

Fact Sheet: anorganische en organische arseen

Indicator voor:

arseen (CAS: 7440-38-2)

Arseen werd in de geneeskunde gebruikt als behandeling van syfilis. In de 19^{de} eeuw werd koperarsenaat gebruikt als kleurstof in snoepjes. In de 20^{ste} eeuw werd loodarsenaat gebruikt als pesticide in de fruitteelt. Tegenwoordig wordt arseen nog toegepast in insecticiden, in halfgeleiders (galliumarsenide) met toepassingen in led's en zonnecellen en als lichtgevoelige laag in kopiëermachines, faxen en laserprinters. Arseen wordt ook gebruikt in de geneeskunde indien geen antibiotica beschikbaar zijn of als de patiënten immuun zijn geworden. Arseentrioxide wordt in de hematologie gebruikt voor behandeling van leukemie, arseentrijodide (inwendig) voor behandeling van borstkanker, lepra en huidziekten en arseensulfide wordt uitwendig gebruikt bij huidziekten (psoriasis).

Bron: Wikipedia en http://www.periodieksysteem.com/elem_nl.cfm?IDE=As

Productievolume:

Laag productievolume (Duitsland) (ECB)
Arsenicum komt van nature voor in de aardkorst

Wetgevend kader:

2006:

in de handel brengen en gebruik van arseenverbindingen voor technische vooruitgang (Richtlijn 2006/139/EG)
zuiverheidseisen levensmiddeladditieven (Richtlijn 2006/129/EG, Richtlijn 2006/128/EG, Richtlijn 2006/33/EG)
maximumgehalten bepaalde verontreinigingen in levensmiddelen (Verordening 1881/2006)

2004:

luchtkwaliteit (Richtlijn 2004/107/EG)

2003:

ongewenste stoffen in dierenvoeding (Richtlijn 2003/100/EG)
natuurlijk mineraalwater en bronwater (Richtlijn 2003/40/EG)
op de markt brengen en gebruik van blauwe kleurstof (Richtlijn 2003/3/EG)
op de markt brengen en gebruik van arseen (Richtlijn 2003/2/EG)

Classificatie

ECB: T;R23/25 (toxisch bij inademen en inslikken) - N; R50-53 (zeer toxisch voor aquatische organismen, kan schadelijke lange-termijn effecten veroorzaken in waterig milieu)

Verwachte blootstellingswegen naar de mens:

Voeding (80% van de arseeninname is afkomstig van vlees, vis en gevogelte), drinkwater, inademing (mengstalenrapport) oa van stofdeeltjes (bodem, lucht)
Anorganische arseen is meer toxisch dan de organische vorm (ATSDR, 2005).

(Hoog) blootgestelde groep:

Historische bodemvervuiling

Verwachte gezondheidseffecten:

Acuut toxisch: gastrointestinale, cardiovasculaire, neurologische, hematologische en respiratoire effecten (HSDB)

Chronische blootstelling via inademing geeft vooral irritatie van de huid en van de muuzeuze membranen, chronische blootstelling via voeding en drinkwater geeft vooral gastrointestinaal effecten, perifere neuropathie, huidproblemen (pigmentatie, keratinisatie).

Er zijn recente aanwijzingen dat As ook specifieke schadelijke effecten kan veroorzaken bij kinderen (lagere IQ scores, Calderon et al, 2001, Tsai et al, 2003)

Anorganisch arsenicum wordt geklasseerd als kankerverwekkend voor de mens (IARC groep 1, 1987) en is geassocieerd met longkanker, huidkanker, blaaskanker, leverkanker.

Bij proefdieren blijkt arseen teratogeen, en veroorzaakt abortus en doodgeboortes.

Er zijn aanwijzingen dat As hormoonverstorende eigenschappen heeft en oa interfereert met de transcriptie van de oestrogeen receptor en andere steroid receptoren (Davey 2007), wat op een mogelijk werkingsmechanisme wijst voor ander effecten dan huidletsels en carcinogeniciteit.

Laagste niveau waarbij schadelijke effecten waargenomen werden:

LOAEL en NOAEL voor dermale effecten bij de mens, de effecten op de huid worden momenteel beschouwd als de meest gevoelige eindpunten ten gevolge van arseen blootstelling, naast het voorkomen van kankers.

LOAEL mg As/kg/dag	NOAEL mg As/kg/dag	Referentie
	0.006-0.007	Southwick et al, 1981
	0.003	Harrington et al., 1978
0.006	0.009	Mazumder et al., 1988
0.002		Haque et al., 2003
0.022	0.0004	Cebrian et al., 1983
0.02		Zaldivar, 1974
0.01		Borgona et al., 1980
	0.02	Valentine et al., 1985

Geschatte externe blootstelling (dagelijkse inname)

45 µg/ dag voor de algemene bevolking (WHO , air quality guidelines)

De geschatte gemiddelde dagelijkse inname van anorganische arseen wordt door ATSDR (2005) geschat op 10.22 µg/dag (0.93 - 104.89 µg/dag).

Volgens de SCOOP 3.2.11-studie bedraagt de dagelijkse inname van totaal As in België voor de volwassen populatie 265 $\mu\text{g}/\text{dag}$ (DG Health and Consumer Protection, 2004). Volgens Bierkens et al. (2006) zijn deze resultaten voor België zeer fragmentair. Bierkens et al (2006) berekenen de blootstelling aan As op basis van een gemiddelde blootstelling van 36.1 $\mu\text{g}/\text{dag}$ (Deelstra et al., 1996) en rekening houdend met de verschillende bestemmingstypes (type I: natuur, type II: landbouw, type III: wonen, type IV: recreatie en type V: industrie).

	Oraal ($\mu\text{g}/\text{kg.d}$) Type II	Type III	Type IV en V	Ref.	Inhalatoir ($\mu\text{g}/\text{kg.d}$) Types II- V	Ref.
Inclusief vis	$5,1 \cdot 10^{-1}$	$5,14 \cdot 10^{-1}$	$5,16 \cdot 10^{-1}$	Deelstra, 1996a	$1,37 \cdot 10^{-3}$	VMM, 2004
exclusief vis	$2,55 \cdot 10^{-1}$	$2,57 \cdot 10^{-1}$	$2,58 \cdot 10^{-1}$	Deelstra, 1996a	$1,37 \cdot 10^{-3}$	VMM, 2004

Uit: Bierkens et al., 2006

Richtwaarden voor externe blootstelling:

iAs RfD chronische blootstelling: 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$ (vasculaire effecten, hyperpigmentatie, keratosis) (EPA, 1988)

iAs chronische inhalatie referentiewaarde: 0.03 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (CalEPA, 1997)

RfD chronische orale blootstelling: 3×10^{-4} mg/kg/dag (ISIS, 1994)

iAs PTWI: 0.015 mg/kg lichaamsgewicht (JECFA, 2006)

Standaard voor drinkwater: 10 $\mu\text{g}/\text{L}$ (WHO, 1996)

Drinkwater: kankerrisico van 5×10^{-5} per 1 $\mu\text{g}/\text{L}$ (ISIS, 1994)

Drinkwaternorm Vlaanderen arseen: 10 $\mu\text{g}/\text{L}$ (Vlaamse Regering, 2002)

Lucht: longkankerrisico van 1.5×10^{-3} bij levenslange blootstelling aan een concentratie van 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (WHO, 2000)

EPA (1999) schat dat bij een levenslange inademing van 0.02 μg iAs/ m^3 het kankerrisico niet groter zou zijn dan 1 op 10000.

ATSDR (2007)

Orale MRLs (Minimum Risk Levels)

- 0.005 mg/kg/dag voor acute blootstelling (≤ 14 dagen) aan anorganisch As (gebaseerd op een LOAEL van 0.05 mg/kg bw/dag voor gastrointestinale effecten bij de mens)
- 0.0003 mg/kg/dag chronische blootstelling (≥ 365 dagen) aan anorganisch As (gebaseerd op een NOAEL van 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bw/dag voor dermale effecten bij landbouwers)

Beroepsblootstelling (HSDB)

OSHA

Anorganisch arseen: 8-hr time-weighted average: 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

Organisch arseen: 8-hr time-weighted average: 0.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

Threshold Limit Values TLV

TWA (8 hr time-weighted average): 0.01 mg/m³
(arseen en anorganische componenten)

NIOSH aanbevelingen

aanbevolen blootstellingslimiet: 0.02 mg iAs/m³

België (8u-TWA): 0,1 mg/m³ (arseen en anorganische verbindingen) (KB, 2002); carcinogene classificatie

Richtwaarden voor interne blootstelling:

Voor niet beroepsmatig blootgestelde personen is de referentiewaarde voor iAs < 1.5 µg/g creatinine en voor iAs + MMA + DMA ≤ 15 µg/L (geen recente consumptie van zeevruchten) (Lauwerys & Hoet, 2001)

Beroepsblootstelling (HSDB)

BEI (Biological Exposure Index): 35 µg As/l urine
(Anorganisch As en gemethyleerde metaboliëten in urine)

Een toxische limiet voor As in urine bestaat niet.

De referentie waarde voor beroepsblootstelling aan totaal arseen bedraagt < 40 µg/g creatinine.

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

Indien de waarde van 45 µg/ dag (of voor een persoon van 60 kg) een correct geschatte blootstellingswaarde geeft van 0.75 µg/kg dag betekent dit dat de MOS (geschatte inname / Rfd) ongeveer 2 is.

Persistentie (halfwaardetijd in de mens):

iAs: het biologisch halfleven in de mens bedraagt tussen 2 en 4 dagen (German Federal Environmental Agency, 2003), As wordt voornamelijk uitgescheiden via urine (WHO) half-leven van As in urine is 4 dagen (Lauwerys & Hoet, 2001)

Perinatale blootstelling (placenta/moedermelk):

Anorganisch arseen kan door de placentabarrière en accumuleert selectief in het neuroepithelium van de ontwikkelende foetus (Hanlon & Ferm, 1977; Lindgren et al., 1984). Het is in moedermelk aanwezig in lage concentraties (Greanjean et al., 1995).

Matrix:

Invasief: bloed

Niet-invasief: urine, haar, speeksel (in ontwikkeling)

Meten van anorganisch arseen (iAs) in urine geeft een idee van recente blootstelling (1-2 dagen). Concentraties anorganisch arseen in haar en vingernagels geven een idee van hoge blootstelling tijdens de afgelopen 6 tot 12 maanden (ATSDR, 1998).

Omdat arseen uit het bloed wordt verwijderd in enkele uren, reflecteren deze metingen enkel zeer recente blootstelling (Tam et al. 1979; Vahter 1983)

Benodigd volume voor bioassay analyse:

Bloed: 2 mL

Urine: 10 mL

Detectielimiet:

Totaal As (TAs) in urine: 0.02 µg/L

Gevalideerde biomarker:

Accreditatie

Aanbevolen doelgroep en matrix:

Volwassenen: individuele urinestalen

Adolescenten: individuele urinestalen

relevant in alle leeftijdsgroepen vermits het recente blootstelling aangeeft (As stapelt niet op).

Vergelijkende metingen

Reeds gemeten waarden in Vlaanderen:

Leeftijdsgroep	geslacht	matrix		waarde	jaar
14-15	m/v	urine	TAs	17.5 µg/g crt	'03-'04
14-15	m/v	urine	iAs	9.7 µg/g crt	'03-'04
14-15	m/v	urine	TAs	17.8 µg/g crt	'03-'04
14-15	m/v	urine	iAs	8.9 µg/g crt	'03-'04
14-15	m/v	urine	TAs	12.7 µg/g crt	'03-'04
14-15	m/v	urine	iAs	9.4 µg/g crt	'03-'04
14-15	m/v	urine	TAs	12.1 µg/g crt	'03-'04
14-15	m/v	urine	iAs	11.2 µg/g crt	'03-'04
14-15	m/v	urine	TAs	24.2 µg/g crt	'03-'04
14-15	m/v	urine	iAs	10.3 µg/g crt	'03-'04
14-15	m/v	urine	TAs	18.0 µg/g crt	'03-'04
14-15	m/v	urine	iAs	10.4 µg/g crt	'03-'04
14-15	m/v	urine	TAs	21.0 µg/g crt	'03-'04
14-15	m/v	urine	iAs	10.8 µg/g crt	'03-'04
14-15	m/v	urine	TAs	20.5 µg/g crt	'03-'04
14-15	m/v	urine	iAs	9.9 µg/g crt	'03-'04
50-65	m/v	urine	TAs	37.5 µg/g crt	'04-'05
50-65	m/v	urine	iAs	20.9 µg/g crt	'04-'05
50-65	m/v	urine	TAs	50.5 µg/g crt	'04-'05
50-65	m/v	urine	iAs	19.5 µg/g crt	'04-'05
50-65	m/v	urine	TAs	24.9 µg/g crt	'04-'05
50-65	m/v	urine	iAs	19.8 µg/g crt	'04-'05
50-65	m/v	urine	TAs	42.2 µg/g crt	'04-'05
50-65	m/v	urine	iAs	23.3 µg/g crt	'04-'05
50-65	m/v	urine	TAs	43.7 µg/g crt	'04-'05
50-65	m/v	urine	iAs	22.2 µg/g crt	'04-'05
50-65	m/v	urine	TAs	39.0 µg/g crt	'04-'05
50-65	m/v	urine	iAs	22.2 µg/g crt	'04-'05
50-65	m/v	urine	TAs	83.0 µg/g crt	'04-'05
50-65	m/v	urine	iAs	23.2 µg/g crt	'04-'05
50-65	m/v	urine	TAs	39.3 µg/g crt	'04-'05
50-65	m/v	urine	iAs	18.2 µg/g crt	'04-'05

Bron: Van Den Heuvel et al., 2007

Internationale vergelijking:

leeftijdsgroep	geslacht	matrix		waarde	jaar	land
23-62	m	urine	iAs(III)	<LOD	'96-'97	Duitsland
23-62	m	urine	iAs(V)	<LOD	'96-'97	Duitsland
58.8	m	urine	iAs	204 ^a nmol/L	<1997	Denemarken
57.5	v	urine	iAs	150 ^a nmol/L	<1997	Denemarken
18-69	m/v	urine	TAs	3.08 µg/g crt	1998	Duitsland
18-45	v	urine	TAs	55.8 ^a µg/L	'98-'00	Chili
61-65	m	urine	TAs	83.9 ^a µg/g crt	'99-'00	Chili
61-65	m	urine	TAs	36.9 ^a µg/g crt	'99-'00	Chili
61-65	m	urine	TAs	30.8 ^a µg/g crt	'99-'00	Chili
13-15	m	urine	TAs	69.7 ^a µg/g crt	'99-'00	Chili
13-15	m	urine	TAs	26 ^a µg/g crt	'99-'00	Chili
13-15	m	urine	TAs	17.5 ^a µg/g crt	'99-'00	Chili
22-58	m	urine	TAs	62.1 ^a µg/g crt	'99-'00	Chili
22-58	m	urine	TAs	18.5 ^a µg/g crt	'99-'00	Chili
22-58	m	urine	TAs	18.9 ^a µg/g crt	'99-'00	Chili
6-12		urine	TAs	4.8 ^b µg/L	'01-'02	Duitsland
9-11		urine	TAs	4.6 ^b µg/L	'02-'03	Duitsland
5-7	m/v	urine	iAs	5.69 ^a µg/L	<2004	Duitsland
6-12		urine	TAs	15 µg/L	<2004	Duitsland
31.8	m	urine	TAs	17.3 ^a µg/g crt	<2006	UK
31.8	v	urine	TAs	16.9 ^a µg/g crt	<2006	UK
12-75		urine	TAs	1.29 ^a µg/g crt	<2006	Spanje
13-71 maanden		urine	TAs	13.55 µg/L	<2006	USA

^a rekenkundig gemiddelde; ^b mediaanwaarde

Uit Van Den Heuvel et al., 2007

Referenties

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (1998) *Toxicological Profile for Arsenic* (Draft). U.S. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA.

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2005) *Toxicological profile for arsenic*. U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2007). Toxicological profile for Arsenic. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp2.html#bookmark10>

J. Bierkens, B. De Raeymaecker, C. Cornelis, G. Schoeters, R. Hooghe, S. Verbeiren (2006) Voorstel voor herziening bodemsaneringsnormen voor arseen. Eindrapport. Vito, december 2006.

Borgoño JM, Venturino H, Vicent P. (1980). [Clinical and epidemiological study of arsenism in northern Chile.] *Rev Med Chile* 108:1039-1048. (Spanish).

[California Environmental Protection Agency \(CalEPA\)](#). *Technical Support Document for the Determination of Noncancer Chronic Reference Exposure Levels. Draft for Public Comment*. Office of Environmental Health Hazard Assessment, Berkeley, CA. 1997.

[Calderón J](#), [Navarro ME](#), [Jimenez-Capdeville ME](#), [Santos-Diaz MA](#), [Golden A](#), [Rodriguez-Leyva I](#), [Borja-Aburto V](#), [Díaz-Barriga F](#). *Environ Res.* (2001). Exposure to arsenic and lead and neuropsychological development in Mexican children. *Feb*;85(2):69-76

Cebrián ME, Albores A, Aguilar M, et al. (1983). Chronic arsenic poisoning in the north of Mexico. *Hum Toxicol* 2:121-133.

Davey, J.C., J. E. Bodwell, J. A. Gosse, and J. W. (2007); Arsenic as an Endocrine Disruptor: Effects of Arsenic on Estrogen Receptor-Mediated Gene Expression In Vivo and in Cell Culture, *Hamilton Toxicol. Sci.*, 98(1): 75 - 86.

Deelstra, H., Massart, D.L., Van Peteghem, C. (1996). Een actiegericht food monitoring programma. Federale Diensten voor Wetenschappelijke, Technische en Culturele aangelegenheden, Impuls Programma: Gezondheidsrisico i.v.m. voeding (1990-1995).

DG Health and Consumer Protection (2004) Assessment of dietary exposure to arsenic, cadmium, lead and mercury of the population of the EU Member States. Reports on tasks for scientific cooperation Task 3.2.11.

EPA. (U.S. Environmental Protection Agency) (1988). Inorganic arsenicals; Intent to cancel registrations for pesticide products registered for nonwood preservative use; conclusion of special review. U.S. Environmental Protection Agency. *Fed Regist* 53(126):24787-24796.

EPA (U.S. Environmental Protection Agency) (1999). [Integrated Risk Information System \(IRIS\) on Arsenic](#). National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development, Washington, DC..

EPA (U.S. Environmental Protection Agency) (2000), Chronic Toxicity Summary: Arsenic and Arsenic Compounds. Office of Environmental Health Hazard Assessment.

European Chemicals Bureau: <http://ecb.jrc.it/esis/>

German Federal Environmental Agency (2003) Substance Monograph: arsenic - reference value in urine. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2003. 46 (12):1098-1106

Grandjean P, Weihe P, Needham LL, et al. 1995. Relation of a seafood diet to mercury, selenium, arsenic, and polychlorinated biphenyl and other organochlorine concentrations in human milk. *Environ Res* 71(1):29-38.

Hanlon DP, Ferm VH. 1986a. Concentration and chemical status of arsenic in the blood of pregnant hamsters during critical embryogenesis. I. Subchronic exposure to arsenate utilizing constant rate administration. *Environ Res* 40:372-379.

Haque R, Mazumder DN, Samanta S, et al. 2003. Arsenic in drinking water and skin lesions: Doseresponse data from West Bengal, India. *Epidemiology* 14(2):174-182.

Harrington JM, Middaugh JP, Morse DL, et al. (1978). A survey of a population exposed to high concentrations of arsenic in well water in Fairbanks, Alaska. *Am J Epidemiol* 108(5):377-385.

HSDB (Hazardous Substances Data Bank). Arsenic Compounds. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB>

IARC (International Agency for Research on Cancer) (2004) Some drinking-water disinfectants and contaminants, including arsenic. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 84.

IARC. (International Agency for Research on Cancer) (2004). Overall evaluations of carcinogenicity to humans: As evaluated in IARC Monographs volumes 1-82 (at total of 900 agents, mixtures and exposures). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. <http://www-cie.iarc.fr/monoeval/crthall.html>. February 15, 2005.

IRIS (Integrated Risk Information System) <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS>

JECFA (2006) Summary of Evaluations Performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA 1956-2005)

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)

Lauwerys, R.R. & P. Hoet (2001) *Industrial Chemical exposure: guidelines for biological monitoring*. Third edition.

Lindgren A, Danielsson BRG, Dencker L, et al. 1984. Embryotoxicity of arsenite and arsenate: Distribution in pregnant mice and monkeys and effects on embryonic cells *in vitro*. *Acta Pharmacol Toxicol* 54:311-320.

NIOSH (The National Institute for Occupational Safety and Health) <http://www.cdc.gov/niosh/homepage.html>

OSHA (Occupational Safety and Health Administration) <http://www.osha.gov/index.html>

Southwick JW, Western AE, Beck MM, et al. 1981. Community health associated with arsenic in drinking water in Millard County, Utah. Cincinnati, OH: U.S. Environmental Protection Agency, Health Effects Research Laboratory. EPA600/181064. PB82108374.

Tam GKH, Charbonneau SM, Bryce F, et al. 1979. Metabolism of inorganic arsenic (74As) in humans following oral ingestion. *Toxicol Appl Pharmacol* 50:319-322.

[Tsai SY, Chou HY, The HW, Chen CM, Chen CJ. Neurotoxicology.](#) 2003 Aug;24(4-5):747-53. The effects of chronic arsenic exposure from drinking water on the neurobehavioral development in adolescence.

Vahter M. 1983. Metabolism of arsenic. In: Fowler BA, ed. *Biological and environmental effects of arsenic*. New York, NY: Elsevier Science Publishers, 171-198.

Valentine JL, Reisbord LS, Kang HK, et al. (1985). Arsenic effects on population health histories. In: Mills CF, Bremner I, Chesters JK, eds. *Trace elements in man and animals - TEMA 5: Proceedings of the Fifth International Symposium on Trace Elements in Man and Animals*. Slough, UK: Commonwealth Agricultural Bureaux, 289-294.

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

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)*.

VMM (2004). *Luchtkwaliteit in het Vlaamse Gewest, Jaarverslag immissiemeetnetten, kalenderjaar 2003 en Meteorologisch jaar 2003-2004*, VMM, Erembodegem, België.

WHO/IPCS (International Programme on Chemical Safety) (2001). Arsenic and arsenic compounds. *Environmental Health Criteria* 224, 1-501.

WHO: http://www.euro.who.int/document/aicq/6_1_arsenic.pdf

Zaldívar R. 1974. Arsenic contamination of drinking water and foodstuffs causing endemic chronic poisoning. *Beitr Pathol* 151:384-400.