

Fact Sheet: metaboliëten pyrethroïde pesticiden

(3-PBA (3-phenoxybenzoic acid), FBPA (4-fluoro-3-phenoxybenzoic acid), MPA (2-methyl-3-phenylbenzoic acid), c/t-DCVA (c/t-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-dimethyl-cyclopropanecarboxylic acid), c-DBVA (c-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-dimethyl-cyclopropanecarboxylic acid))

Indicator voor:

pyrethroïde pesticiden

Pyrethrine komt van nature voor in Oost-Afrikaanse chrysanten. Synthetische pyrethroiden worden vervaardigd uit petroleumderivaten en worden veelvuldig gebruikt als insecticiden in huizen en tuinen ter behandeling van huisdieren, vee, in transportvoertuigen en als bescherming tegen muggen en andere ectoparasieten. Hun werking is gebaseerd op het verstoren van het overbrengen van zenuwpulsen en is effectief tegen een brede waaier insecten en mijten (Fishel, 2005). Het pesticide permethrine wordt ondermeer gebruikt in anti-luizenmiddelen.

Productievolumë:

pesticide	metaboliëten		productievolumë		land
			hoog	laag	
Permethrine (CAS: 52645-53-1)	3-PBA	DCVA		x	UK
Cypermethrine (CAS: 52315-07-8)	3-PBA	DCVA		x	Duitsland, UK, Nederland
Fenvalerate (CAS: 51630-58-1)	3-PBA			x	Nederland
Bifenthrin (CAS: 82657-04-3)	MPA		-	-	-
Deltamethrin (CAS: 52918-63-5)	3-PBA	DBVA	-	-	-
Cyfluthrin (CAS: 68359-37-5)	FBPA	DCVA	-	-	-
Cyhalothrin (CAS: 68085-85-8)	3-PBA			x	UK
Phenothrin (CAS: 26002-80-2)	3-PBA		-	-	-

Bron: ECB

Wetgevend kader:

Permethrine

Verordening 31/2003: herziening maximumwaarden residuen van permethrine in geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik. Permethrine dient te worden opgenomen in bijlage I van Verordening 2377/90

Richtlijn 93/58/EEG: wijziging bijlage II Richtlijn 76/895/EEG betreffende maximum gehalten residuen van bestrijdingsmiddelen in en op groenten en fruit en producten van plantaardige oorsprong.

Richtlijn 2000/817/EG: besloten om bestaande werkzame stoffen van permethrine niet op te nemen in bijlage I van Richtlijn 91/414/EEG en deze niet langer binnen de Europese Gemeenschap mogen gebruikt worden

Classificatie

ECB: Xn; R20/22 (schadelijk bij inademing en bij inslikken) - R43 (kan overgevoeligheid veroorzaken bij contact met de huid) - N; R50-53 (zeer toxisch voor aquatische organismen, kan in waterig milieu op lange termijn schadelijke effecten veroorzaken)

Cypermethrine

Verordening 1490/2003: communautaire procedure tot vaststelling maximumgehalten residuen bestrijdingsmiddelen in geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik. Cypermethrine dient te worden opgenomen in bijlage I van Verordening 2377/90.

Richtlijn 2005/53/EG: er werd besloten om cypermethrine op te nemen in bijlage I van Richtlijn 91/414/EEG, met een geldigheidsduur tot 28/02/2016.

Classificatie

ECB: Xn; R20/22 (schadelijk bij inademen en bij inslikken) - Xi; R37 (irriterend voor de luchtwegen) - N; R50-53 (zeer toxisch voor aquatische organismen, kan in waterig milieu op lange termijn schadelijke effecten veroorzaken)

Fenvaleraat

Verordening 1805/2006: fenvaleraat is opgenomen in bijlage III van Verordening 2377/90 voor spier, vetweefsel, lever, nieren en melk van runderen. De voorlopige maximumwaarden liepen af op 1 juli 2006. Er wordt aanbevolen fenvaleraat op te nemen in bijlage I van verordening 2377/90 met herziene maximumwaarden.

Bifenthrin

Richtlijn 2007/7/EG: wijziging van bepaalde bijlagen bij de Richtlijnen 86/362/EEG en 90/642/EEG betreffende maximum gehalten aan residuen van atrazine, lambda-cyhalothrin, fenmedifam, methomyl, linuron, penconazool, pymetrozine, bifenthrin en abamectine

Deltamethrin

Richtlijn 2003/5/EG: er werd besloten om deltamethrin op te nemen in bijlage I van Richtlijn 91/414/EEG, met een geldigheidsduur tot 31/10/2013.

Classificatie

ECB: T; R23/25 (toxisch bij inademing en opname door de mond) - N; R50-53 (zeer toxisch voor aquatische organismen, kan in waterig milieu op lange termijn schadelijke effecten veroorzaken)

Cyfluthrin

Richtlijn 2035/31/EG: er werd besloten om cyfluthrin op te nemen in bijlage I van Richtlijn 91/414/EEG, met een geldigheidsduur tot 31/12/2013.

Classificatie

ECB T+; R28 (zeer toxisch bij inslikken) - T; R23 (toxisch bij inademing) - N; R50-53 (zeer toxisch voor aquatische organismen, kan in waterig milieu op lange termijn schadelijke effecten veroorzaken)

Cyhalothrin

Richtlijn 2007/28/EG en Richtlijn 2007/7/EG: wijziging van bepaalde bijlagen bij de Richtlijnen 86/363/EEG en 90/642/EEG van de Raad wat betreft de maximumgehalten aan residuen van lambda-cyhalothrin

Verordening 807/2001: wijziging van de bijlagen I, II en III bij Verordening (EEG) nr. 2377/90 van de Raad houdende een communautaire procedure tot vaststelling van maximumwaarden voor residuen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik in levensmiddelen van dierlijke oorsprong.

Richtlijn 2000/80/EG: wijziging van bijlage I bij Richtlijn 91/414/EEG betreffende het op de markt brengen van gewasbeschermingsmiddelen, met het oog op de consolidatie van die bijlage en de opneming van een nieuwe werkzame stof (lambda-cyhalothrin). Er werd besloten om cyhalothrin op te nemen in bijlage I van Richtlijn 91/414/EEG, met een geldigheidsduur tot 31/12/2011

Phenothrin

Verordening 2076/2002: er is besloten om phenothrin niet op te nemen in bijlage I van Richtlijn 91/414/EEG waardoor phenothrin binnen de EU niet mag gebruikt worden of op de markt mag worden gebracht.

Verwachte blootstellingswegen naar de mens:

Inademen (bij gebruik van de insecticiden), orale opname (via voeding), dermaal contact (bij gebruik van de insecticiden)

Vele insecticiden voor gebruik binnenshuis bevatten pyrethrienoïde pesticiden (Deschamps & Sarquit, 2007)

Wanneer voornamelijk trans DCVA wordt teruggevonden, gebeurde de pesticide opname vooral langs orale weg. Een cis/trans verhouding van ongeveer 1 wijst op een dermale pesticide opname (K. Becker et al., 2006; G. Leng et al., 1997).

(Hoog) blootgestelde groep:

consumenten, algemene bevolking

Gevoelige groepen

Zwangere vrouwen en kinderen

Verwachte gezondheidseffecten:

Neurotoxisch (centraal en perifere zenuwstelsel) in vitro, bij proefdieren en bij de mens (Matveeva et al., 2001; Kakko et al., 2003, 2004, ATSDR, 2003)

Mogelijk immuunverstoring (immunosuppressief en immunostimulerend bij proefdieren, immunosuppressief bij werknemers) (HSDB)

Irritatie luchtwegen (Pauluhn, 1999)

Laagste niveau waarbij schadelijke effecten waargenomen werden:

Cypermethrine

Korte-termijn toxiciteit (Europese Commissie, 2005)

Laagste orale NOAEL: 500 ppm of 12.5 mg/kg bw/dag, 90 dagen hond (neurotoxiciteit, lever)

Laagste dermale NOAEL: 20 mg/kg bw/dag (15 dosissen/3weken konijn, neurotoxiciteit, lever)

Lange-termijn toxiciteit (Europese Commissie, 2005)

Laagste NOAEL: 100 ppm of 5 mg/kg bw/dag (24 maanden ratten, daling lichaamsgewicht en voedselopname)

Reprotoxiciteit (Europese Commissie, 2005)

Laagste reproductie NOAEL: 100 ppm of 10 mg/kg bw/dag (kleinere worpgrootte en lager pup gewicht)

Laagste ontwikkeling NOAEL: >70 mg/kg bw/dag (ratten, kleinere worpgrootte en lager pup gewicht)

Neurotoxiciteit (Europese Commissie, 2005)

NOAEL: 37.5 mg/kg bw/dag (4 weken ratten)

LOAEL neurologische effecten ratten: 20 mg/kg/dag (ATSDR, 2003)

Deltamethrine

Korte-termijn toxiciteit (neurologische effecten) (Europese Commissie, 2002)

Laagste orale NOAEL: 1 mg/kg bw/dag (90 dagen ratten, 1 jaar hond)

Laagste dermale NOAEL: 1000 mg/kg bw/dag (21 dagen ratten)

Laagste inhalatie NOAEL: <3mg/L (14 dagen ratten)

Lange-termijn toxiciteit (neurologische effecten) (Europese Commissie, 2002)

Laagste NOAEL: 25 ppm of 1 mg/kg bw/dag (2 jaar ratten)

Reprotoxiciteit (Europese Commissie, 2002)

Laagste reproductie NOAEL: 80 ppm of 4.2 mg/kg bw/dag (ratten, grotere sterfte en gewicht bij de pups)

Laagste ontwikkeling NOAEL: > 5 mg/kg bw/dag (maternale toxiciteit NOAEL: 2.5 mg/kg bw/dag, ratten)

Neurotoxiciteit (Europese Commissie, 2002)

NOAEL: 50 ppm of 4 mg/kg bw/dag (13 weken ratten)

Permethrine

NOAEL acute-duur orale blootstelling neurologische effecten ratten: 25 mg/kg/dag (ATSDR, 2003)

NOAEL intermediaire-duur orale blootstelling neurologische effecten ratten: 15.5 mg/kg/dag (ATSDR, 2003)

Geschatte externe blootstelling (dagelijkse inname)

Gemiddelde dagelijkse opname voor een man van 70 kg wordt door CDC (2005) geschat op 3.2 µg/dag.

Richtwaarden voor externe/interne blootstelling:

Cypermethrine

OPP RfD: 0.01 mg/kg/dag (HSDB)

EPA RfD: 0.01 mg/kg/dag (HSDB)

FAO/WHO ADI: 0.05 mg/kg/dag (HSDB)

ADI: 0.05 mg/kg bw/dag (Europese Commissie, 2005)

Gebaseerd op NOEL in dierproeven

MRL acute-duur orale blootstelling: 0.02 mg/kg/dag (ATSDR, 2003)

Deltamethrine

FAO/WHO ADI: 0.01 mg/kg (HSDB)

ADI: 0.01 mg/kg bw/dag (Europese Commissie, 2002)

Fenvalerate

FAO/WHO ADI: 0.02 mg/kg (HSDB)

OPP RfD: 0.025 mg/kg; EPA RfD: 0.025 mg/kg (HSDB)

Permethrine

OPP RfD: 0.05 mg/kg/dag; EPA RfD: 0.05 mg/kg/dag (HSDB)

Op basis van verhoogd gewicht van de lever in ratstudies

FAO/WHO ADI: 0.05 mg/kg bw/dag (HSDB)

Minimum Risk Level (MRL) van 0.3 mg/kg/dag voor acute-duur orale blootstelling (ATSDR, 2003)

MRL intermediaire-duur orale blootstelling: 0.2 mg/kg/dag (ATSDR, 2003)

WHO drinkwaternorm pyrethroïde pesticiden: 20 µg/L (ATSDR, 2003)

Drinkwaternorm Vlaanderen: 0.10 µg/L (Vlaamse regering, 2002)

Drinkwaternorm Vlaanderen totaal pesticiden: 0.50 µg/L (Vlaamse regering, 2002)

Beroepsblootstelling (ATSDR, 2003):

OSHA: 5 mg/m³ (8-uur TWA)

Geschatte veiligheidsmarge t.o.v. LOAEL of TDI:

De geschatte blootstelling van 3.2 µg/dag is ongeveer 1000 keer lager dan de FAO/WHO ADI van 0.05 mg/kg bw/dag (ATSDR, 2003)

Persistentie (halfwaardetijd in de mens):

4-5 dagen in hersenen en lichaamsvet

fenvalerate: 7-10 dagen in lichaamsvet (HSDB)

Eliminatie half-leven in urine is 5 tot 7 uren en in bloed 0.5 tot 2 uren (ATSDR, 2003)

De gemiddelde halfwaardetijd, na orale inname van de pesticiden, bedraagt 6.66u voor cis-DCVA, 6.54u voor trans-DCVA en 6.13u voor FPBA (G. Leng et al., 1997)

Perinatale blootstelling (placenta/moedermelk):

Kan door de placentabarrière (er zijn geen humane gegevens dat pyrethroïde pesticiden de placentabarrière kunnen doorbreken, maar enkele dierenstudies tonen aan dat dit mogelijk is (ATSDR, 2003)) en kan ook voorkomen in moedermelk

Matrix:

Invasief:

Niet-invasief: urine

Benodigd volume voor bioassay analyse:

Urine: 4-25 mL

Detectielimiet:

Urine: 0.01-0.1 µg/L of 0.01 µg/g crt (LOQ: 0.25 µg/L)

Gevalideerde biomerker:

Geen gegevens

Aanbevolen doelgroepen en matrix

Volwassenen: mengstalen urine

Adolescenten: mengstalen urine

Vergelijkende metingen

Reeds gemeten waarden in Vlaanderen:

Leeftijdsgroep	geslacht	matrix	congeneer	waarde	jaar
14-15	m/v	urine	3-PBA	0.033 $\mu\text{g/g}$ crt	2003-2004
14-15	m/v	urine	3-PBA	0.017 $\mu\text{g/g}$ crt	2003-2004
14-15	m/v	urine	3-PBA	0.017 $\mu\text{g/g}$ crt	2003-2004
14-15	m/v	urine	3-PBA	0.025 $\mu\text{g/g}$ crt	2003-2004
14-15	m/v	urine	3-PBA	0.039 $\mu\text{g/g}$ crt	2003-2004
14-15	m/v	urine	3-PBA	0.043 $\mu\text{g/g}$ crt	2003-2004
14-15	m/v	urine	3-PBA	0.027 $\mu\text{g/g}$ crt	2003-2004
14-15	m/v	urine	3-PBA	0.044 $\mu\text{g/g}$ crt	2003-2004

Uit Van Den Heuvel et al., 2007

Internationale vergelijking:

leeftijdsgroep	geslacht	matrix	congeneer	waarde	jaar	land
22-58	m	urine	3-PBA	30 ^a $\mu\text{g/L}$	<1997	Duitsland
22-60	m/v	urine	3-PBA	<LOD ^b $\mu\text{g/L}$	<1997	Duitsland
37.8	m/v	urine	3-PBA	0.1 ^a $\mu\text{g/L}$	'96-'99	Duitsland
56	m/v	urine	3-PBA	6.1 ^b nmol/dag	'93-'98	Italië
		urine	3-PBA	1.24 ^b $\mu\text{g/L}$	<2005	Duitsland
		urine	3-PBA	0.37 ^b $\mu\text{g/L}$	<2005	Duitsland
25-55	m	urine	3-PBA	1.8 ^b $\mu\text{g/g}$ crt	<2003	Duitsland
22-61	m	urine	3-PBA	6.8 ^b $\mu\text{g/g}$ crt	<2003	Duitsland
48-51	m	urine	3-PBA	6.9 ^b $\mu\text{g/g}$ crt	<2003	Duitsland
17-61	m/v	urine	3-PBA	0.16 ^a $\mu\text{g/L}$	<2002	Duitsland
<17		urine	3-PBA	nd	2004	Duitsland
2-17	m/v	urine	cis-DCVA	0.09 ^c $\mu\text{g/g}$ crt	'01-'02	Duitsland
2-17	m/v	urine	trans-DCVA	0.15 ^c $\mu\text{g/g}$ crt	'01-'02	Duitsland
2-17	m/v	urine	FPBA	<LOD ^c $\mu\text{g/g}$ crt	'01-'02	Duitsland
2-17	m/v	urine	DBVA	0.06 ^c $\mu\text{g/g}$ crt	'01-'02	Duitsland
2-17	m/v	urine	3-PBA	0.24 ^c $\mu\text{g/g}$ crt	'01-'02	Duitsland
6-11		urine	3-PBA	0.423 $\mu\text{g/g}$ crt	'01-'02	USA
12-19		urine	3-PBA	0.274	'01-'02	USA
20-59		urine	3-PBA	0.311	'01-'02	USA
32-55 exposed	m	urine	3-PBA	1.2-61.1 ^d $\mu\text{g/g}$ crt	2001	Australië
32-55 exposed	m	urine	MPA	1.8-31.9 ^d $\mu\text{g/g}$ crt	2001	Australië
32-55 control	m	urine	MPA	1-1.4 ^d $\mu\text{g/g}$ crt	2001	Australië

^a mediaanwaarde; ^b rekenkundig gemiddelde uit Van Den Heuvel et al., 2007, ^c K. Becker et al., 2006, ^d P.A. Smitha et al., 2002

Referenties

ATSDR (2003) Toxicological profile for pyrethrins and pyrethroids. September 2003.
<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp155.pdf>

Becker K., et al., 2006, GerES IV Pilot Study: Assessment of the exposure of German children to organophosphorus and pyrethroid pesticides, *Int. J. Hyg. Environ.-Health* 209: 221-233

CDC (2005) Third national report on human exposure to environmental chemicals. Atlanta

Deschamps, C. & G. Starquit (2007) Waarom zouden we ons vergiftigen? *Test Gezondheid* 78: 32-35.

ECB (European Chemicals Bureau): <http://ecb.jrc.it/esis/index.php?PGM=ein>

Europese Commissie (2002) Review report for the active substance deltamethrin. Finalised in the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health at its meeting on 18 October 2002 in view of the inclusion of deltamethrin in Annex I of Directive 91/414/EEG. 6504/VI/99-final.

Europese Commissie (2005) Review report for the active substance cypermethrin finalized in the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health at its meeting on 15 Februari 2005 in view of the inclusion of cypermethrin in Annex I of Directive 91/414/EEC. SANCO/4333/2000 final.

Fishel, F.M. (2005) Pesticide toxicity profile: synthetic pyrethroid pesticides. University of Florida, Institute of Food and Agricultural Sciences, doc. PI-54.

HSDB (Hazardous Substances Data Bank): <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~gb77d5:1>

Kakko, I., Toimela, T., and Tahti, H. (2003). The synaptosomal membrane bound ATPase as a target for the neurotoxic effects of pyrethroids, permethrin and cypermethrin. *Chemosphere* 51, 475.

Kakko, I., Toimela, T., and Tahti, H. (2004). The toxicity of pyrethroid compounds in neural cell cultures studied with total ATP, mitochondrial enzyme activity and microscopic photographing. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 15, 95.

KB (2002) Koninklijk Besluit van 11 maart 2002 betreffende de bescherming van de gezondheid en de veiligheid van de werknemers tegen de risico's van chemische agentia op het werk. (B.S. 14.3.2002, Ed. 2; erratum: B.S. 26.6.2002, Ed. 2)

Leng G. et al., 1997, Biological monitoring of pyrethroids in blood and pyrethroid metabolites in urine: applications and limitations, *The Science of the Total Environment* 199: 173-181

Matveeva, E. G., Shan, G., Kennedy, I. M., Gee, S. J., Stoutamire, D. W., and Hammock, B. D. (2001). Homogeneous fluoroimmunoassay of a pyrethroid metabolite in urine. *Analytica Chimica Acta* 444, 103.

Pauluhn, J. (1999). Hazard identification and risk assessment of pyrethroids in the indoor environment. *Toxicology Letters* 107, 193.

Smitha P.A. et al., 2002, Estimating occupational exposure to the pyrethroid termiticide bifenthrin by measuring metabolites in urine, *Journal of Chromatography B*, 778: 113-120

Vlaamse regering (2002) Besluit van de Vlaamse regering van 13 december 2002 houdende reglementering inzake de kwaliteit en levering van water bestemd voor menselijke consumptie (BS.28.I.2003).

Van Den Heuvel, R., Baeyens, W., Den Hond, E., Colles, A., Koppen, G. & G. Schoeters (2007) Biomerker metingen in mengstalen van Vlaams Humaan Biomonitoringsprogramma Milieu & Gezondheid (2002-2006). Vito-rapport 2007/TOX/R/022