

Gezondheidsrisico van blootstelling aan de weekmaker di(2-ethylhexyl)-ftalaat (DEHP) op de werkplek

H.A.A.M. Dirven en F.J. Jongeneelen¹

Summary

Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) is a plasticizer commonly used in polyvinylchloride (PVC) plastics. DEHP can induce liver tumors in rats and mice. Occupational exposure to DEHP was studied in two factories: i.e. a PVC boot factory and a PVC cable factory. Workers in the PVC boot factory were exposed to a maximum of 1.2 mg/m³ DEHP. With a new method for biological monitoring of DEHP we have found a significant increase in the urinary concentrations of three metabolites of DEHP over the workshift. Workers in the cable factory exposed to a maximum of 1.2 mg/m³ DEHP, showed a one- to fourfold increase in the urinary concentrations of four metabolites of DEHP over the workshift. With a simplified model it was estimated that the uptake of DEHP during a workday is 0.49-1.9 mg. It is unlikely that occupational exposure to DEHP at the concentrations as found in our study is a major risk factor for developing hepatocellular tumors.

Inleiding

Di(2-ethylhexyl)ftalaat (DEHP) (CAS nummer 117-81-7) is een weekmaker die in polyvinylchloride plastics gebruikt wordt. De verbinding is ook wel bekend onder de naam dioctylftalaat en de merknamen Hexaplas DOP, Bisoflex DOP en Flexol DOP.

Voor zover bekend wordt deze weekmaker niet in Nederland geproduceerd, maar alleen verwerkt. In 1985 werd in Nederland ongeveer 24 000 ton weekmaker gebruikt en bestond 49% van deze hoeveelheid uit DEHP (de Groot, 1985). PVC met de weekmaker DEHP werd voornamelijk gebruikt bij de productie van films en folies, kabelisolatie, laarzen, zolen en vloerbedekking (vinyl tapijten) (de Groot, 1987).

De toxiciteit van DEHP is recent samengevat door Burg (1988). Bij ratten en muizen die met DEHP werden behandeld, werden levertumoren gevonden. Deze effecten werden in 1982 gerapporteerd (NTP). De International Agency for Research on Cancer (1987) heeft op basis van deze studies DEHP geklassificeerd als een mogelijk humaan carcinogeen (klasse 2b). Hoe DEHP leverkanker veroorzaakt is op dit moment nog onbekend. DEHP is niet genotoxisch. Men veronderstelt dat de carcinogeniteit van DEHP samenhangt met peroxisoom proliferatie en/of met celproliferatie (Rao and Reddy, 1987; Conway et al., 1989). In dit

laatste geval zou DEHP als een promotor kunnen worden geklassificeerd. Het lijkt aannemelijk dat een combinatie van beide eigenschappen uiteindelijk de carcinogeniteit van DEHP veroorzaakt (Dirven, 1993d).

In Nederland is geen MAC-waarde voor DEHP vastgesteld. De Amerikaanse TLV voor DEHP is 5 mg/m³; in veel andere landen geldt eveneens een grenswaarde van 5 mg/m³ op de werkplek (ILO, 1989). De American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) heeft de TLV gebaseerd op de aanname dat het een verbinding met een lage toxiciteit is (ACGIH, 1986). Bij het vaststellen van deze grenswaarde werd geen rekening gehouden met de carcinogene effecten van DEHP.

De toxiciteit van DEHP voor de mens is afgeleid van proefdiergegevens; epidemiologische gegevens ontbreken. De extrapolatie van proefdiergegevens naar de mens is moeilijk omdat:

1. niet bekend is of de meest bestudeerde effecten (peroxisoom proliferatie/celproliferatie) oorzakelijk iets te maken hebben met de carcinogeniteit van DEHP.

2. er soortverschillen in gevoeligheid bestaan voor de beide effecten tussen ratten of muizen en de mens. Het duidelijkste zijn die voor de effecten die samenhangen met peroxisoom proliferatie. Vele in vivo en in vitro studies geven aan dat primaten veel minder gevoelig zijn voor het optreden van peroxisoom proliferatie dan ratten en muizen (Stott, 1988; Turnbull and Rodricks, 1985). Ook eigen onderzoek geeft aan dat peroxisoom proliferatie bij primaten pas optreedt bij 30 maal hogere concentraties DEHP dan bij de rat (Dirven et al., 1993c).

Er is weinig bekend over opname bij werknemers als gevolg van de beroepsmatige blootstelling aan DEHP. Inhalatoire opname zal kwantitatief het belangrijkste zijn, omdat de dermale opname laag is (Elsisi et al., 1989).

Bij kamertemperatuur kan DEHP als een aerosol op de werkplek ontstaan. Gezien de hoge dampspanning van DEHP is blootstelling aan gasvormig DEHP alleen te verwachten bij hogere proces temperaturen.

In een recente studie van Vainiotalo en Pfäffli (1990) werden in negen PVC verwerkende industrieën DEHP concentraties in de lucht gemeten van 0,02 tot 0,5 mg/m³.

De onduidelijkheid over de gezondheidsrisico's van DEHP heeft geleid tot onderzoek waarin naast biochemische

1. Vakgroep Toxicologie, Katholieke Universiteit Nijmegen.

effecten van DEHP ook de blootstelling aan DEHP in de arbeidssituatie is onderzocht (Dirven et al., 1993c). In dit artikel zal vooral over dit laatste aspect worden gerapporteerd. Een nieuwe methode voor biologische monitoring van DEHP zal worden beschreven en de resultaten van een onderzoek bij een laarzenfabriek en een kabelfabriek zullen worden gepresenteerd.

Onderzoeksopzet en methoden

Onderzoeksopzet

Arbeidshygiënisch onderzoek werd uitgevoerd in twee fabrieken: een laarzenfabriek en een kabelfabriek.

Laarzenfabriek

In deze fabriek werd wekelijks 30 ton DEHP verwerkt. In een semi-open papenheimer (procestemperatuur 160°C) werd een pasta bereid die naar een extruder (procestemperatuur 170°C) werd geleid. De produktie gebeurde batch-gewijs. In iedere ploeg (6.00-14.00 uur) werkten drie werknemers die zowel bij het granuleer-, als bij het extrusieproces betrokken waren.

Het onderzoek duurde 3 weken en in totaal waren 9 personen betrokken bij deze studie. Op de eerste dag en laatste dag van de werkweek werd DEHP-blootstelling resp. 2 x 2 uur en 1 x 2 uur gemeten met personal air sampling. Urinemonsters werden aan het begin en eind van de eerste en laatste werkdag van de werkweek verzameld.

Kabelfabriek

In deze fabriek werden kabels voorzien van een PVC of van een polyethyleen coating. Voorafgaande aan de meetweek was gedurende 6 weken 12 500 kg DEHP/week gebruikt. PVC-granules werden geproduceerd in een gesloten systeem (procestemperatuur 200°C). De werknemer betrokken bij dit proces verbleef in een geluidsdichte cabine. De geproduceerde granules werden gebruikt voor het coaten van kabels (procestemperatuur 200°C). De produktie vond batch-gewijs plaats.

Zes werknemers in 2 ploegen (werktijden 6.00-14.00 uur en 14.00-20.00 uur) waren betrokken bij het onderzoek. Van deze 6 personen waren twee werknemers verantwoordelijk voor het mengproces en de overige vier waren betrokken bij het coaten van de kabels. Op de eerste werkdag van de werkweek werd met personal air sampling de blootstelling van iedere werknemer in een ploeg bepaald (2 x 2 uur/arbeider). Urinemonsters werden verzameld aan het begin en aan het eind van de werkdag op de eerste en vierde dag van de werkweek.

Biologische monitoring van DEHP

DEHP wordt na opname in het lichaam gehydrolyseerd tot 2-ethyl-1-hexanol en mono(2-ethylhexyl)ftalaat (MEHP). MEHP wordt in de lever gehydroxyleerd tot een aantal metabolieten. Deze metabolieten worden internationaal genummerd volgens een methode geïntroduceerd door Albro (1986). Een beknopt overzicht van het metabolisme van DEHP in de mens staat in figuur 1.

Een methode is ontwikkeld om de concentraties van vier metabolieten van DEHP te bepalen in urinemonsters. Urinemonsters worden daarbij enzymatisch gehydrolyseerd en vervolgens met ether geëxtraheerd. Na ethylering ontstaan metabolieten die met behulp van gaschromatografie worden gescheiden. Detectie vindt plaats met behulp van een massa-selectieve detector (MSD). Detectie limieten (signaal/ruis groter dan 3) voor de vier metabolieten zijn 25 µg/l voor MEHP en metaboliet IX, 13 µg/l voor metaboliet VI en 16 µg/liter voor metaboliet V. De variantiecoëfficiënt (gebaseerd op duplo bepalingen van urinemonsters van blootgestelde werknemers) was 16% voor MEHP

(n = 55, gemiddelde concentratie 0,157 mg/l); 6% voor metaboliet VI (n = 52, gemiddelde concentratie 0,169 mg/l); 9% voor metaboliet IX (n = 60, gemiddelde concentratie 0,175 mg/l en 9% voor metaboliet V (n = 60, gemiddelde concentratie 0,130 mg/l).

Voor een uitvoerige beschrijving van de methode, zie Dirven et al., 1993a.

Personal air sampling van DEHP

DEHP-concentraties in de ademzone van werknemers werden bepaald als een 2-uurs tijdgewogen gemiddelde concentratie. Lucht werd aangezogen over een mixed cellulose membraan filter (aanzuignelheid 1 l/min). De filters werden geëxtraheerd met CS₂ en na toevoeging van een interne standaard geanalyseerd met een GC, zoals beschreven in methode S40 van de US National Institute for Occupational Safety and Health (1977).

Kwantificering vond plaats door de piek oppervlakten te vergelijken met een ijklijn van DEHP in CS₂. De detectiegrens was 1 µg/filter (= 8,3 µg/m³).

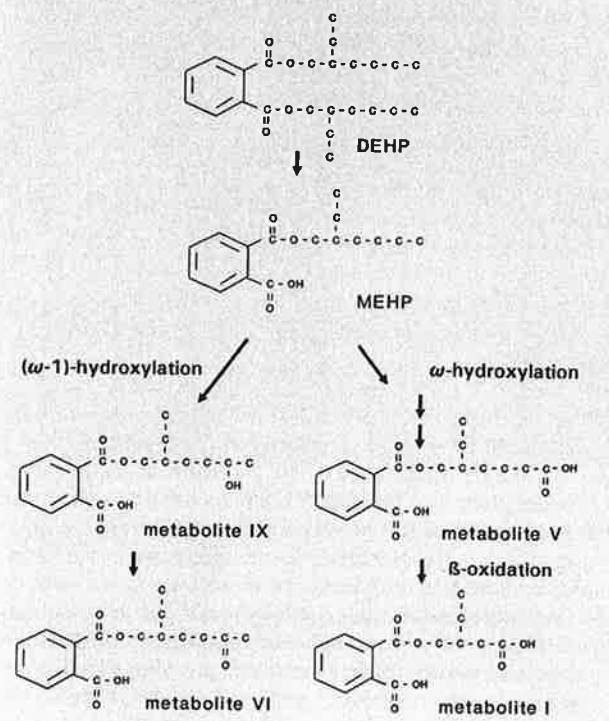
Resultaten

Analytische validatie van biologische monitoring

In figuur 2A en 2B zijn chromatogrammen afgebeeld van een blanco urinemonster en een urinemonster waaraan vier metabolieten van DEHP (MEHP, metaboliet IX, VI en V) zijn toegevoegd. Zowel een zogenaamd total ion current chromatogram als single-ion chromatogrammen zijn afgebeeld. Massa fragmenten 149 en 177 zijn beide karakteristiek voor metabolieten van DEHP.

In figuur 2C is een chromatogram afgebeeld van een urinemonster van een werknemer blootgesteld aan DEHP. Alle vier de metabolieten zijn te detecteren in dit urinemonster. Uit aanvullend onderzoek aan urinemonsters van 5 personen bleek dat meer dan 80% van metaboliet

Figuur 1. Het metabolisme van DEHP. DEHP wordt gehydrolyseerd tot MEHP. Hydroxylering kan plaats vinden op de ω- en op de (ω-1)-positie. Verdere omzettingen door alcohol dehydrogenasen en aldehyde dehydrogenasen geven keto-metabolieten en dicarbonzuren. Dicarbonzuren kunnen een β-oxidatie reactie ondergaan (Albro, 1986).



VI en IX in geconjugeerde vorm (geconjugeerd aan glucuronzuur en/of aan sulfaten) voorkomt. Gemiddeld 40% van metaboliet V bleek geconjugeerd te zijn, terwijl voor MEHP een grote interindividuele variatie in conjugatie status werd gevonden (0 tot 80% van MEHP was geconjugeerd aanwezig).

Deze data geven aan dat de methode geschikt is voor biologische monitoring van DEHP.

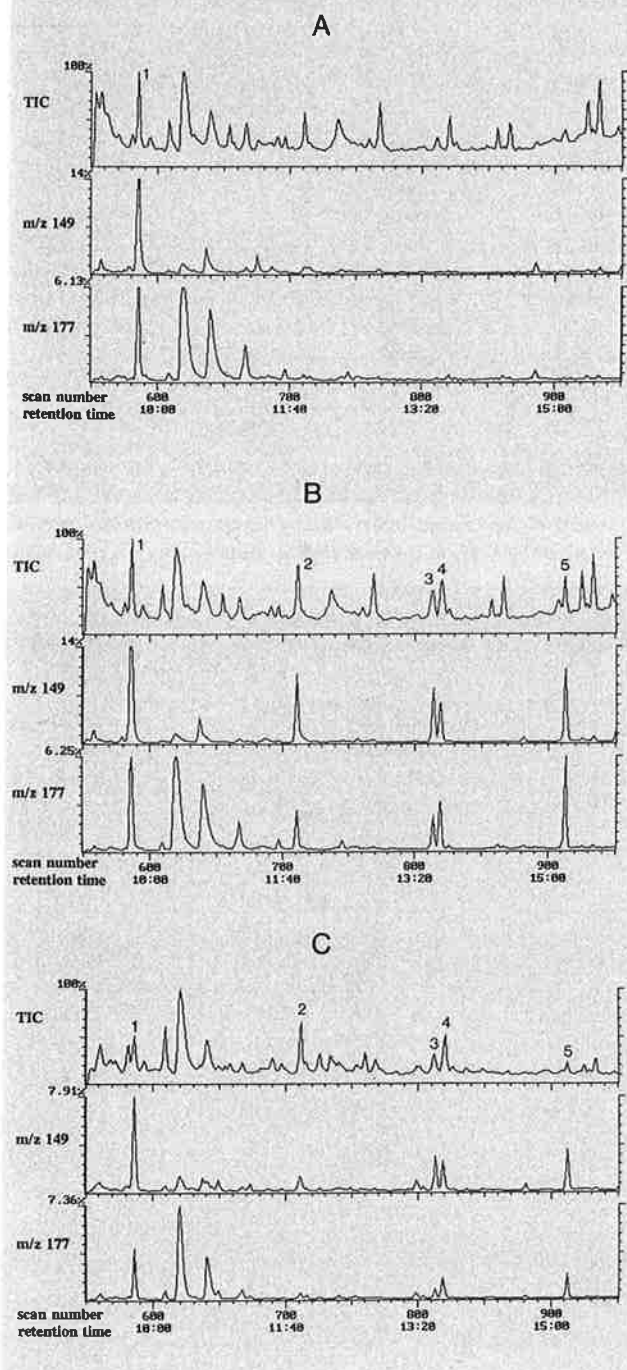
Figuur 2. GC-MS total ion chromatogram (TIC) and single-ion chromatogrammen (m/z 149 en m/z 177) van een

A) blanco urinemonster

B) urinemonster waaraan DEHP metabolieten zijn toegevoegd.

C) urinemonster van een werknemer met expositie aan DEHP.

piek 1 = interne standaard (monopentylftaal); piek 2 = MEHP; piek 3 = metaboliet VI, piek 4 = metaboliet IX en piek 5 = metaboliet V.



Biologische monitoring van werknemers

Laarzenfabriek

De concentraties DEHP-metabolieten in urinemonsters van 9 werknemers gedurende een werkweek zijn afgebeeld in figuur 3. De concentraties van de DEHP-metabolieten zijn 1,2- tot 2,3-maal hoger in urinemonsters verzameld aan het eind van de werkdag ten opzichte van urinemonsters verzameld aan het begin van de werkdag. Deze resultaten werden zowel gevonden op de eerste als de laatste dag van de werkweek.

De toename van de concentratie metabolieten IX, VI en V gedurende een werkdag was statistisch significant (tabel 1). De concentraties van de vier metabolieten in urinemonsters verzameld aan het begin van de werkdag op dag 1 en dag 5 zijn vergelijkbaar.

Kabelfabriek

Mediane concentraties voor de vier metabolieten in urinemonsters verzameld bij 6 werknemers in een kabelfabriek staan vermeld in tabel 2.

De concentraties van alle vier de metabolieten zijn 1,2-4,5 x hoger in urinemonsters verzameld aan het eind van de werkdag in vergelijking met urinemonsters verzameld aan het begin van de werkdag. De gevonden toename is echter niet significant. De concentraties van de vier metabolieten in urinemonsters verzameld aan het begin van de werkdag op dag 1 en dag 4 zijn vergelijkbaar.

Personal air sampling

In tabel 3 zijn de gemiddelde concentraties DEHP in de ademzone van de werknemers vermeld zoals die bepaald zijn in de twee fabrieken. Een onderscheid is gemaakt tussen werknemers betrokken bij het mengproces en werknemers betrokken bij het extrusieproces. Binnen beide fabrieken werd een grote variatie gevonden in de DEHP blootstelling, zelfs binnen een werkdag. Dit werd o.a. veroorzaakt door de batch-gewijze productie methoden.

Discussie

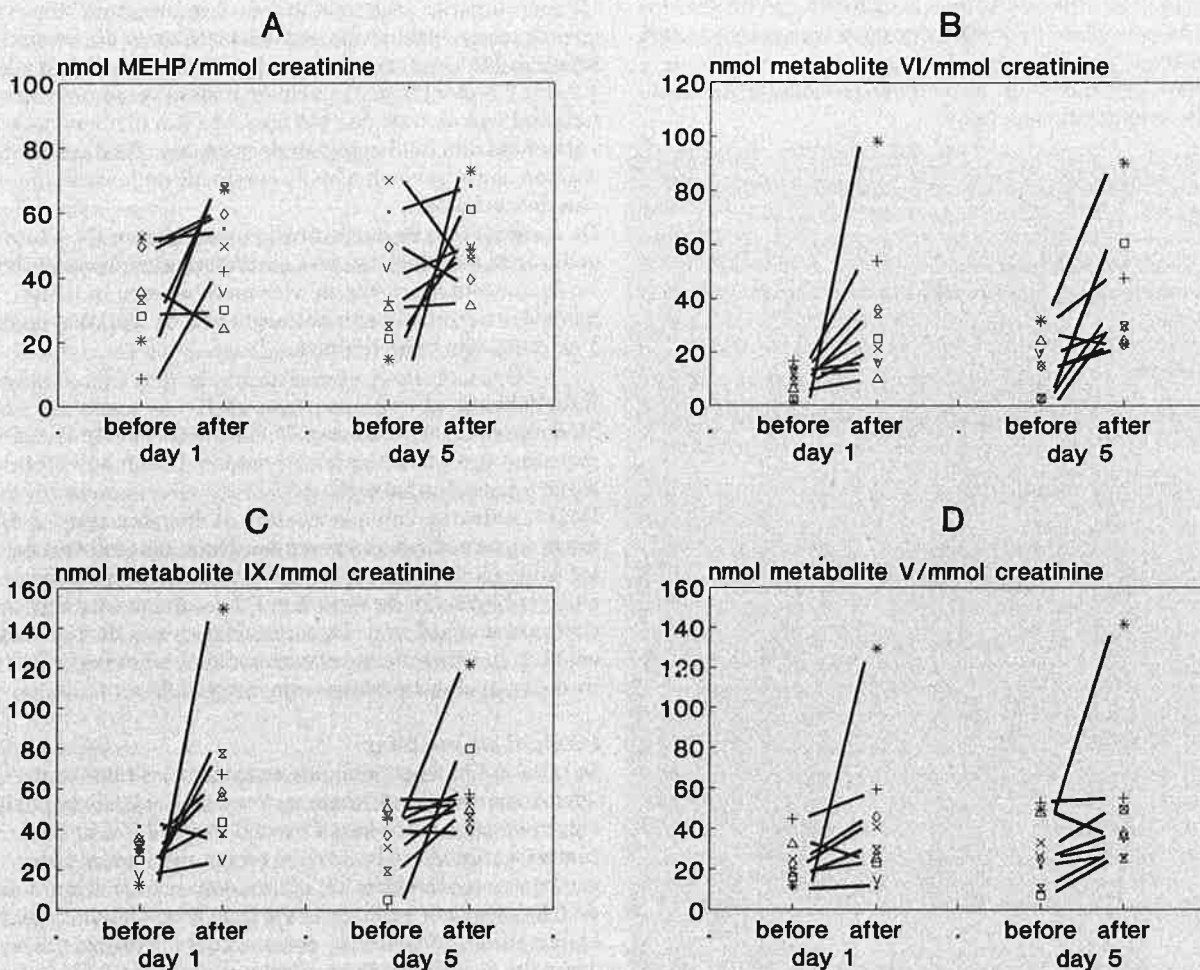
De DEHP-concentraties in omgevingslucht zoals gevonden in twee Nederlandse fabrieken, liggen in dezelfde orde van grootte als in vijf Finse fabrieken (Vainiotalo en Pfäffi, 1990), namelijk in de 0-1000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ range.

Opname van DEHP kon met biologische monitoring worden vastgesteld in een laarzenfabriek. De concentraties van metaboliet VI, IX en V waren significant hoger in urinemonsters verzameld aan het eind van de werkdag in vergelijking met urinemonsters verzameld aan het begin van de werkdag. In een kabelfabriek waren de verhogingen in de concentraties van de vier DEHP-metabolieten in de urinemonsters niet statistisch significant.

Er werd geen relatie gevonden tussen de DEHP-concentraties in de lucht en de concentraties van de DEHP-metabolieten in urine. Dit kan liggen aan de beperkte omvang van de dataset. Een meer omvangrijke studie kan uitsluitel geven.

De halfwaardetijd van DEHP is ongeveer 12 uur (Schmid and Schlatter, 1985). Het geschiktste tijdstip om urinemonsters te verzamelen leek daarom het eind van een 8-urige werkdag. De urinemonsters verzameld op maandagmorgen (na 48 uur zonder beroepsmatige DEHP blootstelling) kunnen beschouwd worden als blanco urinemonsters. Echter, alle vier DEHP-metabolieten konden worden aangetoond in urinemonsters verzameld na een periode van 48 uur zonder beroepsmatige blootstelling aan DEHP. In gemengde urinemonsters van niet-beroepsmatige blootgestelde personen konden daartegen, met uitzondering van MEHP geen metabolieten worden aangetoond. Dit geeft aan dat de halfwaardetijd van 12 uur zoals gevonden door

Figuur 3. De concentraties van 4 metabolieten van DEHP in urinemonsters van 9 werknemers in een laarzenfabriek.



Tabel 1. Mediane waarden van de concentraties van vier metabolieten van DEHP in urinemonsters verzameld bij 9 werknemers in een laarzenfabriek. Tussen haakjes staat de range van de waarden vermeld. Alle concentraties zijn uitgedrukt als nmol/mmol creatinine

	day 1		day 5	
	before work	after work	before work	after work
MEHP	35.6 (8.6-52.6)	49.5 (24.1-67.9) $p = 0.29^1$	32.7 (14.5-69.8) $p = 0.29^2$	48.9 (31.2-72.8) $p = 0.20^1$
Met VI	10.5 (1.5-17.4)	24.9 (9.9-94.1) $p = 0.01^1$	17.1 (2.3-31.8) $p = 0.07^2$	24.2 (20.4-90.3) $p = 0.01^1$
Met IX	30.2 (12.4-41.2)	57.9 (24.7-149.6) $p = 0.02^1$	44.5 (4.7-53.9) $p = 0.21^2$	54.0 (39.8-121.3) $p = 0.05^1$
Met V	24.4 (10.5-44.6)	29.3 (10.7-129.2) $p = 0.05^1$	24.6 (6.94-52.7) $p = 0.08^2$	37.9 (25.0-141.4) $p = 0.03^1$

1. De metaboliet concentratie in het na-werk urinemonster werd vergeleken met de metaboliet concentratie in het voorwerk urine-monster m.b.v. de Wilcoxon test for paired samples, two tailed. Verschil is statistisch significant als $p < 0.05$.
 2. De metaboliet concentratie in het voor-werk urinemonster verzameld op dag 5 werd vergeleken met de metaboliet concentratie in het voor-werk urinemonster verzameld op dag 1 m.b.v. de Wilcoxon test for paired samples, two tailed.

Tabel 2. Mediane waarden van de concentraties van vier metabolieten van DEHP in urinemonsters verzameld bij 6 werknemers in een kabelfabriek. Tussen haakjes staat de range van de waarden vermeld. Alle concentraties zijn uitgedrukt als nmol/mmol creatinine

	day 1		day 4	
	before work	after work	before work	after work
MEHP	15.1 (4.9-25.5)	17.9 (3.6-61.4) p = 0.43 ¹	16.2 (4.0-26.1) p = 0.56 ²	34.5 (4.9-75.9) p = 0.15 ¹
Met VI	4.0 (3.0-5.3)	11.0 (6.3-45.9) p = 0.03 ¹	3.7 (1.8-20.5) p = 0.78 ²	16.6 (2.2-37.5) p = 0.14 ¹
Met IX	11.3 (7.3-16.9)	17.8 (7.3-108.6) p = 0.14 ¹	13.9 (3.7-29.7) p = 0.68 ²	25.9 (17.9-75.5) p = 0.06 ¹
Met V	5.2 (3.1-10.8)	11.0 (4.3-64.9) p = 0.16 ¹	6.1 (2.2-25.8) p = 0.31 ²	15.1 (7.1-37.9) p = 0.16 ¹

1. De metaboliet concentratie in het na-werk urinemonster werd vergeleken met de metaboliet concentratie in het voorwerk urinemonster m.b.v. de Wilcoxon test for paired samples, two tailed. Verschil is statistisch significant als $p < 0.05$.
2. De metaboliet concentratie in het voor-werk urinemonster verzameld op dag 4 werd vergeleken met de metaboliet concentratie in het voor-werk urinemonster verzameld op dag 1 m.b.v. de Wilcoxon test for paired samples, two tailed.

Schmid en Schlatter (1985) waarschijnlijk te laag is. Het is nog te vroeg om één metaboliet van DEHP te selecteren als marker voor blootstelling aan DEHP. Wel werd een goede relatie gevonden tussen de som van de concentraties van de (ω -1)-hydroxyleringsprodukten (metaboliet IX en VI) en de concentratie van de ω -hydroxyleringsprodukten (metaboliet V) (zie figuur 4).

De lichaamsdosis werd met eenvoudige modellen berekend zowel aan de hand van de luchtconcentratie als aan de hand van de uitscheiding van de DEHP-metabolieten. De gemiddelde opgenomen dosis werd berekend met formule 1 en de gemiddelde uitgescheiden dosis met formule 2.

formule 1:

$$\text{geabsorbeerde doses} = C_t * BV * t * r,$$

C_t is de DEHP-concentratie in de ademzone. In onze berekeningen hebben wij de mediane waarde gebruikt van alle luchtmonsters verzameld op de eerste dag van de werkweek in de laarzen- en in de kabelfabriek (= 137 $\mu\text{g}/\text{m}^3$);

BV is het ademvolume. Gebaseerd op literatuur data werd

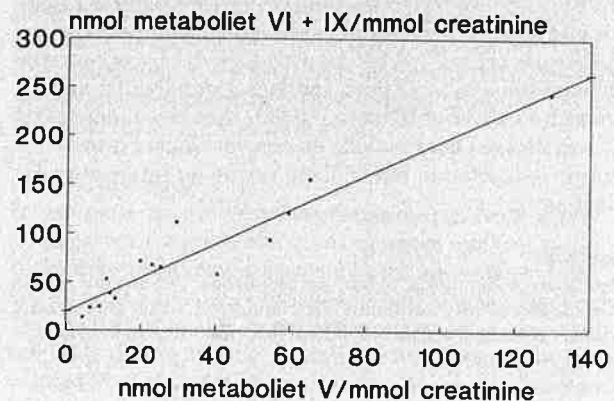
deze vastgesteld op 28.6 L/min (Diem en Lenther, 1976); t is de expositietijd (= 480 min); r is de retentie van DEHP in de longen (voor de berekeningen werd deze op 100% gesteld).

formule 2:

de uitgescheiden hoeveelheid DEHP-metabolieten in urine = $(C_{\text{mehp}} + C_{\text{met IV}} + C_{\text{met VI}} + C_{\text{met V}}) * \text{dagelijkse creatinine uitscheiding}$,

C_{mehp} , $C_{\text{met IX}}$, $C_{\text{met VI}}$ en $C_{\text{met V}}$ zijn de mediane waarden van de genoemde metaboliet in urinemonsters verzameld aan het eind van de werkdag min de mediane waarden van de genoemde metaboliet in urinemonsters verzameld aan het begin van de werkdag. Gegevens van urinemonsters verzameld op de eerste werkdag van de werkweek in zowel de laarzen- en kabelfabriek zijn gebruikt; dagelijkse creatinine uitscheiding = gebaseerd op data uit

Figuur 4. De concentratie van metaboliet VI en IX tegen de concentratie van metaboliet V in urinemonsters van 15 werknemers met expositie aan DEHP. Metaboliet V is het product van een ω -hydroxyleringsreactie, terwijl metaboliet VI en IX beiden het product zijn van een (ω -1)-hydroxyleringsreactie. $y = 20 + 1.77x$, $r = 0.958$.



Tabel 3. Gemiddelde concentraties DEHP in de ademzone van werknemers zoals bepaald met personal air sampling. Alle concentraties zijn vermeld als $\mu\text{g}/\text{m}^3$. n = het aantal monsters dat geanalyseerd is en tussen haakjes is de range van de waarnemingen vermeld.

fabriek	granuleer proces	extrusie proces
laarzen	261 n = 16 (100-1214)	120 n = 11 (48-278)
kabel	180 n = 8 (9-809)	239 n = 13 (10-1266)

Tabel 4. Schattingen van veilige expositie niveau's voor DEHP (naar: Turnbull and Rodricks, 1985)

Extrapolatie model	Doses met een risico <10 ⁶ (µg/kg per dag)	
	Meest waarschijnlijke schatting	Lower 95th percentile estimate
Multistage model met toegediende doses	2.2	1.5
Multistage model met surrogaat doses	116	86.3
Mantel-Bryan model met toegediende doses		11.9
Mantel-Bryan model met surrogaat doses		791
Threshold model	≤3.5-70	

de literatuur en werd vastgesteld op 16 mmol/24 h (Diem en Lenther, 1976).

Volgens formule 1 is de maximale DEHP-opname gedurende een werkdag 1,9 mg. Volgens vergelijking 2 is de totale excretie van DEHP-metabolieten in urine 0,5 mg. De orde van grootte van deze twee getallen is gelijk.

Analyses van het risico op gezondheidseffecten bij de mens als gevolg van expositie aan DEHP zijn schaars. Turnbull en Rodricks (1985) hebben een analyse beschreven waarbij zowel non-threshold models als een threshold model zijn gebruikt. In de analyse werden de data gebruikt van de NTP carcinogeniteitsstudie. Aangenomen werd dat de risico's voor de mens op het krijgen van levertumoren gelijk was aan dat van ratten of muizen. Ook werd aangenomen dat peroxisoom proliferatie het mechanisme is waarlangs levertumoren ontstaan. De resultaten van hun analyse staan in tabel 4. Uit deze analyse volgt dat de dagelijkse dosis die resulteert in een 'lifetime risk' op het krijgen van levertumoren kleiner dan 1 op de miljoen ligt tussen de 1,5 en 791 µg/kg per dag. Experimenten binnen ons laboratorium geven aan dat de vooronderstellingen van Turnbull en Rodricks bij het berekenen van de surrogaat doses, nl. de concentratie van een bepaalde metaboliet in urine die een maat zou zijn voor peroxisomale β-oxidatie activiteit, niet valide is, zodat de modellen uitgaande van de toegediende doses het meest betrouwbaar zijn. Het thresholdmodel (waarbij een onzekerheidsfactor wordt toegepast op de no-effect level) is het meest reële model voor risico-analyse van blootstelling aan DEHP. De grenswaarde die uit deze risico-analyse volgt is 11 µg/kg per dag. Deze waarde is lager dan de gemiddelde dagelijkse opname van DEHP die berekend is op basis van onze metingen (= 27 µg/kg per dag). Als de resultaten van onze blootstellingsmetingen representatief zijn voor de situatie in de Nederlandse industrie en we rekening houden met soortverschillen in gevoeligheid voor peroxisoom proliferatie achten wij het aannemelijk dat beroepsmatige blootstelling aan DEHP geen ernstige gezondheidsrisico's met zich meebrengt (Dirven, 1993d). Het is wel noodzakelijk een betere onderbouwde en een veel lagere grenswaarde te hanteren dan de 5 mg/m³ die nu internationaal gangbaar is.

Naschrift

De auteurs willen graag Petra van den Broek, Ton Arends, Arianne de Lepper, Erik Nordkamp, Pie Henderson, Ruud Duine, Bart Roberti en Mark Fleuren bedanken voor hun hulp bij het uitvoeren van deze studie.

Literatuur

- American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. 5th Edition, p. 223-224, 1986 with supplements till 1989, Cincinnati, Ohio.
- Albro, P.W.; The biochemical toxicology of di-(2-ethylhexyl) and related phthalates: testicular atrophy and hepatocarcinogenesis, *Rev Biochem Tox* 8: 73-119, 1986.
- Burg, R.V., *Toxicology update*, *J Apl Toxicol* 8: 75-78, 1988.
- Conway, J.G., R.C. Cattley, J.A. Popp en B.E. Butterworth; Possible mechanisms in the hepatocarcinogenesis by the peroxisome proliferator di(2-ethylhexyl)phthalate. *Drug Metab Rev* 21: 65-102, 1989.
- Diem, K. en C. Lenther; *Wissenschaftliche Tabellen*. Basel, Ciba-Geigy, 7e editie: 546, 661, 1976.
- Dirven, H.A.A.M., P.H.H. van den Broek en F.J. Jongeneelen; Determination of four metabolites of the plasticizer di(2-ethylhexyl)phthalate in human urine samples. *Int Arch Occ Env Health* 64: 555-560, 1993a.
- Dirven, H.A.A.M., P.H.H. van den Broek, T. Arends, H.H. Nordkamp, A.J.G.M. de Lepper, P.Th. Henderson and F.J. Jongeneelen; Metabolites of the plasticizer di(2-ethylhexyl)phthalate in urine samples workers in polyvinylchloride processing industries. *Int Arch Occ Env Health* 64: 549-554, 1993b.
- Dirven, H.A.A.M., P.H.H. van den Broek, M.C.E. Peeters, J.G.P. Peters, W.C. Mennes, B.J. Blaauboer, J. Noordhoek and F.J. Jongeneelen; Effects of the peroxisome proliferator mono(2-ethylhexyl)phthalate in primary hepatocyte cultures derived from rat, guinea pig, rabbit and monkey. *Biochem Pharmacol* 45: 2425-2434, 1993c.
- Dirven, H.A.A.M.; Biological effects of and exposure to the peroxisome proliferating agent di(2-ethylhexyl)phthalate. Proefschrift KUN, 1993d.
- Elsi, A.E., D.E. Carter and I.G. Sipes; Dermal absorption of phthalate diesters in rats. *Fund Appl Pharmacol* 12: 70-77, 1989.
- Groot, J.L.B. de; Gegevens betreffende productie, consumptie en afval van weekgemaakt PVC in Nederland. TNO rapport 182/87, 1987.
- International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Supplement 7. Lyon, 1987.
- International Labour Office. Occupational exposure limits for airborne toxic substances: values of selected countries. Occupational Safety and Health Series, No. 37. Geneva, 1991.
- Liss, G.M., P.W. Albro, R.W. Hartle and W.T. Stringer; Urinary phthalate determinations as an index of occupational exposure to phthalic anhydride and di(2-ethylhexyl)phthalate. *Scan J Work Environ Health* 11: 381-387, 1985.
- National Institute for Occupational Safety and Health. NIOSH manual of analytical methods, vol. 3. Cincinnati, Ohio, 1977.
- Nielsen, J. B. Åkesson and S. Skerfving; Phthalate ester exposure – air levels and health of workers processing polyvinylchloride. *Am Ind Hyg Assoc* 46: 643-647, 1985.
- Rao, M.S. and J.K. Reddy; Peroxisome proliferation and hepatocarcinogenesis. *Carcinogenesis* 8: 631, 636, 1987.
- Schmid, P. and Ch. Schlatter; Excretion and metabolism of di(2-ethylhexyl)phthalate in man. *Xenobiotica* 15: 251-256, 1985.
- Stott, W.T.; Chemically induced proliferation of peroxisomes: implications for risk assessment. *Regulatory Toxicol Pharmacol* 8: 125-159, 1988.
- Thiess, A.M. und I. Fleig; Chromosomenuntersuchungen bei mitarbeitern mit exposition gegenüber di-2-äthylhexylphthalat (DOP). *Zbl Arbeitsmed* 12: 351-355, 1978.
- Turnbull, D. and J.V. Rodricks; Assessment of possible carcinogenic risk to humans resulting from exposure to di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP). *J Am Coll Toxicol* 4: 111-145, 1985.
- Vainiotalo, S. and P. Pfäffli; Air impurities in the PVC plastics processing industry. *Ann Occup Hyg* 34: 585-590, 1990. ■