkingen in lymfocyten gevonden als normaal en er zijn ook afwijkingen geconstateerd in respiratoire parameters.

In een case studie zijn bij een werker blootgesteld aan onbekende concentraties maneb en zineb neurotoxische verschijnselen (hoofdpijn, duizeligheid, spraakstoornissen, coördinatiestoornissen) waargenomen.

### 18.3 No-adverse-effect-levels

In een chronische orale studie is een NAEL van 30 mg/kg/d vastgesteld voor ratten.

### 18.4 Voorlopige norm

Uitgegaan wordt van een NAEL van 30 mg/kg/d, hetgeen neerkomt op een maximaal toelaatbare dosis voor de werker van 210 mg per dag (extrapolatiefactor 10). Hierbij wordt aangenomen, dat de stof geen effecten heeft op de reproductie. Het wordt aanbevolen dit nader te evalueren. Een voorbehoud wordt gemaakt ten aanzien van de mutageniteit.

## 19. 1,3-DICHLOROPROPEEN

### 19.1 *Resorptieschattingen*

Op basis van metabolismestudies met ratten mag aangenomen worden, dat na een orale dosis 1,3-dichloorpropeen vrijwel volledig wordt geresorbeerd.

Op basis van de voorliggende gegevens kunnen geen inhalatoire of dermale resorptieschattingen gemaakt worden.

### 19.2 *Effecten*

Op basis van acute toxiciteitstesten is 1,3-dichloorpropeen te beschouwen als schadelijk bij orale, dermale en inhalatoire blootstelling. De actieve stof is extreem irriterend voor de huid en sensibiliserend. Ook formuleringen kunnen extreem huidirriterend zijn en daarnaast ook matig tot ernstig oogirriterend.

Na chronische orale blootstelling worden bij muizen en ratten neoplastische laesies van voormaat, blaas, long en lever gevonden.

Chronische inhalatoire blootstelling resulteert in degeneratieve veranderingen in het neusslijmvlies van muizen en ratten en in hyperplasie van de blaas en goedaardige longtumoren in muizen.

1,3-Dichloorpropeen is mutageen in bacteriële testsystemen, maar niet actief in zoogdiercellen.

1,3-Dichloorpropeen veroorzaakt geen teratogene of embryotoxische effecten.

Bij werkers zijn afwijkingen in nierparameters gevonden, die wijzen op een mogelijk subklinisch nefrotoxisch effect.

Als gevolg van zeer hoge blootstellingen zijn bij mensen symptomen als hoofdpijn, duizeligheid en bewusteloosheid opgetreden, wat wijst op effecten op het zenuwstelsel.

### 19.3 *No-adverse-effect-levels*

Voor de rat is een subchronische orale NAEL van 3 mg/kg en een subchronische inhalatoire NAEL van 45,4 mg/m<sup>3</sup> (10 ppm) vastgesteld.

Uit chronische inhalatoire studies volgen een NAEL van 23 mg/m<sup>3</sup> (5 ppm) voor muizen en van 91 mg/m<sup>3</sup> (20 ppm) voor ratten.

Voor wat betreft effecten op de reproductie is voor de rat een NAEL van 414 mg/m<sup>3</sup> (90 ppm) afgeleid.

### 19.4 *Voorlopige norm*

1,3-Dichloorpropeen moet worden beschouwd als een niet-genotoxisch carcinogeen, waarvan een grenswaarde kan worden aangegeven.

In Nederland geldt momenteel een MAC-waarde (tijdgewogen gemiddelde voor een werkdag van 8 uur) van 5 mg/m<sup>3</sup>. Uitgaande van deze waarde kan een maximaal toelaatbare dosis voor de werker van 50 mg per dag berekend worden (ademminuutvolume 10 m<sup>3</sup>/dag). Op basis van de inhalatoire NAEL, gevonden bij muizen (23 mg/m<sup>3</sup>), kan worden afgeleid, dat de huidige MAC-waarde, rekening houdend met een onzekerheidsfactor 3, voldoet.

## 20. METAM-NATRIUM

### 20.1 *Resorptieschattingen*

Er zijn geen gegevens beschikbaar waarop resorptieschattingen gebaseerd kunnen worden.

### 20.2 *Effecten*

Op basis van acute orale en dermale toxiciteitstesten is metam-natrium te beschouwen als schadelijk, waarbij de kat en de muis gevoeliger zijn dan de rat en de cavia. Het is sterk irriterend voor de ogen en de huid; er zijn geen gegevens over de eventuele sensibiliserende eigenschappen. Bij werkers veroorzaakt het contact dermatitis.

In een subacuut inhalatie-experiment met ratten werden bij een hoge concentratie pathologische afwijkingen en sterfte gevonden.

In een semichronische orale proef met ratten werden afhankelijk van de dosis een verlaagd Hb, verminderde voedselopname en sterfte geconstateerd.

Er zijn geen gegevens uit chronische studies. Metam-natrium is niet mutageen in bacteriële testsystemen.

In de rat zijn embryotoxische, foetotoxische en teratogene effecten aangetoond.

Er zijn geen gegevens over mogelijke neurotoxiciteit bij mensen of proefdieren gevonden.

### 20.3 *No-adverse-effect-levels*

In de subacute inhalatieproef met ratten is een NAEL van 50 mg/m<sup>3</sup> vastgesteld.

De orale semichronische proef resulteerde in een NAEL voor de rat van 7,5 mg/kg/d.

Uit de reproductietoxiciteitsstudies kan een NAEL worden afgeleid van 4,5 mg/kg/d.

### 20.4 *Voorlopige norm*

Uitgegaan wordt van de laagste NAEL d.w.z. 4,5 mg/kg/d, hetgeen resulteert in een maximaal toelaatbare dosis voor de werker van 3 mg per dag bij toepassing van een extrapolatiefactor 100.

## 21. METHYLSITHIOCYANAAT

### 21.1 *Resorptieschattingen*

Er zijn geen gegevens beschikbaar waarop resorptieschattingen gebaseerd kunnen worden.

### 21.2 *Effecten*

Op basis van acute toxiciteitstesten is methylisothiocyanaat te beschouwen als toxisch bij orale en inhalatoire en als schadelijk bij dermale blootstelling; het is zeer toxisch na dermale toediening bij het konijn. In verdunde vorm veroorzaakt het ernstige oog- en huidirritatie; in onverdunde vorm is het corrosief en blaartrekkend. Huidallergieën en contact dermatitis zijn gerapporteerd.

In een 4 weken inhalatieproef met de rat veroorzaakte methylisothiocyanaat irritatie van de ademhalingswegen, longlaesies, verlaging van het lichaamsgewicht en verhoogde relatieve orgaangewichten.

Er zijn geen chronische studies bekend en ook mutageniteits/genotoxiciteitsgegevens ontbreken. Bij zowel ratten als konijnen werden embryotoxische effecten aangetoond, maar geen teratogene.

Er zijn geen gegevens over mogelijke neurotoxiciteit bij mensen of proefdieren gevonden.

### 21.3 *No-adverse-effect-levels*

Uit de subacute inhalatiestudie met ratten werd een NAEL van 5 mg/m<sup>3</sup> afgeleid.

M.b.t. de reproductietoxiciteit is een NAEL van 3 mg/kg voor de rat en van 5 mg/kg voor het konijn vastgesteld.

### 21.4 *Voorlopige norm*

Uitgegaan wordt van de NAEL uit het reprotoxisch onderzoek van 3 mg/kg.

Bij toepassing van een extrapolatiefactor 100 resulteert dit in een maximaal toelaatbare dosis voor de werker van 2,1 mg per dag.

### Bijlage 3

#### Blootstellingsschatting van bolontsmettingsmiddelen

Benomyl, captan, carbendazim, formaline, prochloraz, procymidon en thiofanaat-methyl behoren, wat toepassing in de bolontsmetting betreft, tot de zeven meest gebruikte middelen.

Deze actieve stoffen in bolontsmettingsmiddelen komen voor in vloeibare en vaste formuleringen, die hieronder zijn samengevat.

- 1) benomyl: Benlate 75 DF spuitpoeder 75% (8337)  
Benlate spuitpoeder 50% (4910)
- 2) captan: AAcaptan spuitpoeder 83% (4237)  
AAcaptan vloeibaar 546 g/l (9028)  
ICI captan flowable 500 500g/l (10330)
- 3) carbendazim: Bavistin vloeibaar 500 g/l (7689)  
Bavistin spuitpoeder 50% (5988)
- 4) formaline: formaline 365-400 g/l (10)
- 5) prochloraz: Sportak vloeibaar 450 g/l (8581)
- 6) procymidon: Sumisclex vloeibaar 500 g/l (7937)  
Sumisclex spuitpoeder 50% (7281)
- 7) thiofanaat-methyl: Topsin M spuitpoeder 70% (6477)  
Topsin M vloeibaar 500 g/l (7210)

Het toepassingsgebied voor bolontsmettingsmiddelen dat hier wordt beschouwd, is als fungicide bij het dompelen van bollen. De geadviseerde doseringen zijn hieronder aangegeven.

Benlate 75 DF spuitpoeder 75%:

dompelen van bollen/knollen in 60-330 g formulering per 100 l water (0,45-2,475 g/l a.i.).

Benlate spuitpoeder 50%:

dompelen van bollen/knollen in 100-500 g formulering per 100 l water (0,5-2,5 g/l a.i.).

AAcaptan spuitpoeder 83%:

dompelen van bollen/knollen in 250-2000 g formulering in 100 l water (2,1-16,5 g/l a.i.).

AAcaptan vloeibaar 546 g/l:

dompelen van bollen/knollen in 500-1500 ml formulering per 100 l water (2,7-8,2 g/l a.i.).

ICI captan flowable 500 500g/l:

dompelen van bollen/knollen in 280-2200 ml formulering per 100 l water (1,4-11 g/l a.i.).

Bavistin vloeibaar 500 g/l:

dompelen van bollen/knollen in 100-400 ml formulering per 100 l water (0,5-2 g/l a.i.).

Bavistin spuitpoeder 50%:

dompelen van bollen/knollen in 100-400 g formulering per 100 l water (0,5-2 g/l a.i.).

formaline 365-400 g/l:

dompelen van bollen/knollen in 500-1000 ml formulering per 100 l water (1,8-4 g/l a.i.).

Sportak vloeibaar 450 g/l:

dompelen van bollen/knollen in 100-400 ml formulering per 100 l water (0,45-1,8 g/l a.i.).

Sumisclex vloeibaar 500 g/l:

dompelen van bollen/knollen in 100-500 ml formulering per 100 l water (0,5-2,5 g/l a.i.).

Sumisclex spuitpoeder 50%:

dompelen van bollen/knollen in 150-500 g formulering per 100 l water (0,75-2,5 g/l a.i.).

Topsin M spuitpoeder 70%:

dompelen van bollen/knollen in 400-1000 g formulering per 100 l water (2,8-7 g/l a.i.).

Topsin M vloeibaar 500 g/l:

dompelen van bollen/knollen in 600-1200 ml formulering per 100 l water (3-6 g/l a.i.).

Blootstelling kan optreden bij het mengen en laden (klaarmaken van de dompelvloeistof) en de feitelijke toepassing (het dompelen).

De blootstelling aan bolontsmettingsmiddelen kan bij de werkzaamheden zowel dermaal, inhalatoir als oraal plaats vinden. Orale blootstelling wordt in het onderstaande niet in beschouwing genomen, omdat bij elementaire persoonlijke hygiëne (NB veiligheidsaanbevelingen op te nemen in de gebruiksaanwijzing) van orale opname nauwelijks sprake zal zijn.

De dampwerking van een middel wordt met name bepaald door de verzadigingsdampdruk van de betrokken actieve ingrediënten bij de temperatuur waarbij wordt gewerkt. In de Pesticide Manual zijn de hieronder aangegeven waarden vermeld:

benomyl: verwaarloosbaar bij kamertemperatuur

captan: <1,3 mPa bij 25 °C

carbendazim: <0,1 mPa bij 20 °C

formaline: gas (formaldehyde) bij kamertemperatuur

prochloraz: 0,08 mPa bij 20 °C

procymidon: 10,5 mPa bij 20 °C

thiofanaat-methyl: <0,01 mPa bij 20 °C (Agrochemicals Handbook)

Deze waarden geven aan dat formaldehyde als gas een pure dampwerking heeft. Bovendien vindt de bolontsmetting bij hogere temperaturen plaats. Procymidon kan tot een geringe dampwerking aanleiding geven. Deze wordt in het onderstaande echter niet in beschouwing genomen, omdat de handelingen bij voorkeur buiten dienen plaats te hebben, waarbij de concentratieopbouw voor een dergelijke dampspanning verwaarloosbaar wordt geacht. Bij werkzaamheden binnen, in niet geventileerde ruimten, kan wel van meetbare concentraties damp van procymidon sprake zijn. Voor de overige genoemde stoffen is ook binnen geen sprake van enige dampwerking.

Voor de beoordeling gaat het dus om :

1) mengen en laden van vloeibare formuleringen met de volgende concentraties:

AAcaptan vloeibaar 546 g/l

ICI captan flowable 500 500g/l

Bavistin vloeibaar 500 g/l

formaline 365-400 g/l

Sportak vloeibaar 450 g/l

Sumisclex vloeibaar 500 g/l

Topsin M vloeibaar 500 g/l

2) mengen en laden van vaste formuleringen met de volgende gehalten:

Benlate 75 DF spuitpoeder 75%

Benlate spuitpoeder 50%

AAcaptan spuitpoeder 83%

Bavistin spuitpoeder 50%

Sumisclex spuitpoeder 50%

Topsin M spuitpoeder 70%

3) bolontsmetten met een maximale concentratie van:

benomyl 2,5 g/l  
captan 16,5 g/l  
carbendazim 2 g/l  
formaline 4 g/l  
prochloraz 1,8 g/l  
procymidon 2,5 g/l  
thiofanaat-methyl 7 g/l

Bij de beoordeling wordt genormeerd op een toepassingsduur voor het bolontsmetten van 6 uur per dag. De tijd voor het mengen/laden wordt gesteld op 0,5 uur per werkdag.

De hier gebruikte gegevens voor het schatten van de blootstelling zijn berekend met het blootstellingsmodel van de MAFF in Engeland<sup>8</sup> en het model dat in West-Duitsland<sup>9</sup> wordt gehanteerd. De uiteindelijke beoordeling gebeurt op basis van een evaluatie van de openbare literatuur<sup>10</sup> over de blootstelling aan bestrijdingsmiddelen en een onderzoek uitgevoerd naar de blootstelling aan bestrijdingsmiddelen in de bollenteelt<sup>11</sup>.

### Mengen/laden

Engels model (MAFF): [75-percentiel]

#### *vloeibare formulering*

Inhalatoire blootstelling : niet bepaald.

Dermale blootstelling :

'drive-in' (inrij) ketels

Uitgaande van 2 m<sup>3</sup> ontsmettingsvloeistof per dag zijn per stof, afhankelijk van de concentraties in de formulering, verschillende blootstellingsniveaus te verwachten. Deze hangen verder samen met de containergrootte die niet bekend is. Indien wordt uitgegaan van containers van 5 l met een blootstelling van 0,1 ml per handeling, dan zijn de volgende niveaus te schatten.

---

<sup>8</sup> Joint Medical Panel of the Scientific Subcommittee on Pesticides of the Ministry of Agriculture, Fisheries and Food and the Toxicology Committee of the British Agrochemical Association, 1986, Estimation of Exposure and absorption of pesticides by spray operators, MAFF, Pesticides Registration Department, Harpenden Laboratory, Harpenden, Herts, Engeland.

<sup>9</sup> Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft Bundesrepublik Deutschland, 1988, Richtlinien für die Amtliche Prüfung von Pflanzenschutzmitteln Teil I. 3-3/1 Kennzeichnung von Pflanzenschutzmitteln - Gesundheitsschutz - Risikoabschätzung für die Auswahl geeigneter Hinweise und sonstiger Massnahmen zum Schutz des Anwenders beim Umgang mit Pflanzenschutzmitteln, Abteilung für Pflanzenschutzmittel und Anwendungstechnik der Biologischen Bundesanstalt Braunschweig, West-Duitsland.

<sup>10</sup> J.J. van Hemmen, 1992, Assessment of Occupational Exposure to Pesticides in Agriculture. Part I General aspects. Part II Mixing and loading. Part III Application, S-reeks DGA, in druk.

<sup>11</sup> D.H. Brouwer, E.J. Brouwer en J.J. van Hemmen, 1992, Effects of Occupational Exposure to Pesticides in the Dutch Flower Bulb Culture. Part 2. Estimation of Long-term Exposure to Pesticides, S-reeks DGA, in druk.



|                   |                                                                                      |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| benomyl           | geen vloeibare formulering                                                           |
| captan            | 30 l van 546 g/l $\Rightarrow$ $30/5 \times 0,1$ (ml) $\times$ 546 (mg/ml) = 328 mg  |
|                   | 44 l van 500 g/l $\Rightarrow$ $45/5 \times 0,1$ (ml) $\times$ 500 (mg/ml) = 450 mg  |
| carbendazim       | 8 l van 500 g/l $\Rightarrow$ $10/5 \times 0,1$ (ml) $\times$ 500 (mg/ml) = 100 mg   |
| formaline         | 20 l van 400 g/l $\Rightarrow$ $20/5 \times 0,1$ (ml) $\times$ 400 (mg/ml) = 160 mg  |
| prochloraz        | 8 l van 450 g/l $\Rightarrow$ $10/5 \times 0,1$ (ml) $\times$ 450 (mg/ml) = 90 mg    |
| procymidon        | 10 l van 500 g/l $\Rightarrow$ $10/5 \times 0,1$ (ml) $\times$ 500 (mg/ml) = 100 mg  |
| thiofanaat-methyl | 24 l van 500 g/l $\Rightarrow$ $25/5 \times 0,1$ (ml) $\times$ 500 (mg/ml) = 250 mg. |

#### *handmatig met manden*

Bij gebruik van flessen van 1 l zijn voor 0,12 m<sup>3</sup> (120 l) ontsmettingsvloeistof op een werkdag de volgende blootstellingsniveaus (0,01 ml per handeling) te schatten:

|                   |                                                                                       |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| benomyl           | geen vloeibare formulering                                                            |
| captan            | 1,65 l van 546 g/l $\Rightarrow$ $2/1 \times 0,01$ (ml) $\times$ 546 (mg/ml) = 11 mg  |
|                   | 2,42 l van 500 g/l $\Rightarrow$ $3/1 \times 0,01$ (ml) $\times$ 500 (mg/ml) = 15 mg  |
| carbendazim       | 0,48 l van 500 g/l $\Rightarrow$ $1/1 \times 0,01$ (ml) $\times$ 500 (mg/ml) = 5 mg   |
| formaline         | 1,2 l van 400 g/l $\Rightarrow$ $2/1 \times 0,01$ (ml) $\times$ 400 (mg/ml) = 8 mg    |
| prochloraz        | 0,48 l van 450 g/l $\Rightarrow$ $1/1 \times 0,01$ (ml) $\times$ 450 (mg/ml) = 5 mg   |
| procymidon        | 0,6 l van 500 g/l $\Rightarrow$ $1/1 \times 0,01$ (ml) $\times$ 500 (mg/ml) = 5 mg    |
| thiofanaat-methyl | 1,44 l van 500 g/l $\Rightarrow$ $2/1 \times 0,01$ (ml) $\times$ 500 (mg/ml) = 10 mg. |

#### *vaste formulering*

Inhalatoire blootstelling:

De blootstelling wordt geschat op 1 mg per handeling. Uitgaande van containers van 5 kg voor inrijketels en 1 kg voor handmatig ontsmetten zijn, onder de hierboven gegeven uitgangspunten, de volgende blootstellingsniveaus te schatten:

#### *'drive-in' (inrij) ketels*

|                   |                                                  |
|-------------------|--------------------------------------------------|
| benomyl           | 6,6 kg $\Rightarrow$ $10/5 \times 1$ (mg) = 2 mg |
| captan            | 40 kg $\Rightarrow$ $40/5 \times 1$ (mg) = 8 mg  |
| carbendazim       | 8 kg $\Rightarrow$ $10/5 \times 1$ (mg) = 2 mg   |
| formaline         | geen vaste formulering                           |
| prochloraz        | geen vaste formulering                           |
| procymidon        | 10 kg $\Rightarrow$ $10/5 \times 1$ (mg) = 2 mg  |
| thiofanaat-methyl | 20 kg $\Rightarrow$ $20/5 \times 1$ (mg) = 4 mg. |

#### *handmatig met manden*

|                   |                                                  |
|-------------------|--------------------------------------------------|
| benomyl           | 0,4 kg $\Rightarrow$ $1/1 \times 1$ (mg) = 1 mg  |
| captan            | 2,4 kg $\Rightarrow$ $3/1 \times 1$ (mg) = 3 mg  |
| carbendazim       | 0,48 kg $\Rightarrow$ $1/1 \times 1$ (mg) = 1 mg |
| formaline         | geen vaste formulering                           |
| prochloraz        | geen vaste formulering                           |
| procymidon        | 0,6 kg $\Rightarrow$ $1/1 \times 1$ (mg) = 1 mg  |
| thiofanaat-methyl | 1,2 kg $\Rightarrow$ $2/1 \times 1$ (mg) = 2 mg. |

Dermale blootstelling : niet bepaald.

### Duits model (BBLF): [90-percentiel]

Met dit model zijn met de beschikbare gegevens geen inhalatoire blootstellingsniveaus af te leiden. Het dermale blootstellingsniveau wordt door gebruik van ondoordringbare handschoenen als verwaarloosbaar beschouwd.

### Nederlands model: [90-percentiel]

#### *vloeibare formulering*

Inhalatoire blootstelling :  $10 \mu\text{g}$  formulering per half uur =  $0,010 \times \text{concentratie (mg/ml)}$  in  $\mu\text{g}$ .

|                   |                                                                                    |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| benomyl           | geen vloeibare formulering                                                         |
| captan            | $0,01 (\mu\text{l}) \times 546 (\text{mg/ml}) = 6 \mu\text{g} = < 0,01 \text{ mg}$ |
|                   | $0,01 (\mu\text{l}) \times 500 (\text{mg/ml}) = 5 \mu\text{g} = < 0,01 \text{ mg}$ |
| carbendazim       | $0,01 (\mu\text{l}) \times 500 (\text{mg/ml}) = 5 \mu\text{g} = < 0,01 \text{ mg}$ |
| formaline         | niet met dit model te bepalen                                                      |
| prochloraz        | $0,01 (\mu\text{l}) \times 450 (\text{mg/ml}) = 5 \mu\text{g} = < 0,01 \text{ mg}$ |
| procymidon        | $0,01 (\mu\text{l}) \times 500 (\text{mg/ml}) = 5 \mu\text{g} = < 0,01 \text{ mg}$ |
| thiofanaat-methyl | $0,01 (\mu\text{l}) \times 500 (\text{mg/ml}) = 5 \mu\text{g} = < 0,01 \text{ mg}$ |

Deze waarden zijn in het model afgeleid voor hoeveelheden van rond de 25 kg bestrijdingsmiddel. Dit correspondeert redelijk goed met de hoeveelheden die gebruikt worden voor het werken met inrijketels. Voor het handmatig ontsmetten met manden zijn deze hoeveelheden tenminste een factor 10 kleiner. Procymidon kan bij gebruik in niet geventileerde ruimten in meetbare concentraties damp overgaan. De evenwichtsconcentratie hierbij (kamertemperatuur) bedraagt ca.  $1,2 \text{ mg/m}^3$ . Bij het aanmaken van de ontsmettingsvloeistof gedurende een uur zou -bij evenwicht-  $1,2 \text{ mg/m}^3 \times 1,25 \text{ m}^3/\text{uur} \times 1 (\text{uur}) = 1,5 \text{ mg}$  aan damp kunnen worden ingeademd. Aangezien er in dat ene uur in het algemeen geen evenwicht zal worden bereikt, wordt deze hoeveelheid damp verwaarloosd.

De blootstelling aan formaldehyde is volgens het onderhavige model niet te schatten voor de werkzaamheden bij het aanmaken van de dampvloeistof. Gegeven het gasvormige karakter van formaldehyde is het noodzakelijk om adequate ademhalingsbescherming te gebruiken. Meetgegevens van de Arbeidsinspectie bij ontsmettingsprocedures bevestigen dit.

Dermale blootstelling (feitelijk is  $0,5 \times$  potentieel) :  $0,15 \text{ g}$  formulering per half uur =  $0,5 \times 0,15 (\text{ml}) \times \text{concentratie (mg/ml)}$  in  $\text{mg}$  (feitelijk).

|                   |                                                                         |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| benomyl           | geen vloeibare formulering                                              |
| captan            | $0,5 \times 0,15 (\text{ml}) \times 546 (\text{mg/ml}) = 41 \text{ mg}$ |
|                   | $0,5 \times 0,15 (\text{ml}) \times 500 (\text{mg/ml}) = 38 \text{ mg}$ |
| carbendazim       | $0,5 \times 0,15 (\text{ml}) \times 500 (\text{mg/ml}) = 38 \text{ mg}$ |
| formaline         | $0,5 \times 0,15 (\text{ml}) \times 400 (\text{mg/ml}) = 30 \text{ mg}$ |
| prochloraz        | $0,5 \times 0,15 (\text{ml}) \times 450 (\text{mg/ml}) = 34 \text{ mg}$ |
| procymidon        | $0,5 \times 0,15 (\text{ml}) \times 500 (\text{mg/ml}) = 38 \text{ mg}$ |
| thiofanaat-methyl | $0,5 \times 0,15 (\text{ml}) \times 500 (\text{mg/ml}) = 38 \text{ mg}$ |

Deze waarden zijn in het model afgeleid voor hoeveelheden van rond de 25 kg bestrijdingsmiddel.

Dit correspondeert redelijk goed met de hoeveelheden die gebruikt worden voor het werken met inrijketels. Voor het handmatig ontsmetten met manden<sup>12</sup> zijn deze hoeveelheden tenminste een factor 10 kleiner. Hierom worden de blootstellingsniveaus ook een factor 10 lager geschat en voor alle betrokken bestrijdingsmiddelen gesteld op 5 mg.

#### *vaste formulering*

Inhalatoire blootstelling : 7,5 mg formulering per half uur = 15 x gehalte (0,01%) in mg.

|                   |                                  |
|-------------------|----------------------------------|
| benomyl           | $7,5 \times 0,75 = 6 \text{ mg}$ |
|                   | $7,5 \times 0,5 = 4 \text{ mg}$  |
| captan            | $7,5 \times 0,83 = 6 \text{ mg}$ |
| carbendazim       | $7,5 \times 0,5 = 4 \text{ mg}$  |
| formaline         | geen vaste formulering           |
| prochloraz        | geen vaste formulering           |
| procymidon        | $7,5 \times 0,5 = 4 \text{ mg}$  |
| thiofanaat-methyl | $7,5 \times 0,7 = 5 \text{ mg}$  |

Deze waarden zijn in het model afgeleid voor hoeveelheden van rond de 25 kg bestrijdingsmiddel. Dit correspondeert redelijk goed met de hoeveelheden die gebruikt worden voor het werken met inrijketels. Voor het handmatig ontsmetten met manden zijn deze hoeveelheden tenminste een factor 10 kleiner. Hierom worden de blootstellingsniveaus ook een factor 10 lager geschat en voor alle betrokken bestrijdingsmiddelen gesteld op 0,5 mg.

Dermale blootstelling : 1 g formulering per half uur (feitelijk is 0,5 x potentieel) : 0,5 x 1000 (mg) x gehalte (0,01%) in mg.

|                   |                                                |
|-------------------|------------------------------------------------|
| benomyl           | $0,5 \times 1000 \times 0,75 = 375 \text{ mg}$ |
|                   | $0,5 \times 1000 \times 0,5 = 285 \text{ mg}$  |
| captan            | $0,5 \times 1000 \times 0,83 = 415 \text{ mg}$ |
| carbendazim       | $0,5 \times 1000 \times 0,5 = 250 \text{ mg}$  |
| formaline         | geen vaste formulering                         |
| prochloraz        | geen vaste formulering                         |
| procymidon        | $0,5 \times 1000 \times 0,5 = 250 \text{ mg}$  |
| thiofanaat-methyl | $0,5 \times 1000 \times 0,7 = 350 \text{ mg}$  |

Deze waarden zijn in het model afgeleid voor hoeveelheden van rond de 25 kg bestrijdingsmiddel. Dit correspondeert redelijk goed met de hoeveelheden die gebruikt worden voor het werken met inrijketels. Voor het handmatig ontsmetten met manden zijn deze hoeveelheden tenminste een factor 10 kleiner. Hierom worden de blootstellingsniveaus een factor 10 lager geschat. Dit resulteert in geschatte blootstellingsniveaus die variëren tussen 25 en 42 mg.

<sup>12</sup>

Na 1 juli 1992 wordt handmatig dompelen niet meer toelaatbaar (zie P-blad CP 30)

## Bolontsmetting

Engels model en Duits model : geen gegevens.

### Nederlands model :

Inhalatoire blootstelling : verwaarloosbaar te achten voor niet-vluchtige verbindingen.

Dermale blootstelling : De gegevens zijn afgeleid uit blootstellingsonderzoek bij bolontsmetting in Nederland<sup>11</sup>. De gemiddeld waargenomen blootstelling bij het gebruik van manden bedroeg 74 mg bij het gebruik van een ontsmettingsvloeistof van 0,1% (1 g/l) gedurende zes uur. Voor het gebruik van 'drive-in' systemen is de blootstelling gedurende zes uur 14 mg.

Voor de risicobeoordeling is de blootstelling te stellen op respectievelijk 74 en 14 x concentratie (mg/ml) voor het werken met beide dompeltechnieken.

Hierbij dient echter wel te worden bedacht dat bij een dag bolontsmetten met manden globaal een hoeveelheid bollen kan worden behandeld voor 0,1 ha, terwijl bij 'drive-in' systemen deze hoeveelheid goed is voor ca. 0,8 ha.

#### *'drive-in' (inrij) ketels*

|                   |                                   |
|-------------------|-----------------------------------|
| benomyl           | $14 \times 2,5 = 35 \text{ mg}$   |
| captan            | $14 \times 16,5 = 231 \text{ mg}$ |
| carbendazim       | $14 \times 2 = 28 \text{ mg}$     |
| formaline         | $14 \times 4 = 56 \text{ mg}$     |
| prochloraz        | $14 \times 1,8 = 25 \text{ mg}$   |
| procymidon        | $14 \times 2,5 = 35 \text{ mg}$   |
| thiofanaat-methyl | $14 \times 7 = 98 \text{ mg.}$    |

#### *handmatig met manden<sup>12</sup>*

|                   |                                    |
|-------------------|------------------------------------|
| benomyl           | $74 \times 2,5 = 185 \text{ mg}$   |
| captan            | $74 \times 16,5 = 1221 \text{ mg}$ |
| carbendazim       | $74 \times 2 = 148 \text{ mg}$     |
| formaline         | $74 \times 4 = 296 \text{ mg}$     |
| prochloraz        | $74 \times 1,8 = 133 \text{ mg}$   |
| procymidon        | $74 \times 2,5 = 185 \text{ mg}$   |
| thiofanaat-methyl | $74 \times 7 = 518 \text{ mg.}$    |

Het is niet zondermeer duidelijk of de blootstelling aan formaldehyde bij het ontsmetten met formaline kan leiden tot risico's voor de gezondheid van de werker. Recente meetgegevens van de Arbeidsinspectie (die aan TNO niet zijn geëxpliciteerd) suggereren dat de blootstelling waarden (tot  $15 \text{ mg/m}^3$  gedurende 20 min) kan bereiken die het dragen van adequate adembescherming noodzakelijk maken.

## Samenvatting

|                   |                          | Blootstelling (mg)        |                            |                           |        |
|-------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|--------|
|                   |                          | Inhalatoir                |                            | Dermaal                   |        |
|                   |                          | 'drive in'                | manden                     | 'drive in'                | manden |
| Engels<br>(75-%)  | mengen/laden             |                           |                            |                           |        |
|                   | vloeibaar                | ----- niet bepaald -----  |                            | 90-450                    | 5-15   |
|                   | vast                     | 2-8                       | 1-3                        | ----- niet bepaald -----  |        |
| Duits<br>(90-%)   | mengen/laden             |                           |                            |                           |        |
|                   | vloeibaar                | ----- geen gegevens ----- |                            | ----- geen gegevens ----- |        |
|                   | vast                     | ----- geen gegevens ----- |                            | ----- geen gegevens ----- |        |
| Nederl.<br>(90-%) | mengen/laden vloeibaar   |                           |                            |                           |        |
|                   | <i>benomyl</i>           |                           | geen vloeibare formulering |                           |        |
|                   | <i>captan</i>            | < 0,01                    | < 0,01                     | 41                        | 5      |
|                   | <i>carbendazim</i>       | < 0,01                    | < 0,01                     | 38                        | 5      |
|                   | <i>formaline</i>         | ?                         | ?                          | 30                        | 5      |
|                   | <i>prochloraz</i>        | < 0,01                    | < 0,01                     | 34                        | 5      |
|                   | <i>procymidon</i>        | < 0,01                    | < 0,01                     | 38                        | 5      |
|                   | <i>thiofanaat-methyl</i> | < 0,01                    | < 0,01                     | 38                        | 5      |
|                   | mengen/laden vast        |                           |                            |                           |        |
|                   | <i>benomyl</i>           | 6                         | 0,5                        | 375                       | 38     |
|                   | <i>captan</i>            | 6                         | 0,5                        | 415                       | 42     |
|                   | <i>carbendazim</i>       | 4                         | 0,5                        | 250                       | 25     |
|                   | <i>formaline</i>         |                           | geen vaste formulering     |                           |        |
|                   | <i>prochloraz</i>        |                           | geen vaste formulering     |                           |        |
|                   | <i>procymidon</i>        | 4                         | 0,5                        | 250                       | 25     |
|                   | <i>thiofanaat-methyl</i> | 5                         | 0,5                        | 350                       | 35     |
|                   | bolontsmetten            |                           |                            |                           |        |
|                   | <i>benomyl</i>           | verwaarloosbaar           |                            | 35                        | 185    |
|                   | <i>captan</i>            | verwaarloosbaar           |                            | 231                       | 1221   |
|                   | <i>carbendazim</i>       | verwaarloosbaar           |                            | 28                        | 148    |
|                   | <i>formaline</i>         | ?                         |                            | 56                        | 296    |
|                   | <i>prochloraz</i>        | verwaarloosbaar           |                            | 25                        | 133    |
|                   | <i>procymidon</i>        | verwaarloosbaar           |                            | 35                        | 185    |
|                   | <i>thiofanaat-methyl</i> | verwaarloosbaar           |                            | 98                        | 518    |

Bovenstaande gegevens hebben betrekking op het onbeschermd (blote handen en onderarmen) aanmaken van een ontsmettingsvloeistof gedurende een half uur en het dito dompelen van de bollen met één ontsmettingseenheid (inrijketel of met manden) gedurende zes uur op een werkdag.

De totale blootstelling op een werkdag te gebruiken voor een risico-evaluatie wordt voor het ontsmetten van bollen geschat op:

|                                           | inhalatoir<br>(mg/dag) | dermaal |
|-------------------------------------------|------------------------|---------|
| benomyl (vaste formulering)               | 6                      | 410     |
| captan (vaste formulering)                | 6                      | 1263    |
| captan (vloeibare formulering)            | < 0,01                 | 1226    |
| carbendazim (vaste formulering)           | 4                      | 278     |
| carbendazim (vloeibare formulering)       | < 0,01                 | 153     |
| prochloraz (vloeibare formulering)        | < 0,01                 | 138     |
| procymidon (vaste formulering)            | 4                      | 285     |
| procymidon (vloeibare formulering)        | < 0,01                 | 190     |
| thiofanaat-methyl (vaste formulering)     | 5                      | 534     |
| thiofanaat-methyl (vloeibare formulering) | < 0,01                 | 523     |

Voor het werken met formaline kunnen geen goede schattingen van de inhalatoire blootstelling worden gemaakt. Op basis van een serie metingen (met kortdurende blootstellingswaarden tot 15 mg/m<sup>3</sup>) van de Arbeidsinspectie, waarvan de representativiteit niet duidelijk is, en op basis van het gegeven dat formaldehyde een gasvormig actief ingrediënt is met een MAC-waarde die naar het zich laat aanzien in de nabije toekomst lager zal worden gesteld dan de huidige 1,5 mg/m<sup>3</sup>, dient voor het werken met dit middel adequate adembescherming gedragen te worden. De dermale blootstelling wordt geschat op 301 mg.

## Bijlage 4

### Blootstellingsschatting van grondontsmettingsmiddelen

De hier te beschouwen vier actieve stoffen in grondontsmettingsmiddelen komen voor in vloeibare formuleringen die hieronder zijn samengevat.

- 1) dichloorpropeen:      Telone II 1108 g/l (6715)  
                                 Nematrap 1160 g/l (10659)  
                                 AArocint-Nieuw 1100 g/l (7485)  
                                 Di-TrapeX-nieuw 728 g/l (9034)
- 2) etridiazool:            AArocint-Nieuw 11,5 g/l (7485)
- 3) methylisothiocyanaat: Di-TrapeX-nieuw 332 g/l (9034)
- 4) metam-natrium (ontleedt tot methylisothiocyanaat):  
                                 AAmonam GC 510 g/l (6211)

Het toepassingsgebied voor grondontsmettingsmiddelen dat hier wordt beschouwd, is als nematocide in de bloembollenteelt. De geadviseerde doseringen voor grondinjectieapparaat zijn hieronder aangegeven.

Telone II : 2,4 l/are

Nematrap : 1,6 l/are

AArocint-Nieuw : 3,5-5 l/are

Di-TrapeX-nieuw : 5 l/are (injectie en spitsfrees)

AAmonam GC : 10-15 l/are

Blootstelling kan optreden bij het laden van de injectieapparatuur en de feitelijke toepassing (het injecteren).

De blootstelling aan grondontsmettingsmiddelen kan bij de werkzaamheden zowel dermaal, inhalatoir als oraal plaats vinden. Orale blootstelling wordt in het onderstaande niet in beschouwing genomen omdat bij elementaire persoonlijke hygiëne (NB veiligheidsaanbevelingen op te nemen in de gebruiksaanwijzing) van orale opname nauwelijks sprake zal zijn.

De dampwerking van een middel wordt met name bepaald door de verzadigingsdampdruk van de betrokken actieve ingrediënten bij de temperatuur waarbij wordt gewerkt. In de Pesticide Manual zijn de hieronder aangegeven waarden vermeld.

dichloorpropeen : 3,7 kPa bij 20 °C

etridiazool : 13 mPa bij kamertemperatuur

methylisothiocyanaat : 2,7 kPa bij 20 °C

metam-natrium : ontleedt tot methylisothiocyanaat

Deze waarden geven aan, dat voor dichloorpropeen en methylisothiocyanaat een zeer aanzienlijke dampwerking wordt verwacht. Hierop berust ook voor een deel de effectiviteit. De dampdruk van etridiazool is hier gesteld op 13 mPa, ondanks de beschikbaarheid van gegevens die zouden kunnen wijzen op een hogere dampdruk (zie hiervoor de bijlage over bolontsmettingsmiddelen).

Voor de beoordeling gaat het dus om :

- 1) het laden van de injectieapparatuur met een vloeibare formulering met concentraties van
  - dichloorpropeen (728-1160) g/l
  - etridiazool (11,5 g/l)
  - methylisocyanaat (332 g/l)
  - metam-natrium (510 g/l)
- 2) het injecteren van de grond met bovengenoemde concentraties.

Bij de beoordeling wordt genormeerd op een toepassingsduur van zes uur per dag voor het feitelijke grondontsmetten (2 ha) en één uur voor het laden van de injectieapparatuur.

De hier gebruikte gegevens voor het schatten van de blootstelling zijn berekend met het blootstellings-model van de MAFF in Engeland<sup>13</sup> en het model dat in West-Duitsland<sup>14</sup> wordt gehanteerd. De uiteindelijke beoordeling gebeurt op basis van een evaluatie van de openbare literatuur<sup>15</sup> over de blootstelling aan bestrijdingsmiddelen en een onderzoek uitgevoerd naar de blootstelling aan het grondontsmettingsmiddel dichloorpropeen in de bollenteelt<sup>16</sup>.

### Mengen/laden

Engels model (MAFF): [75-percentiel]

Inhalatoire blootstelling : niet bepaald.

Dermale blootstelling : niet bruikbaar voor het onderhavige doel gegeven de aard van de containers die sterk afwijken van de vaten die aan het Engelse model ten grondslag liggen.

Duits model (BBLF): [90-percentiel]

De gegevens zijn niet verkregen bij het mengen en laden voor het grondontsmetten, maar voor het neerwaarts toepassen met spuitapparatuur.

Inhalatoire blootstelling : (voor dichloorpropeen met een spreiding in de toepassing van 160 l/ha van 1,16 kg/l = 185,6 kg/ha tot 500 l/ha van 1,1 kg/l = 550 kg/ha).  $0,0014 \times [185,6-500] \text{ (kg/ha)} \times 2 \text{ (ha)} = 0,5-1,4 \text{ mg}$ . Hierbij is geen rekening gehouden met de hoge vluchtigheid van dichloorpropeen.

Dermale blootstelling : verwaarloosbaar geacht door het veronderstelde gebruik van beschermende handschoenen.

---

<sup>13</sup> Joint Medical Panel of the Scientific Subcommittee on Pesticides of the Ministry of Agriculture, Fisheries and Food and the Toxicology Committee of the British Agrochemical Association, 1986, Estimation of Exposure and absorption of pesticides by spray operators, MAFF, Pesticides Registration Department, Harpenden Laboratory, Harpenden, Herts, Engeland.

<sup>14</sup> Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft Bundesrepublik Deutschland, 1988, Richtlinien für die Amtliche Prüfung von Pflanzenschutzmitteln Teil I. 3-3/1 Kennzeichnung von Pflanzenschutzmitteln - Gesundheitsschutz -, Risikoabschätzung für die Auswahl geeigneter Hinweise und sonstiger Massnahmen zum Schutz des Anwenders beim Umgang mit Pflanzenschutzmitteln, Abteilung für Pflanzenschutzmittel und Anwendungstechnik der Biologischen Bundesanstalt Braunschweig, West-Duitsland.

<sup>15</sup> J.J. van Hemmen, 1992 <sup>15</sup>, Assessment of Occupational Exposure to Pesticides in Agriculture. Part I General aspects. Part II Mixing and loading. Part III Application, S-reeks DGA, in druk.

<sup>16</sup> D.H. Brouwer, E.J. Brouwer, J.A.F. de Vreede, R.T.H. van Welie, N.P.E. Vermeulen and J.J. van Hemmen, 1990, Environmental monitoring of Z- and E-1,3-dichloropropene in the Dutch flower-bulb culture, Arch. Environ. Contam. Toxicol. 20, 1-5.



Nederlands model: [90-percentiel]

De gegevens over de inhalatoire blootstelling bij het laden zijn gegeven de hoge vluchtigheid van dichloorpropeen en isothiocyanaat, niet van toepassing. Bovendien is in veldonderzoek de inhalatoire blootstelling van de werker gemeten over de gecombineerde periode van laden en injecteren (zie hieronder).

De dermale blootstelling zal naar alle waarschijnlijkheid niet hoger zijn dan de blootstelling bij het laden en mengen van een vloeibaar middel voor een spuittoepassing. Op grond van het Nederlands model bedraagt deze dermale blootstelling 300 mg/uur formulering. Voor dichloorpropeen (0,73-1,16 kg/l), het kwantitatief veruit belangrijkste grondontsmettingsmiddel, zou dit neerkomen op ca. 300 mg dichloorpropeen. Voor etridiazool (0,01 kg/l) is dit ca. 3 mg. De dermale blootstelling bij methylisothiocyanaat (0,33 kg/l) zou dan ca. 100 mg bedragen en de dermale blootstelling aan metam-natrium (0,5 kg/l) ca. 150 mg. Omdat metam-natrium zeer instabiel is in verdunningen, zal een deel hiervan worden omgezet in methylisothiocyanaat (<150 mg).

**Grondontsmetten met injectieapparatuur**

Engels en Duits model: geen gegevens.

Nederlands model: [90-percentiel]

De blootstelling bij het grondontsmetten is alleen beschreven voor dichloorpropeen en dan ook nog uitsluitend de inhalatoire blootstelling. Voor de Nederlandse situatie is onderzoek in de bollenteelt beschreven<sup>4</sup>. Hierbij werd voor een aantal grondontsmetters een blootstelling gemeten die varieerde van 1,9-18,9 mg/m<sup>3</sup> over de periode dat er daadwerkelijk met dichloorpropeen werd gewerkt (laden en injecteren). Het 90-percentiel van deze blootstellingsniveaus bedroeg ca. 10 mg/m<sup>3</sup>, hetgeen overeenkomt met  $10 \text{ (mg/m}^3\text{)} \times 1,25 \text{ (m}^3\text{/uur)} = 12,5 \text{ mg/uur}$ . Dit komt voor de te beoordelen periode van één uur laden en zes uur injecteren neer op  $7 \text{ (uur)} \times 12,5 \text{ (mg/uur)} = 87,5 \text{ mg inhalatoire blootstelling per dag}$ . Voor etridiazool wordt een werker maximaal blootgesteld aan de verzadigingsdampspanning (1,5 mg/uur), dwz <<10 mg. Voor methylisothiocyanaat wordt een vergelijkbare blootstelling verwacht als die voor dichloorpropeen, gegeven de vergelijkbare dampspanning. De blootstelling bij het grondontsmetten met metam-natrium zal door mogelijke omzetting van deze stof in methylisothiocyanaat maximaal dezelfde blootstellingsniveaus kunnen bereiken als voor dichloorpropeen. In de praktijk zal dit echter aanzienlijk lager zijn.

De dermale blootstelling zal naar alle waarschijnlijkheid tijdens het toepassen zeer beperkt zijn in vergelijking met de blootstelling bij het neerwaarts spuiten en wordt daarom verwaarloosd.

## Samenvatting

### Blootstelling (mg)

#### Inhalatoir

#### Dermaal

|                   |                                |               |               |
|-------------------|--------------------------------|---------------|---------------|
| Engels<br>(75-%)  | mengen/laden                   | geen gegevens | geen gegevens |
|                   | grondontsmetten                | geen gegevens | geen gegevens |
| Duits<br>(90-%)   | mengen/laden                   | > 1,4         | geen gegevens |
|                   | grondontsmetten                | geen gegevens | geen gegevens |
| Nederl.<br>(90-%) | grondontsmetten, incl<br>laden |               |               |
|                   | <i>dichloorpropeen</i>         | 87,5          | 300           |
|                   | <i>etridiazool</i>             | <<10          | 3             |
|                   | <i>methylisothiocyanaat</i>    | 87,5          | 100           |
|                   | <i>metam-natrium</i>           | <87,5 (mitc)  | <150 (mitc)   |

Bovenstaande gegevens hebben betrekking op het onbeschermd (blote handen en onderarmen en geen adembescherming) laden van een ontsmettingsvloeistof gedurende één uur en het dito ontsmetten van de grond met injectie gedurende zes uur op een werkdag.

Met het oog op het belang van zekerheid over de dampdruk van etridiazool is nader inzicht gewenst (zie blootstellingsschatting bolontsmettingsmiddelen). Indien de risico-evaluatie daartoe aanleiding geeft, is meer inzicht nodig in de snelheid van het ontstaan van methylisothiocyanaat uit metam-natrium.

## Bijlage 5

### Overzicht toxicologisch onderzoek

Hieronder volgt een overzicht van de typen onderzoek genoemd in het Aanvraagformulier toelating bestrijdingsmiddelen. De laatste kolom geeft aan of een bepaald type onderzoek is opgenomen in het pakket dat minimaal moet worden aangeleverd. Afhankelijk van de uitkomsten van het onderzoek en/of wijze van toepassen van de middelen kan additioneel onderzoek gevraagd worden.

De tabel is ontleend aan de Richtlijnen toxicologisch onderzoek van juni 1991

|            |                                                                   |      |
|------------|-------------------------------------------------------------------|------|
| E.1        | Identiteit en zuiverheid van de technische stof                   | ja   |
| E.2        | Gegevens over acute toxiciteit                                    |      |
| E.2.1. (1) | acuut oraal technische stof                                       | ja   |
| E.2.1. (2) | acuut oraal handelsmiddel                                         | ja   |
| E.2.3. (1) | acuut dermaal technische stof                                     | ja   |
| E.2.3. (2) | acuut dermaal handelsmiddel                                       | ja   |
| E.2.4      | acuut inhalatie handelsmiddel                                     | ja # |
| E.3        | Gegevens over irritatie en sensibilisatie                         |      |
| E.3.1. (1) | huidirritatie technische stof                                     | ja   |
| E.3.1. (2) | huidirritatie handelsmiddel                                       | ja   |
| E.3.3. (1) | oogirritatie technische stof                                      | ja   |
| E.3.3. (2) | oogirritatie handelsmiddel                                        | ja   |
| E.3.3      | sensibilisatie technische stof                                    | ja   |
| E.4        | Gegevens over sub-acute toxiciteit                                |      |
| E.4.1.     | subacuut oraal technische stof                                    | nee  |
| E.4.2. (1) | subacuut dermaal technische stof                                  | nee  |
| E.4.2. (2) | subacuut dermaal handelsmiddel                                    | nee  |
| E.4.3. (1) | subacuut inhalatie technische stof                                | nee  |
| E.4.3. (2) | subacuut inhalatie handelsmiddel                                  | nee  |
| E.5        | Gegevens over semi-chronische toxiciteit                          |      |
| E.5.1. (1) | semichronisch oraal rat technische stof, tenzij gasvormend middel | ja   |
| E.5.1. (2) | semichronisch oraal tweede diersoort, technische stof             | ja * |
| E.5.2.     | semichronisch dermaal technische stof                             | nee  |
| E.5.3.     | semichronisch inhalatie voor gasvormende middelen                 | ja   |
| E.6        | Chronische orale toxiciteit                                       | ja * |
| E.7        | Mutageniteit                                                      |      |
| E.7.1      | genmutaties met bacteriën                                         | ja   |
| E.7.2      | genmutaties in een eukaryotische systeem                          | ja   |
| E.7.3      | test voor chromosoomafwijkingen zoogdiercellen                    | ja   |
| E.8        | Carcinogeniteit                                                   | ja # |

|      |                                                                               |      |
|------|-------------------------------------------------------------------------------|------|
| E.9  | 2-Generatiereproductieonderzoek                                               | ja   |
|      | Teratogeniteit                                                                | ja   |
| E.10 | Metabolisme en kinetiek                                                       | ja   |
| E.11 | Speciale onderzoeken                                                          |      |
|      | E.11.1 Cholinesterase remming                                                 | ja # |
|      | E.11.2 Neurotoxiciteit                                                        | ja # |
|      | E.11.3 Oogafwijkingen (wel bij nitroverbindingen)                             | ja # |
|      | E.11.4 Afwijkingen in het bloed (wel bij nitroverbindingen en chlooranilines) | ja # |

\* = middelen toegelaten op voedingsgewassen

# = in een aantal gevallen