

Fact Sheet: ETU (ethyleenthioureum)

Indicator voor:

carbamaatpesticiden, meerbepaald EBDC's

Dithiocarbamaten worden wereldwijd gebruikt als fungiciden, in de landbouw zowel als in de industrie en waterzuivering. Dithiocarbamaten kunnen worden onderverdeeld in twee groepen: ethyleenbisdithiocarbamaten (EBDC) zoals maneb, zineb en mancozeb; en dimethyldithiocarbamaten (DMDC) zoals ferbam, ziram en thiram. Ethyleenthioureum is één van de belangrijkste metabolieten van EBDC's en wordt geassocieerd met de meeste toxische effecten van EBDC's (Houeto et al., 1995).

Productievolume:

Maneb (CAS: 12427-38-2): high production chemical (Nederland, Frankrijk, Duitsland) (ECB)

Zineb niet beschikbaar in ECB

Mancozeb: productievolume niet beschikbaar in ECB

Nabam (CAS: 142-59-6): laag productievolume (UK, Frankrijk, Nederland) (ECB)

ETU: laag productievolume (Frankrijk) (ECB)

Wetgevend kader:

Maneb

Richtlijn 2007/57/EG: maximumgehalten in voedingsmiddelen (Europese Commissie, 2007a)

Aanbeveling van de Europese Commissie voor bewaking van de maximumgehalten in plantaardige voedingsmiddelen (Europese Commissie, 2007b)

Richtlijn 2005/72/EG: Opgenomen als werkzame stof in bijlage 1 van Richtlijn 91/414/EEG en mag vanaf 1 juli 2006 alleen worden gebruikt als fungicide (Europese Commissie, 2005a)

Classificatie (ECB)

R37: irriterend voor de ademhalingswegen

R43: kan overgevoeligheid veroorzaken bij huidcontact

Mancozeb

Richtlijn 2007/57/EG: maximumgehalten in voedingsmiddelen (Europese Commissie, 2007a)

Richtlijn 2005/72/EG: Opgenomen als werkzame stof in bijlage 1 van Richtlijn 91/414/EEG en mag vanaf 1 juli 2006 alleen worden gebruikt als fungicide (Europese Commissie, 2005a)

Classificatie (ECB)

R37: irriterend voor de ademhalingswegen

R43: kan overgevoeligheid veroorzaken bij huidcontact

Nabam

Verordening (EG) nr. 1048/2005 van de Commissie van 13 juni 2005 houdende wijziging van Verordening (EG) nr. 2032/2003 inzake de tweede fase van het in artikel 16, lid 2, van

Richtlijn 98/8/EG van het Europees Parlement en de Raad betreffende het op de markt brengen van biociden bedoelde tienjarige werkprogramma (Voor de EER relevante tekst) (Europese Commissie, 2005b)

Verordening (EG) nr. 2076/2002 van de Commissie van 20 november 2002 houdende verlenging van de in artikel 8, lid 2, van Richtlijn 91/414/EEG van de Raad bedoelde termijn en betreffende de niet-opneming van bepaalde werkzame stoffen in bijlage I bij die richtlijn en de intrekking van toelatingen voor gewasbeschermingsmiddelen die deze stoffen bevatten (Europese Commissie, 2002)

Classificatie (ECB)

R37: irriterend voor de ademhalingswegen

R43: kan overgevoeligheid veroorzaken bij huidcontact

R22: schadelijk bij opname door de mond

R50/53: Zeer giftig voor in het water levende organismen; kan in het aquatisch milieu op lange termijn schadelijke effecten veroorzaken.

ETU

Classificatie (ECB)

R61: kan schade toebrengen aan het ongeboren kind

R22: schadelijk bij opname door de mond

Verwachte blootstellingswegen naar de mens:

Inademing bij toediening van de pesticiden en roken van sigaretten, opname via de voeding (Mestres & Mesters, 1989; Lentza-Rizos, 1990). ETU werd in de Verenigde Staten aangetroffen in tomaten (en tomatenproducten), aardappelen, komkommers, wijn, bier en sigaretten (Pease & Holt, 1977; Nitz et al., 1982; Mestres & Mesters, 1989).

ETU wordt ook gebruikt in de rubberindustrie (EPA, 2000).

Maneb en mancozeb worden gebruikt bij fruit- en groententeelt en voor de behandeling van roest bij tarwe, gerst, rogge en haver (fytoweb).

(Hoog) blootgestelde groep:

landbouwers, consumenten

opm: producten met mancozeb als actieve stof worden ook aangeraden voor hobby tuinders (internet: seniorennet).

Verwachte gezondheidseffecten:

ETU heeft een lage acute toxiciteit, maar heeft bij proefdieren een effect op de schildklier alsook teratogene, carcinogene, immunotoxische en mutagene effecten (Houeto et al., 1995; EPA, 2000; Health Council of the Netherlands, 1999). Bij de mens hebben EBDC's en ETU een irriterende en allergische werking op de huid (Health Council of the Netherlands, 1999).

Op basis van dierproeven klasseert IARC ETU in groep 3: niet klasseerbaar als carcinogeen voor de mens (IARC, 2001). Von Meyer (1977) vond een trend tussen blootstelling aan dithiocarbamaten en het voorkomen van lever- en schildklierkankers bij de mens.

Dierproeven toonden ook aan dat ETU in aanwezigheid van natriumnitriet aanleiding geeft tot een vroegtijdige ontwikkeling van tumoren, vermoedelijk door de vorming van N-nitroso-ETU (Health Council of the Netherlands, 1999).

Laagste niveau waarbij schadelijke effecten waargenomen werden:

ETU LOAEL thyriod hyperplasia ratten: 0.25 mg/kg bw/dag (Graham et al., 1975)
ETU Short-term exposure, NOAEL lever morfologie ratten: 15 mg/kg bw/ dag (Health Council of the Netherlands, 1999)

Geschatte externe blootstelling (dagelijkse inname)

Richtwaarden voor externe/interne blootstelling:

ADI EBDC's: 0.03 mg/kg bw/dag (PAN, 1998)
ADI ETU: 0.002 mg/kg bw/dag (PAN, 1998)
Orale RfD ETU: 8E-5 mg/kg bw/dag (EPA, 1996)

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

Persistentie (halfwaardetijd in de mens):

Half-leven in de mens 32-100 uur (Kurtto & Savolainen, 1990)
Half-leven ETU in humane urine: 1.5-6.9 uur (Pennanen et al., 2005)
De halfwaardetijd bij ratten bedraagt 24u in urine en 9.4u in bloed (Toxnet).

Perinatale blootstelling (placenta/moedermelk):

Kan doorheen de placenta bij proefdieren (Peters et al., 1982; Ruddick et al., 1976)

Matrix:

Invasief:
Niet-invasief: urine

Benodigd volume voor bioassay analyse:

Urine: 25 mL

Detectielimiet:

Urine: 1 ng/mL

Gevalideerde biomerker:

Geen gegevens

Aanbevolen doelgroep en matrix

Volwassenen: mengstaal urine
Adolescenten: mengstaal urine

Vergelijkende metingen

Reeds gemeten waarden in Vlaanderen:

Leeftijdsgroep	geslacht	matrix	waarde	jaar
----------------	----------	--------	--------	------

Internationale vergelijking:

leeftijdsgroep	geslacht	matrix	Stof	waarde	jaar	land
>18		urine	ETU	8.7 - 429 $\mu\text{mol/mol crt}$	2005	Finland ^a
General population		urine	ETU	0.8 - 8.3 $\mu\text{g/g}$ creatinine	1996	Italië ^b
26-34		urine	ETU	0.6-6.7 $\mu\text{g/g}$ creatinine	1997	Italië ^c
General population		urine	ETU	0.5 - 11.6 $\mu\text{g/g}$ creatinine	2006	Italië ^d
Control group				< 1.6 $\mu\text{g/g}$ creatinine		
Post exposure (wijngaarden)		urine	ETU	< 1.6 - 40.1 $\mu\text{g/g}$ creatinine	2005	Italië ^e

^a Pennanen et al., 2005; ^b Aprea et al., 1996; ^c Aprea et al., 1997; ^d Colosio et al., 2006; ^e Fustinonia et al., 2005

Referenties

C. Aprea et al., 1997, Urinary excretion of ethylenethiourea in five volunteers on a controlled diet (multicentric study), *The Science of the Total Environment* 203: 167-179

C. Colosio et al., 2006, Reference values for ethylenethiourea in urine in Northern Italy: Results of a pilot study, *Toxicology Letters* 162: 153-157

EPA (1993): <http://www.epa.gov/IRIS/subst/0239.htm>

ECB: <http://ecb.jrc.it/esis/>

EPA 2000, Hazard Summary-Created in April 1992; Revised in January 2000:
<http://www.epa.gov/ttnatw01/hlthef/ethyl-th.html>

Europese Commissie (2002) Verordening (EG) nr. 2076/2002 van de Commissie van 20 november 2002 houdende verlenging van de in artikel 8, lid 2, van Richtlijn 91/414/EEG van de Raad bedoelde termijn en betreffende de niet-opneming van bepaalde werkzame stoffen in bijlage I bij die richtlijn en de intrekking van toelatingen voor gewasbeschermingsmiddelen die deze stoffen bevatten

http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/nl/oj/2002/l_319/l_31920021123nl00030011.pdf

Europese Commissie (2005a) Richtlijn 2005/72/EG van de Commissie van 21 oktober 2005 tot wijziging van Richtlijn 91/414/EEG van de Raad teneinde chloorpyrifos, chloorpyrifos-methyl, mancozeb, maneb en metiram op te nemen als werkzame stof (Voor de EER relevante tekst)

http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/nl/oj/2005/l_279/l_27920051022nl00630069.pdf

Europese Commissie (2005b) Verordening (EG) nr. 1048/2005 van de Commissie van 13 juni 2005 houdende wijziging van Verordening (EG) nr. 2032/2003 inzake de tweede fase van het in artikel 16, lid 2, van Richtlijn 98/8/EG van het Europees Parlement en de Raad betreffende het op de markt brengen van biociden bedoelde tienjarige werkprogramma (Voor de EER relevante tekst)

http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/nl/oj/2005/l_178/l_17820050709nl00010098.pdf

Europese Commissie (2007a) Richtlijn 2007/57/EG van de Commissie van 17 september 2007 tot wijziging van bepaalde bijlagen bij de Richtlijnen 76/895/EEG, 86/362/EEG, 86/363/EEG en 90/642/EEG van de Raad wat betreft maximumgehalten aan residuen voor dithiocarbamaten (Voor de EER relevante tekst)

http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/nl/oj/2007/l_243/l_24320070918nl00610070.pdf

Europese Commissie (2007b) Aanbeveling van de Commissie van 3 april 2007 inzake een in 2007 uit te voeren gecoördineerd bewakingsprogramma van de Gemeenschap om de inachtneming van de maximumgehalten aan bestrijdingsmiddelenresiduen in en op granen en bepaalde andere producten van plantaardige oorsprong te garanderen en inzake de nationale bewakingsprogramma's voor 2008 (Kennisgeving geschied onder nummer C(2007) 1452) (Voor de EER relevante tekst)

http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/nl/oj/2007/l_096/l_09620070411nl00210027.pdf

S. Fustinonia et al., 2005, Application of gas chromatography-mass spectrometry for the determination of urinary ethylenethiourea in humans, *Journal of Chromatography B*, 814: 251-258

Fytoweb:

<http://www.fytoweb.fgov.be/ingredient/StofInTeeltDet.Asp?time=10/22/2007%2011:19:05%20AM>

Graham, S.L., Davis, K.J., Hansen, W.H. & C.H. Graham (1975) Effects of prolonged ethylene thiourea ingestion on the thyroid of the rat. *Food Cosmet. Toxicol.* 13: 493-499.

Houeto, P., Bindoula, G. & J.R. Hoffman (1995) Ethylenebisdithiocarbamates and ethylenethiourea: possible human health hazards. *Environmental Health perspectives* 103(6): 568-573.

IARC (2001) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to humans. Vol 79: Some thyrotropic agents.

Kurttio, P & K. Savolainen (1990) Ethylenethiourea in air and in urine as an indicator of exposure to ethylenebisdithiocarbamates. *Scand. J. Work Environ. Health* 16: 203-207.

Lentza-Rizos, C. (1990) Pesticides ethylenethiourea (ETU) in relation to use of ethylenebisdithiocarbamate (EBDC) fungicides. *Rev. Environ. Contam.Toxicol.* 115: 1-37.

Mestres, R. & G. Mestres (1989) Ethylenebisthiocarbamates and ethylenethiourea residue in food. Presented at the Sixth Congress of Toxicology, Sao Paulo, Brazil, 21-26 Oktober

PAN (1998) EBDC Fact Sheet. *Pesticides news*, 39: 20-21.

Pease, H.L. & R.F. Holt (1977) Manganese ethylenebis (dithiocarbamate) (maneb)/ethylenethiourea (ETU) residue studies on five crops treated with ethylenebis (dithiocarbamate) (EBDC) fungicides. *J. Agric. Chem.* 25: 561-567.

Pennanen, S., Liesivuori, J., Makkonen, S., Lankia, O. & V. Turunen (2005) Kinetics of mancozeb metabolism among occupationally exposed potato farmers after mancozed applications in Finland. *Toxicology Letters* 158S: S1-S258.

Peters, A.C., Kurtz, P.J., Chin, A.E., Carlton, B.D., Chrisp, C.E., and Dill, G.S. (1982). Report on the maximum neonatal dose studies with ethylenethiourea. Contract No. N01-ES8-2151. Report submitted by Battelle Laboratories, Columbus, Ohio to NIEHS, January 29, 1982. Submitted to WHO by Rohm and Haas Company, Spring House, Pennsylvania, USA.

Nitz, S., Moza, P. & F. Rorte (1982) A capillary gas liquid chromatographic method for determination of ethylenethiourea and propylenethiourea in hops, beer, and grapes. *J. Agric. Chem.* 30: 593-596.

Report of the Dutch Expert Committee on Occupational Standards, a committee of the Health Council of the Netherlands, 1999: <http://www.gr.nl/pdf.php?ID=413&p=1>

Ruddick, J.A., Williams, D.T., Hierlihy, L. & Khera, K.S. (1976). C^{14} -ethylenethiourea: distribution, excretion and metabolism in pregnant rats. *Teratology*, 13: 35-40.

Seniorennet:

http://www.seniorennet.be/Pages/Tuinkriebels/index_groen.php?type=36&ID=3831

Toxnet: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~SJpuGv:1>

Von Meyer, W.C. (1977) A study of liver and thyroid cancer mortality as related to areas of use of ethylene bisdithiocarbamate fungicides. Philadelphia, PA: Rohm and Haas Company.