



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Risicobeoordeling van **opkomende stoffen in oppervlaktewater** voor drinkwater (2017-2020)

Probleemstoffen volgens KRW-protocol

**Risicobeoordeling van opkomende stoffen in
oppervlaktewater voor drinkwater (2017-2020)**
Probleemstoffen volgens KRW-protocol

RIVM-briefrapport 2025-0143

Colofon

© RIVM 2025

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

DOI 10.21945/RIVM-2025-0143

J. Hartmann (auteur), RIVM
F. Affourtit (auteur), RIVM
R.H. Zijlstra (auteur), RIVM*
T.J.E. Janson (auteur), RIVM
C.H.M. Hofman-Caris (auteur), KWR Water Research Institute

* Momenteel werkzaam bij HDSR

Contact:

Julia Hartmann
Afdeling Duurzaamheid, Drinkwater en Bodem
Julia.hartman@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van Ministerie van IenW, in het kader van de Structurele aanpak opkomende stoffen.

Dit is een uitgave van:
**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
Nederland
www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

Risicobeoordeling van opkomende stoffen in oppervlaktewater voor drinkwater (2017-2020)

Probleemstoffen volgens KRW-protocol

Ongeveer een derde van het drinkwater in Nederland wordt gemaakt van oppervlaktewater. Om te zorgen dat de kwaliteit van drinkwater goed blijft, controleren waterbeheerders en drinkwaterbedrijven of er 'opkomende' chemische stoffen in oppervlaktewater zitten. Dat zijn nieuwe vervuilingen waarvoor nog geen norm voor oppervlaktewater bestaat. Voor deze stoffen is een 'signaleringswaarde' van 0,1 microgram per liter bepaald om ze op tijd te kunnen opmerken. Boven deze concentratie wordt onderzocht of de stof via drinkwater een risico voor de gezondheid kan zijn.

Van 2017 tot en met 2020 zijn 64 stoffen gemeten in een hogere concentratie dan de signaleringswaarde. Het zijn vooral stoffen uit industrieën, resten van medicijnen en bestrijdingsmiddelen. Het RIVM heeft het risico van deze stoffen beoordeeld, plus voor een extra probleemstof, lithium.

Van 5 van de 65 stoffen waren de concentraties in oppervlaktewater te hoog om er met een eenvoudige zuivering veilig drinkwater van te kunnen maken. Dat betekent dat er actie nodig is bij de bronnen die de stoffen uitstoten, zoals minder lozen in oppervlaktewater. Het RIVM merkt hierbij op dat drinkwaterbedrijven in Nederland vaak meer doen dan een eenvoudige zuivering.

Verder lijkt de kwaliteit van het oppervlaktewater als het gaat om opkomende stoffen achteruit te gaan. Het RIVM adviseert daarom om er zo min mogelijk stoffen in te lozen. Dit is ook belangrijk om aan de Kader Richtlijn Water (KRW) te voldoen. De KRW verplicht lidstaten van de Europese Unie ervoor te zorgen dat de kwaliteit van het oppervlaktewater waar drinkwater van wordt gemaakt, niet achteruit gaat. Dat betekent dat het water zó schoon moet zijn dat alleen een eenvoudige zuivering nodig is om er drinkwater van te maken.

Het RIVM heeft deze risicobeoordeling gedaan voor het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat (IenW), om de doelen van de KRW te kunnen toetsen. Het RIVM heeft alleen oppervlaktewater onderzocht dat voor drinkwater wordt gebruikt en niet het gezuiverde drinkwater. Het RIVM adviseert om dat wel te doen en mogelijke effecten op de volksgezondheid te duiden. Voor één stof, lithium, is dit onderzoek al begonnen.

Kernwoorden: drinkwater, signaleringswaarde, opkomende stoffen, risicobeoordeling, drinkwaterzuivering, drinkwaterrichtwaarde, oppervlaktewaterkwaliteit, KRW

Synopsis

Risk assessment of emerging substances in surface water sources of drinking water (2017–2020)

Problem substances according to the WFD protocol

Around a third of the drinking water in the Netherlands is sourced from surface water. To ensure a consistently high drinking water quality, water managers and drinking water companies check to see if the surface water contains any 'emerging' chemicals: new pollutants for which no reference value in surface water has yet been set. A 'signalling value' of 0.1 micrograms per litre has been set for these substances to ensure early detection. Any value exceeding this concentration prompts an investigation to see whether the substance might pose a health risk via drinking water.

Between 2017 and 2020, 64 substances were measured at a higher concentration than the signalling value. These were mainly substances originating from industrial activity, as well as medicine and pesticides residues. RIVM assessed the risk posed by these substances and another problem substance, lithium.

Of these 65 substances, five were found at concentrations in surface water that were too high to ensure safe drinking water through simple purification. This means that action is needed at the sources releasing these substances, such as making fewer discharges in surface water. In this context, RIVM notes that drinking water companies in the Netherlands often use processes that go beyond simple purification.

Furthermore, the surface water quality seems to be dropping with regard to emerging substances, which is why RIVM recommends restricting the discharge of substances in surface water to the greatest extent possible. This is also a key condition for compliance with the Water Framework Directive (WFD). The WFD requires the EU Member States to ensure that there is no drop in the quality of surface water used as a source of drinking water. This means that the water must be clean enough to ensure safe drinking water through simple purification.

The Ministry of Infrastructure and Water Management commissioned RIVM to carry out this risk assessment in order to measure progress against the WFD objectives. RIVM only assessed surface water used as a source of drinking water, not the purified drinking water itself. RIVM recommends assessing the latter to identify the possible impact on public health. Such an assessment is already underway for lithium.

Keywords: drinking water, signalling value, emerging substances, risk assessment, drinking water purification, drinking water reference value, surface water quality, WFD

Inhoudsopgave

Samenvatting — 9

1 Inleiding — 13

2 Risicobeoordeling — 15

2.1 Inleiding — 15

2.2 Selectie van de stoffen — 15

2.3 Verwijdering in de drinkwaterzuivering (stap 1) — 16

2.3.1 Effect van zuiveringsstappen op de verwijdering van de 65 stoffen — 17

2.4 Drinkwaterrichtwaarden en -normen (stap 2) — 18

2.4.1 Stoffen waarvoor al een drinkwaterrichtwaarde beschikbaar is — 24

2.4.2 Metabolieten van gewasbeschermingsmiddelen — 24

2.4.3 Stoffen waarvoor een drinkwaterrichtwaarde is afgeleid — 25

2.5 Overschrijding drinkwaternorm of -richtwaarde (stap 3) — 26

2.5.1 Toepassing van de stof — 32

2.6 Overschrijdingen van de signaleringsparameter van 1 µg/L — 32

3 Discussie — 35

3.1 Vereisten volgens 'Protocol voor monitoring en toetsing drinkwaterbronnen KRW' — 35

3.2 Transformatieproducten in drinkwaterbronnen en vorming tijdens zuiveringsstappen — 37

3.3 Vergelijking met Van Leerdam et al. (2018) — 38

4 Conclusies en aanbevelingen — 39

4.1 Conclusies — 39

4.2 Aanbevelingen — 40

5 Dankwoord — 41

6 Literatuur — 43

Bijlage A Risicobeoordeling opkomende stoffen die de signaleringswaarde in drinkwaterbronnen overschrijden — 47

Bijlage B Overzicht monitoringsgegevens — 55

Bijlage C Stofeigenschappen — 59

Bijlage D Mate van verwijdering van de geselecteerde stoffen in een eenvoudige zuivering — 81

Bijlage E Afleiding drinkwaterrichtwaarden — 86

Samenvatting

In Nederlandse oppervlaktewateren worden steeds vaker opkomende stoffen aangetroffen. Opkomende stoffen worden in dit rapport gedefinieerd als niet (wettelijk) genormeerde stoffen in oppervlaktewater. Artikel 7.3 van de kaderrichtlijn water (KRW) gaat over de bescherming van drinkwaterlichamen. In het kader van dit artikel wordt gekeken of de concentraties van opkomende stoffen boven de signaleringswaarde van 0,1 µg/L (microgram per liter) komen. Deze waarde is niet risico gebaseerd, maar is gekozen om stoffen zo vroeg mogelijk te signaleren. Als de signaleringswaarde van 0,1 µg/L wordt overschreden kan dit betekenen dat de KRW-doelen in het geding zijn en dat de waterbeheerder actie moet ondernemen. Of actie nodig is bij een overschrijding, wordt bepaald aan de hand van een risicobeoordeling op basis waarvan opkomende stoffen kunnen worden onderverdeeld in drie risicocategorieën.

Dit rapport beschrijft de risicobeoordeling voor de stoffen waarvoor een overschrijding van de signaleringswaarde van 0,1 µg/L is vastgesteld gedurende de periodes 2017 t/m 2019 en/of 2018 t/m 2020 op de zeven innamepunten voor drinkwater in Rijkswateren, bij Heusden om het beeld van de hoofdstroom van de Maas te completeren, het innamepunt De Punt in de Drentsche Aa (Waterbedrijf Groningen) en/of bij de grensmeetstations¹ in Eijsden en Lobith. De risicobeoordeling bestaat uit drie stappen, die steeds volledig doorlopen worden. Bij een overschrijding van de signaleringswaarde van 0,1 µg/L in oppervlaktewater wordt voor de betreffende stof allereerst nagegaan of het waarschijnlijk is dat de stof na toepassing van een eenvoudige oppervlaktewaterzuivering in het drinkwater terecht komt (stap 1). Vervolgens wordt bekeken of voor de stof al een drinkwaternorm² of een drinkwaterrichtwaarde (Bijlage A) beschikbaar is. Als geen drinkwaternorm of -richtwaarde beschikbaar is, wordt deze zo mogelijk afgeleid (stap 2). Vervolgens wordt getoetst of de drinkwaternorm of -richtwaarde wordt overschreden (stap 3).

De risicobeoordeling is gebaseerd op maandelijkse metingen van stoffen waarvoor de signaleringswaarde geldt in oppervlaktewater, zie bijlage 4 van het Protocol voor monitoring en toetsing drinkwaterbronnen KRW. Voor die stoffen is per locatie en per stof de 90ste-percentiel (P90)-concentratie bepaald over een periode van drie jaar. Vervolgens is getoetst of de P90-concentratie de signaleringswaarde van 0,1 µg/L op één of meerdere innamepunten heeft overschreden. De hoogste P90-concentratie (van verschillende locaties) die een overschrijding gaf in de genoemde periodes is gebruikt voor de risicobeoordeling (P90-max). In totaal zijn er op deze manier 64 stoffen geselecteerd voor risicobeoordeling. De stof lithium is toegevoegd voor risicobeoordeling

¹ Als een stof alleen op de grensmeetstations de signaleringswaarde overschrijdt, is deze niet geselecteerd voor risicobeoordeling.

² Voor een stof die in oppervlaktewater niet is genormeerd en waarvoor dus de signaleringswaarde geldt, kan wel een drinkwaternorm gelden. Dit is bijvoorbeeld het geval voor metabolieten van bestrijdingsmiddelen die als niet-humaan-toxicologisch relevant zijn aangemerkt; daarvoor is in het Drinkwaterbesluit een norm van 1 µg/L gesteld.

vanwege signalering van deze stof als mogelijke probleemstof door de Vereniging van Rivierwaterbedrijven (RIWA).

De risicobeoordeling levert de volgende conclusies op:

- De helft van de stoffen die de signaleringswaarde in de beschouwde periodes hebben overschreden, hebben een industriële toepassing. Ook medicijnen en hun metabolieten hebben een groot aandeel (15/65).
- Naar schatting komen vijf van de 65 onderzochte stoffen in te hoge concentraties voor in oppervlaktewater om met een eenvoudige oppervlaktewaterzuivering veilig drinkwater te kunnen leveren. Dit is niet in lijn met artikel 7.3 van de KRW. Er wordt aanbevolen om actie te ondernemen om de concentraties te verlagen. Het gaat om de stoffen bromaat, dibroomazijnzuur, lithium, N,N-dimethylsulfamide en trichloorazijnzuur. Het duiden van de concentraties in drinkwater van deze stoffen was buiten de scope van dit rapport. Wel is bekend dat N,N-dimethylsulfamide alleen een gezondheidsrisico kan vormen bij het gebruik van ozon in de zuivering.
- Met het oog op opkomende stoffen, lijkt er een verslechtering plaats te vinden van de kwaliteit van oppervlaktewater gebruikt voor de bereiding van drinkwater. Dit blijkt uit het feit dat van de 31 stoffen die in zowel 2013-2015 als 2017-2020 de signaleringswaarde overschreden, er in 2017-2020 bij 19 stoffen hogere concentraties zijn aangetroffen (vergelijking met Van Leerdam et al (2018)). Deze toename hoeft niet het gevolg te zijn van hogere emissies van deze stoffen; aanhoudende droogte kan eveneens zorgen voor hogere concentraties van verontreinigingen in het oppervlaktewater. Ook kunnen slechts 14 van de 65 onderzochte stoffen naar verwachting goed worden verwijderd in een eenvoudige oppervlaktewaterzuivering. Dat deze trend zich voortzet na de beschouwde toetsperiodes blijkt uit de recente jaarrapporten van de RIWA-Rijn (2025) en RIWA-Maas (2025).
- De signaleringswaarde van 0,1 µg/L en, in mindere mate, de signaleringsparameter van 1 µg/L uit het Drinkwaterbesluit zijn gezondheidskundig voldoende beschermend voor een groot aantal van de onderzochte stoffen. Voor vier stoffen lag de indicatieve drinkwaterrichtwaarde (i-DRW) echter onder de 1 µg/L en voor twee stoffen onder de 0,1 µg/L en zijn de signaleringsparameter en -waarde gezondheidskundig dus niet voldoende beschermend.

Op basis van de uitgevoerde risicobeoordeling in dit rapport, beveelt het RIVM het volgende aan Rijkwaterstaat als waterbeheerder aan:

1. Neem maatregelen om de concentraties van de stoffen in risicocategorie 1 in oppervlaktewater gebruikt voor de bereiding van drinkwater (te weten bromaat, dibroomazijnzuur, lithium, N,N-dimethylsulfamide en trichloorazijnzuur) te verlagen.
2. Blijf valsartanzuur in oppervlaktewater gebruikt voor de bereiding van drinkwater monitoren. Dit in het kader van de vereisten voor stoffen in risicocategorie 2 volgens 'Protocol voor monitoring en toetsing drinkwaterbronnen KRW'.

3. Houdt rekening met TFA, metolachloor-C-metaboliet en metolachloor-S-metaboliet bij het bepalen van vervolgcacties voor stoffen in risicocategorie 3.

De aanbevelingen voor het ministerie van IenW zijn:

4. Laat onderzoeken in welke concentraties de stoffen uit risicocategorie 1 (zie aanbeveling 1) in het Nederlandse drinkwater voorkomen en geef duiding aan de mogelijke gezondheidsrisico's. Voor lithium wordt reeds een eerste verkenning uitgevoerd van de aanwezige concentraties door het RIVM in opdracht van de ministeries van IenW en VWS.
5. Vanuit gezondheidskundig oogpunt wordt aanbevolen om de norm voor de somwaarde van gehalogeneerde azijnzuren (HAA's) uit het Drinkwaterbesluit te herzien. De hier afgeleide drinkwaterrichtwaarden voor dibroomazijnzuur en trichloorazijnzuur zijn velen malen lager dan deze somwaarde.
6. Omdat trichloorazijnzuur ook andere toepassingen kent (zoals medische, zie ook bijlage E.10) verdient het aanbeveling te onderzoeken of de meetverplichting zoals nu beschreven in de Drinkwaterregeling (alleen meten als er een desinfectiemethode wordt gebruikt dat chloraat, voortbrengt; dit gaat met name om chloordioxide) voldoende is.
7. Geef structureel aandacht aan de risicobeoordeling van opkomende stoffen die de signaleringswaarde in drinkwaterbronnen overschrijden. Het is belangrijk om de opgelopen achterstand hierbij zo snel mogelijk in te halen. De risicobeoordeling is immers nodig om te bepalen of en welke acties nodig zijn om de kwaliteit van oppervlaktewater gebruikt voor de bereiding van drinkwater te verbeteren. Dit draagt bij aan het behalen van de doelen van de KRW.

Een algemene aanbeveling voor de verbetering van de risicobeoordeling is:

8. Het toevoegen van een systematiek voor het meenemen van
 - de cumulatie van effecten ten gevolge van alle bekende stoffen in de drinkwaterbron en
 - de vorming van (bio)transformatieproducten in eenvoudige en geavanceerde drinkwaterzuiveringen.

1 Inleiding

Het doel van de kaderrichtlijn water (KRW) is het voorkomen van achteruitgang van de kwaliteit van oppervlaktewater en grondwater. Ook bevat de KRW milieudoelstellingen voor oppervlaktewateren, grondwater en beschermde gebieden, waaronder gebieden die zijn aangewezen voor de onttrekking van voor menselijke consumptie bestemd water. Deze doelen zijn wettelijk vastgelegd in de Omgevingswet (Omgevingswet, 2024). Vanuit deze wet bestaat een wettelijke verplichting om te monitoren en te toetsen of wordt voldaan aan de KRW-doelen. Hoe de monitoring en toetsing van de kwaliteit van drinkwaterbronnen moet plaatsvinden is opgenomen in het 'Protocol voor monitoring en toetsing drinkwaterbronnen KRW'.

Dit rapport richt zich op oppervlaktewater als bron voor drinkwater. In Nederlandse oppervlaktewateren worden steeds vaker opkomende stoffen aangetroffen. Opkomende stoffen worden in dit rapport gedefinieerd als niet (wettelijk) genormeerde stoffen in oppervlaktewater. Voor het behalen van de KRW-doelen wordt gekeken of de concentraties van deze opkomende stoffen niet boven de *signaleringswaarde* van 0,1 µg/L komen. Deze waarde is lager dan de *signaleringsparameter* overige antropogene stoffen van 1 µg/L in de Drinkwaterregeling, om vanuit het voorzorgsbeginsel toenemende concentraties tijdig te signaleren (Van der Aa et al., 2017). De *signaleringsparameter* is ter beoordeling door een drinkwaterbedrijf van een incidentele overschrijding. De *signaleringswaarde* is ter beoordeling door een waterbeheerder (Rijkswaterstaat en de Waterschappen) en gaat over een structurele overschrijding. Als de *signaleringswaarde* van 0,1 µg/L structureel wordt overschreden kan dit betekenen dat de KRW-doelen in het geding zijn. Bij een overschrijding wordt een risicobeoordeling uitgevoerd. Dit wordt ook gedaan als de *signaleringsparameter* uit de Drinkwaterregeling van 1,0 µg/L wordt overschreden. In deze analyse wordt gekeken of de stoffen bij langere inname via drinkwater een gevaar vormen voor de gezondheid. In de risicobeoordeling wordt gekeken naar humaan-toxicologische criteria.

In het protocol is gesteld dat deze risicobeoordeling wordt uitgevoerd onder regie van het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat (IenW). Op basis hiervan wordt bepaald of de betreffende stof al dan niet relevant is voor de verdere monitoring en toetsing in het kader van de KRW en eventueel daarbij horende vervolgacties en maatregelen. De werkwijze bij de risicobeoordeling is besproken in de (sub)werkgroep 'Aanpak beoordeling drinkwaterrisico's stoffen' van het ministerie van IenW en staat beschreven in Bijlage A.

In dit rapport wordt de risicobeoordeling uitgevoerd voor 65 stoffen die hier volgens het protocol voor in aanmerking komen.

2 Risicobeoordeling

2.1 Inleiding

De risicobeoordeling bestaat uit drie stappen, die steeds volledig doorlopen worden. Bij een overschrijding van de signaleringswaarde van 0,1 µg/L in oppervlaktewater wordt voor de betreffende stof allereerst nagegaan of het waarschijnlijk is dat de stof na toepassing van een eenvoudige oppervlaktewaterzuivering in het drinkwater terecht kan komen (stap 1). Vervolgens wordt bekeken of voor de stof al een drinkwaternorm³ of drinkwaterrichtwaarde (Bijlage A) beschikbaar is. Als geen drinkwaternorm of -richtwaarde beschikbaar is, wordt deze zo mogelijk afgeleid (stap 2). Vervolgens wordt getoetst of de drinkwaternorm of -richtwaarde wordt overschreden (stap 3). Deze methode (Bijlage A) is opgesteld door de (sub)werkgroep Aanpak beoordeling drinkwaterisico's stoffen van IenW en wordt in dit rapport gebruikt om de risico's voor het Nederlandse drinkwater van 65 stoffen te beoordelen.

2.2 Selectie van de stoffen

Van Leerdam et al. (2018) rapporteerden de overschrijdingen van de signaleringswaarde tijdens de periode 2013 t/m 2015. Aangezien er volgens het Protocol voor monitoring en toetsing drinkwaterbronnen KRW (2015) telkens over drie jaar wordt getoetst, zou dat betekenen dat in dit vervolgrapport de volgende periodes zouden moeten worden behandeld: 2014 t/m 2016, 2015 t/m 2017, 2016 t/m 2018, 2017 t/m 2019 en/of 2018 t/m 2020. In overleg met Rijkswaterstaat als waterbeheerder is echter besloten om stoffen die in de jaren 2014 t/m 2016, 2015 t/m 2017 en 2016 t/m 2018 wél de signaleringswaarde overschreden, maar in de jaren 2017 t/m 2019 en 2018 t/m 2020 niet meer, niet mee te nemen in dit rapport. Er is dan kennelijk alweer sprake van afnemende concentraties van die stoffen en risicobeoordeling is dan niet nodig.

Zodoende is in dit rapport een risicobeoordeling uitgevoerd voor de stoffen waarvoor een overschrijding van de signaleringswaarde van 0,1 µg/L is vastgesteld gedurende de periodes 2017 t/m 2019 en/of 2018 t/m 2020 op de zeven innamepunten voor drinkwater in Rijkswateren, bij Heusden om het beeld van de hoofdstroom van de Maas te completeren (RIWA-Maas, 2019) of bij het innamepunt De Punt in de Drentsche Aa (Waterbedrijf Groningen) en/of bij de grensmeetstations⁴ in Eijsden en Lobith. De risicobeoordeling is gebaseerd op maandelijkse metingen van stoffen waarvoor de signaleringswaarde geldt in oppervlaktewater, zie bijlage 4 van het Protocol voor monitoring en toetsing drinkwaterbronnen KRW. Voor die stoffen is per locatie en per stof de 90ste-percentiel (P90)-concentratie bepaald over een periode van drie jaar. Vervolgens is getoetst of de

³ Voor een stof die in oppervlaktewater niet is genormeerd en waarvoor dus de signaleringswaarde geldt, kan wel een drinkwaternorm gelden. Dit is het geval voor metabolieten van bestrijdingsmiddelen die als niet-humaan-toxicologisch relevant zijn aangemerkt; daarvoor is in het Drinkwaterbesluit een norm van 1 µg/L gesteld.

⁴ Als een stof alleen op de grensmeetstations de signaleringswaarde overschrijdt, is deze niet geselecteerd voor risicobeoordeling.

P90-concentratie de signaleringswaarde van 0,1 µg/L op één of meerdere innamepunten heeft overschreden. De hoogste P90-concentratie (van verschillende locaties) die een overschrijding gaf in de genoemde periodes is gebruikt voor de risicobeoordeling (P90-max). Ook is de stof lithium toegevoegd voor risicobeoordeling vanwege signalering van deze stof als mogelijke probleemstof door de Vereniging van Rivierwaterbedrijven (RIWA). In totaal zijn er op deze manier 65 stoffen geselecteerd voor risicobeoordeling. Het hoogste 90^{ste} percentiel (P90) voor elke locatie van de 65 stoffen en de maximale P90-concentratie is weergegeven in Bijlage B.

2.3 Verwijdering in de drinkwaterzuivering (stap 1)

Door KWR is onderzocht in welke mate de 65 stoffen worden verwijderd door een conventionele, eenvoudige drinkwaterzuivering voor oppervlaktewater. Er wordt hier aangenomen dat een eenvoudige zuivering voor grondwater bestaat uit beluchting/ontgassing, coagulatie, en snelfiltratie over een zandfilter. Voor oppervlaktewater wordt vlokmiddel toegevoegd, waarna de neerslag ook via snelfiltratie over zand wordt gezuiverd. Verder wordt aangenomen dat na zandfiltratie het water nog wordt gedesinfecteerd, wat in Nederland vooral met behulp van UV-straling gebeurt. Om geur en kleur te kunnen verwijderen, en tegenwoordig ook om organische microverontreinigingen te verwijderen, wordt vaak nog adsorptie op actieve kool toegepast. Dat kan in de vorm van filtratie over een bed met granulaire kool, of door poederkool aan het water toe te voegen.

Aan de hand van de chemisch-fysische eigenschappen en op basis van wat erover bekend is in de literatuur, wordt er een inschatting gegeven van de verwijdering van de 65 stoffen uit bijlage B door coagulatie/flocculatie/sedimentatie, actieve kool, UV-fotolyse, biodegradatie en beluchting. Voor de chemisch/fysische eigenschappen zijn waar mogelijk experimenteel bepaalde waarden gebruikt. Anders is gebruik gemaakt van de programma's EpiSuite (Epiweb 4.1 gebruikt), Pubchem en Chemicalize om deze waarden te schatten. Daarnaast wordt er voor het inschatten van de verwijderingsefficiëntie gebruik gemaakt van een aantal voorspellende modellen (Pronk & Hofman-Caris, 2021; Vries et al., 2017). Deze modellen staan niet beschreven in het protocol monitoring en toetsing drinkwaterbronnen (bijlage A) en zijn niet gebruikt in Van Leerdam et al. (2018). In het protocol staat beschreven dat de zuiveringsinspanning kan worden ingeschat aan de hand van de zogenaamde PMOC (persistente, mobiele organische component) criteria. Deze methode is in de vorige risicobeoordeling wel toegepast. De verwachting is echter dat met het gebruik van deze voorspellende modellen de verwijdering van stoffen in een eenvoudige oppervlaktewaterzuivering accurater voorspeld kan worden dan op basis van het protocol (Hofman-Caris et al., 2020; Hofman-Caris, Wols, Vries, Korevaar, Harmsen, et al., 2021; Hofman-Caris, Wols, Vries, Korevaar, & Siegers, 2021; Hofman-Caris & Wols, 2020). Bij PMOC wordt voornamelijk gekeken naar de biodegradeerbaarheid van een stof. Dit is nu ook meegenomen, maar daarnaast is ook gekeken of de verbinding naar verwachting goed adsorbeert op actieve kool, ingevangen kan worden tijdens coagulatie/flocculatie, of gevoelig is voor fotolyse door

UV-straling. Op die manier kan een volledig beeld worden verkregen van het gedrag van een stof in een drinkwaterzuiveringsproces.

2.3.1

Effect van zuiveringsstappen op de verwijdering van de 65 stoffen

Tabel 1 geeft een samenvatting van de geschatte mate van verwijdering door een eenvoudige oppervlaktewaterzuivering van de in paragraaf 2.2 geselecteerde stoffen. Een gedetailleerde omschrijving van de werkwijze en de geschatte mate van verwijdering per stof is opgenomen in bijlage D. Bij de inschatting van de effectiviteit is een kwalitatieve beoordeling gegeven. De stoffen zijn in vier categorieën ingedeeld (geen, slechte, matige en goede verwijderingsefficiëntie). Het is niet mogelijk een kwantitatieve inschatting te maken van de verwijderingsefficiëntie, omdat deze niet alleen afhangt van de aard van de verontreiniging zelf, maar ook van bijvoorbeeld de samenstelling van de watermatrix (onder andere de concentratie en aard van het aanwezige organisch materiaal), het type en de concentratie vlokmiddel die wordt toegepast (ijzer- of aluminiumzouten, eventueel polymere hulpmiddelen) en het type en de beladingsgraad van de actieve kool.

Van de 65 stoffen worden er 14 naar verwachting goed verwijderd door een eenvoudige oppervlaktewaterzuivering met actieve kool. Zonder actieve kool kan waarschijnlijk alleen trichloormethaan (chloroform) goed verwijderd worden. De overige stoffen worden matig tot niet verwijderd in een eenvoudige oppervlaktewaterzuivering.

Tabel 1 Schatting van de verwijderingsefficiëntie door een eenvoudige oppervlaktewaterzuivering van de in paragraaf 2.2 geselecteerde stoffen. Stoffen zijn in vier categorieën ingedeeld: geen, slechte, matige en goede verwijderingsefficiëntie. Een uitgebreid overzicht per stof staat in Bijlage D.

Mate van verwijdering	Aantal stoffen	Stofnamen
Geen verwijdering	16/65	1,4-dioxaan; Bis(2-methoxyethyl)-ether (diglyme); Broomaat; Broomazijnzuur; Chloraat (-ion); Desfenylchloridazon (chloridazon-desfenyl); Dibroomazijnzuur; Guanylureum; Melamine; Metformine; N,N-dimethylsulfamide (DMS); Tetraethyleenglycoldi-methylether (tetraglyme); Trichloorazijnzuur; Triethyleenglycol dimethylether (triglyme); Triethylfosfaat (TEP); Trifluorazijnzuur (TFA)
Slechte verwijdering	17/65	Acesulfaam-K; Aminomethylfosfonzuur (AMPA); Cyclamaat; Diisopropylether (DIPE); Ethyleendiaminetetra-ethaanzuur (EDTA); Ethyl-tertiair-butylether (ETBE); Johexol; Jomeprol; Jopamidol; Jopromide; Lithium; Methenamine (urotropine of hexamine); Nitrilotriazijnzuur (NTA); Saccharine; Sucralose; Tetrahydrofuraan; Tribroommethaan

Mate van verwijdering	Aantal stoffen	Stofnamen
Matige verwijdering	18/65	10,11-cisdiol carbamazepine; Amidotrizoïnezuur; Cafeïne; Candesartan; Di-ethyleentriaminepenta-azijnzuur (DTPA); Gabapentine; Hexa(methoxymethyl)melamine; Joxitalaminezuur; Metazachloor-S-metaboliet (Metazachloor-ethaansulfonzuur); Methyl-tertiair-butylether (MTBE); Metolachloor-C-metaboliet ; Metolachloor-S-metaboliet; N-formyl-4-aminoantipyrine (FAA) (4-formylaminoantipyrine); Pyrazool; Sotalol; Trans-10,11-dihydroxy-10,11-dihydrocarbamazepine; Valsartan; Valsartanzuur
Goede verwijdering	14/65	4-methyl-1H-benzotriazool; 5-methyl-1H-benzotriazool (tolyltriazol); Azitromycine; Benzotriazool; Claritromycine; Hydrochloorthiazide; Lamotrigine; N-acetyl-4-aminoantipyrine AAA); Naproxen; Oxypurinol; Tributylfosfaat (TBP); Trichloormethaan (chloroform); Trifenyfosfineoxide; Triisobutylfosfaat (TiBP)

2.4

Drinkwaterrichtwaarden en -normen (stap 2)

Drinkwaterrichtwaarden zijn gezondheidkundig onderbouwde risicogrenzen die gelden voor een individuele stof in drinkwater, die niet wettelijk zijn vastgelegd (zie Box 1). Drinkwaterrichtwaarden gelden als advieswaarden voor het Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat. Het ministerie is vervolgens verantwoordelijk voor het (beleidsmatig) vaststellen van de drinkwaterrichtwaarde. Voor een stof die in oppervlaktewater niet is genormeerd en waarvoor dus de signaleringswaarde geldt, kan wel een drinkwaternorm gelden. Het overzicht van indicatieve drinkwaterrichtwaarden (i-DRW) en wettelijke normen voor de 65 geselecteerde stoffen staat in Tabel 2. De samenstelling van deze tabel wordt verder toegelicht in de volgende paragrafen in dit hoofdstuk.

Box 1. Terminologie drinkwaterrichtwaarde volgens van der Aa (2017)

In dit rapport wordt de term 'drinkwaterrichtwaarde' gebruikt voor een gezondheidkundig onderbouwde veilige risicogrens voor een individuele stof in drinkwater, die niet wettelijk is vastgelegd. Voor deze term is gekozen om eenduidigheid te scheppen aangezien er voor deze waarde veel verschillende namen in omloop zijn. De drinkwaterrichtwaarde wordt ook wel aangeduid als '(stofsPECifieke) richtwaarde voor drinkwater', '(voorlopige) gezondheidkundige waarde op basis van toxicologische gegevens', 'gezondheidkundige grenswaarde', 'gezondheidkundige advieswaarde', '(indicatieve) drinkwaternorm',

'provisional Guideline Value (pGLV)', '(indicatieve) Humane Limietwaarde voor drinkwater (i-HL)'. Een drinkwaterrichtwaarde is dus geen wettelijke kwaliteitseis. Er wordt onderscheid gemaakt in gedegen en indicatieve drinkwaterrichtwaarden. Het verschil zit met name in de beperktere dataset en de beperktere evaluatie van toxiciteitsgegevens bij een indicatieve drinkwaterrichtwaarde. Indien nodig worden daarbij extra veiligheidsfactoren gehanteerd. Daarnaast kan bij een indicatieve drinkwaterrichtwaarde rekening worden gehouden met de duur van de blootstelling aan de stof, terwijl een gedegen drinkwaterrichtwaarde voor levenslange blootstelling geldt.

Tabel 2 Overzicht van indicatieve drinkwaterrichtwaarden (i-DRW) en wettelijke normen voor de in paragraaf 2.2 geselecteerde 65 stoffen.

Stofnaam	i-TDI / i-ADI ¹	Eenheid ²	i-DRW ³ / norm	Referentie ⁴
1,4-Dioxaan	5,4	µg/kg lg/dag	38 µg/L ⁵	(Affourtit, 2023)
4-methyl-1H-benzotriazool, 5-methyl-1H-benzotriazool (Tolyltriazool) ⁶	0,05	mg/kg LG/dag	0,35 mg/L	(Van Leerdam et al., 2018)
10,11-cisdiol carbamazepine	1,5 (TTC)	µg/kg lg/dag	10,5 µg/L	Bijlage E.13
Acesulfaam-K	9	mg/kg lg/dag	3,2 mg/L	(Van Leerdam et al., 2018)
Amidotrizoïnezuur	5000	mg/dag	250 mg/L	(Van Leerdam et al., 2018)
Aminomethylfosfonzuur (AMPA)	0,5	mg/kg lg/dag	3,5 mg/L	Bijlage E.20
Azitromycine	7,1	µg/kg lg/dag	49,7 µg/L	Bijlage E.17
Benzotriazool	0,1	mg/kg lg/dag	700 µg/L	(Van Leerdam et al., 2018)
Bromaat	0,0014	µg/kg lg/dag	0,05 µg/L ⁷	(Affourtit, 2022)
Broomazijnzuur	23,5	µg/kg lg/dag	164,5 µg/L	Bijlage E.2
Cafeïne	30	mg/p/dag	1500 µg/L	(Van Leerdam et al., 2018)
Candesartan	0,057	µg/kg lg/dag	0,4 µg/L	Bijlage E.12
Chloraat (-ion)	3	µg/kg lg/dag	21 µg/L	Bijlage E.1
Claritromycine	7,1	µg/kg lg/dag	49,7 µg/L	Bijlage E.18
Cyclamaat	7 (ADI)	mg/kg lg/dag	2500 µg/L	(Van Leerdam et al., 2018)
Desfenylchloridazon (chloridazon- desfenyl)	-		1 µg/L	Drinkwaterbesluit – Humaan toxicologisch niet-relevant metaboliet
Dibroomazijnzuur	1,49	ng/kg lg/dag	10,4 ng/L	Bijlage E.9
Di-ethyleentriaminepenta-azijnzuur (DTPA)	0,1	mg/kg lg/dag	0,7 mg/L	(Affourtit, 2018)
Diglyme				
Triglyme	0,09	mg/kg lg/dag	630 µg/L (somwaarde) ⁸	(Mc Keon & Smit, 2024)
Tetraglyme				
Diisopropylether (DIPE)	0,2	mg/kg lg/dag	1400 µg/L	(Van Leerdam et al., 2018)

Stofnaam	i-TDI / i-ADI ¹	Eenheid ²	i-DRW ³ / norm	Referentie ⁴
Ethyleendiaminetetra-ethaanzuur (EDTA)	1,9	mg/kg lg/dag	600 µg/L	(Van Leerdam et al., 2018)
Ethyl-tertiair-butylether (ETBE)	1	mg/kg lg/dag	7 mg/L	Bijlage E.8
Gabapentine	2	mg/p/dag	100 µg/L	(Van Leerdam et al., 2018)
Guanylureum	0,09	mg/dag	22,5 µg/L	(Van Leerdam et al., 2018)
Hexa(methoxymethyl)melamine	1,5 (TTC)	µg/kg lg/dag	10,5 µg/L	Bijlage E.16
Hydrochloorthiazide	0,125	mg/p/dag	6 µg/L	(Van Leerdam et al., 2018)
Johexol	7500	mg/dag	375 mg/L	(Van Leerdam et al., 2018)
Jomeprol	20000	mg/p/dag	1000 mg/L	(Van Leerdam et al., 2018)
Jopamidol	8300	mg/dag	415 mg/L	(Van Leerdam et al., 2018)
Jopromide	5000	mg/dag	250 mg/L	(Van Leerdam et al., 2018)
Joxitalaminezuur	10000	mg/p/dag	500 mg/L	(Van Leerdam et al., 2018)
Lamotrigine	0,36	µg/kg lg/dag	2,5 µg/L	Bijlage E.15
Lithium	0,0011	mg/kg lg/dag	0,0077 mg/L	Bijlage E.4
Melamine	0,05	mg/kg lg/dag	350 µg/L (somwaarde) ⁹	(Smit, 2019)
Metazachloor-S-metaboliet (Metazachloor-ethaansulfonzuur)	-		1 µg/L	Drinkwaterbesluit – Humaan toxicologisch niet-relevant metaboliet
Metformine	0,056	mg/kg lg/dag	196 µg/L	(Van Leerdam et al., 2018)
Methenamine (urotropine of hexamine)	0,13	mg/kg lg/dag	500 µg/L	(Van Leerdam et al., 2018)
Naproxen	5,4	µg/kg lg/dag	37,8 µg/L	Bijlage E.14
N-formyl-4-aminoantipyrine (FAA) (4-formylaminoantipyrine)	1,5 (TTC)	µg/kg lg/dag	10,5 µg/L	Bijlage E.6
Methyl-tertiair-butylether (MTBE)	0,3	mg/kg lg/dag	9420 µg/L (geurdrempel 15; smaakdrempel 40)	(Van Leerdam et al., 2018)
Metolachloor-C-metaboliet	-		1 µg/L	Drinkwaterbesluit – Humaan toxicologisch niet-relevant metaboliet

Stofnaam	i-TDI / i-ADI ¹	Eenheid ²	i-DRW ³ / norm	Referentie ⁴
Metolachloor-S-metaboliet	-		1 µg/L	Drinkwaterbesluit – Humaan toxicologisch niet-relevant metaboliet
N,N-dimethylsulfamide	-		0,1 µg/L	Drinkwaterbesluit – Humaan toxicologisch relevante metaboliet ¹⁰
N-acetyl-4-aminoantipyrine (AAA)	0,09 (TTC)	mg/dag	10 µg/L	(Van Leerdam et al., 2018)
Nitrilotriazijnzuur (NTA)	0,06	mg/kg lg/dag	0,4 mg/L	(Janssen, 2018)
Oxypurinol	0,08	mg/dag	8 µg/L	(Affourtit, 2019)
Pyrazool	-		3 µg/L	Drinkwaterbesluit
Sacharine	3,8 (ADI)	mg/kg lg/dag	1300 µg/L	(Van Leerdam et al., 2018)
Sotalol	1,6	mg/dag	80 µg/L	(Van Leerdam et al., 2018)
Sucralose	15 (ADI)	mg/kg lg/dag	5000 µg/L	(Van Leerdam et al., 2018)
Tetrahydrofuraan	0,9	mg/kg lg/dag	6,3 mg/L	Bijlage E.7
Tribroommethaan (=bromoform)	0,13	µg/kg lg/dag	0,91 µg/L	Bijlage E.5
Trichloorazijnzuur	14,3	ng/kg lg/dag	0,1 µg/L	Bijlage E.10
Trifenylfosfineoxide	5	µg/kg lg/dag	35 µg/L	Bijlage E.3
Trifluorazijnzuur (TFA)	-		2200 ng/L ¹¹	(Janssen & Affourtit, 2022)
Triisobutylfosfaat (TiBP)	0,05	mg/kg lg/dag	0,35 mg/L (som van tributylfosfaat en triisobutylfosfaat)	Bijlage E.19
Trans-10,11-dihydroxy-10,11-dihydrocarbamazepine	1	mg/p/dag	50 µg/L (somwaarde samen met carbamazepine)	(Van Leerdam et al., 2018)
Tributylfosfaat (TBP)	0,05	mg/kg lg/dag	350 µg/L	(Van Leerdam et al., 2018)
Trichloormethaan (Chloroform)	-		25 µg/L (somwaarde trihalomethanen bij gebruik chloor(verbindingen) voor desinfectie)	Drinkwaterbesluit
Triethylfosfaat (TEP)	0,2	mg/kg lg/dag	1400 µg/L	(Van Leerdam et al., 2018)

Stofnaam	i-TDI / i-ADI ¹	Eenheid ²	i-DRW ³ / norm	Referentie ⁴
Valsartan	0,57	µg/kg lg/dag	4 µg/L	Bijlage E.12
Valsartanzuur	0,034	µg/kg lg/dag	0,24 µg/L	Bijlage E.12

¹ i-TDI = indicatieve Toelaatbare Dagelijkse Inname, i-ADI = indicatieve Acceptabele Dagelijkse Inname, TTC = Threshold of Toxicological Concern.

² mg/kg lg/dag = milligram per kilogram lichaamsgewicht per dag, mg/p/dag = milligram per persoon per dag, µg/kg lg/dag = microgram per kilogram lichaamsgewicht per dag.

³ Het aantal significante cijfers van de i-DRW in deze tabel is niet hetzelfde, vanwege verschillen in het detailniveau van gebruikte gezondheidskundige grenswaarden en andere gegevens.

⁴ Bijlage E.11 wordt niet genoemd in deze tabel, omdat dit de drinkwaterrichtwaarde betreft voor de stof tetrafosfor (CAS: 12185-10-3). In eerdere versies van dit rapport was deze stof ten onrechte meegenomen in de risicobeoordeling. Door het gebruik van een onjuist CAS-nummer waren enkele metingen van 'fosfor (na destructie)' per abuis toegekend aan de parameter 'tetrafosfor'. Hierdoor werd tetrafosfor op enkele locaties onterecht structureel boven de signaleringswaarde gerapporteerd. Deze fout is gecorrigeerd.⁵ In de zomer van 2025 is deze i-DRW beleidsmatig vastgesteld.

⁶ Tolyltriazool is een mengsel van 5-methyl-1H-benzotriazool en 4-methyl-1H-benzotriazool

⁷ De wettelijke norm voor bromaat in drinkwater volgens het drinkwaterbesluit is 1,0 µg/L. Bij desinfectie geldt een maximale waarde van 5,0 µg/l (als 90 percentielwaarde, met een maximum van 10 µg/l). In dit rapport wordt de gerefereerde i-DRW gebruikt voor de risicobeoordeling.

⁸ Deze somwaarde geldt ook voor monoglyme. I-DRW is nog niet beleidsmatig vastgesteld.

⁹ Als cyaanzuur ook aanwezig is, ligt de i-DRW voor de som van melamine, melem en melam een factor 10 lager, namelijk 35 µg/L.

¹⁰ De signaleringswaarde geldt alleen voor humaan toxicologisch niet-relevante afbraakproducten van gewasbeschermingsmiddelen en biociden. DMS is weliswaar in Van Leerdam et al. (2018) als humaan toxicologisch niet-relevant beschouwd, maar is niet opgenomen op de lijst humaan toxicologisch niet-relevante metabolieten op de risico's van stoffen website. Hierdoor is besloten om de risicobeoordeling in dit rapport voor DMS uit te voeren met een (worst case) waarde van 0,1 µg/L.

¹¹ Deze waarde is van toepassing als er alleen TFA en geen andere Per- en polyfluoralkylstoffen (PFAS) in het betreffende (water)monster aanwezig zijn. Indien dit wel het geval is, dient hiermee rekening te worden gehouden in de risicobeoordeling. TFA wordt namelijk verondersteld dezelfde toxische werking te hebben als andere PFAS.

2.4.1

Stoffen waarvoor al een drinkwaterrichtwaarde beschikbaar is

Voor de 65 stoffen is nagegaan of er in het verleden al een drinkwaterrichtwaarde is afgeleid. Dit bleek voor 35 stoffen het geval. Deze drinkwaterrichtwaarden zijn gepubliceerd op de Risico's van Stoffen website (www.rvs.rivm.nl) en/of door Van Leerdam et al. (2018). Tabel 2 toont deze stoffen en de bijbehorende referentie, waarin de methode en uitgangspunten zijn toegelicht. Net als in Van Leerdam et al. (2018) wijken de uitgangspunten in sommige gevallen af van de nu geldende methode voor de afleiding van drinkwaterrichtwaarden. Er zijn bijvoorbeeld verschillen in het standaard lichaamsgewicht en de allocatiefactor (zie paragraaf 2.4.3). De drinkwaterrichtwaarden die in dit rapport nieuw zijn afgeleid, volgen wel de uitgangspunten uit de in bijlage E beschreven standaardmethode voor de afleiding van drinkwaterrichtwaarden. Om de indertijd gehanteerde uitgangspunten te evalueren zou de drinkwaterrichtwaarde opnieuw beoordeeld moeten worden. Hiervoor is op dit moment niet gekozen.

Voor drie stoffen, namelijk bromaat, pyrazool en trichloormethaan (chloroform), is reeds een wettelijke norm vastgesteld in het Drinkwaterbesluit. Voor pyrazool en trichloormethaan (chloroform) zijn deze wettelijke normen in de risicobeoordeling gebruikt. Hetzelfde geldt voor de metabolieten van gewasbeschermingsmiddelen, zie paragraaf 2.4.2. Voor bromaat is de wettelijke norm volgens het drinkwaterbesluit 1,0 µg/L. Bij desinfectie geldt een norm van 5,0 µg/l (als 90 percentielwaarde, met een maximum van 10 µg/l). In dit rapport wordt de i-DRW van 0,05 µg/L uit tabel 2 gebruikt voor de risicobeoordeling van bromaat.

2.4.2

Metabolieten van gewasbeschermingsmiddelen

Een aantal van de 65 geselecteerde stoffen zijn metabolieten van gewasbeschermingsmiddelen. Voor gewasbeschermingsmiddelen en hun humaan-toxicologisch relevante metabolieten geldt een wettelijke drinkwaternorm van 0,1 µg/L (en 0,5 µg/L voor de som). Op grond van het Drinkwaterbesluit mag voor metabolieten die humaan-toxicologisch 'niet relevant' zijn, een hogere drinkwaternorm gehanteerd worden, namelijk 1,0 µg/L. De metaboliet kan alleen 'niet relevant' verklaard worden als de metaboliet niet biologisch actief is en ecologisch en humaan-toxicologisch geen risico vormt (Morgenstern & Versteegh, 2006).

Omdat er voor metabolieten van gewasbeschermingsmiddelen sprake is van een wettelijke norm, is een aparte (gezondheidskundige) drinkwaterrichtwaarde niet van toepassing voor deze stoffen. Voor de metabolieten van gewasbeschermingsmiddelen onder de 65 stoffen is nagegaan of ze humaan-toxicologisch niet relevant zijn verklaard aan de hand van het overzicht 'humaan toxicologisch niet-relevante metabolieten' van gewasbeschermingsmiddelen op de website Risico's van Stoffen (geraadpleegd 13 augustus 2025). Dit bleek voor 5 van de metabolieten het geval te zijn, weergegeven in Tabel 3.

Er zijn twee kanttekeningen te maken bij deze tabel:

- In 2020 heeft het RIVM voor aminomethylfosfonzuur (AMPA) en glyfosaat wel een drinkwaterrichtwaarde van 3,5 mg/L afgeleid. Hoewel AMPA namelijk primair een metaboliet van glyfosaat is

(een werkzame stof in onkruidbestrijdingsmiddelen), is het ook een afbraakproduct van fosfonaten (Knobben et al., 2018).

Fosfonaten worden gebruikt als koelwater-additief en in huishoudelijke en industriële wasmiddelen. Deze in 2020 afgeleide drinkwaterrichtwaarde van 3,5 mg/L voor AMPA wordt gebruikt in de risicobeoordeling in dit rapport, zie bijlage E.20.

- Het RIVM heeft recentelijk een advies uitgebracht aan het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat om, onder andere, de status van de Metolachloor-C-metaboliet en de Metolachloor-S-metaboliet te wijzigen naar humaan toxicologisch relevant (RIVM, 2025). Dit zou betekenen dat de wettelijke drinkwaternorm voor deze stoffen zou wijzigen van 1 µg/L naar 0,1 µg/L. Daarbij geldt voor gewasbeschermingsmiddelen, biociden en hun humaan toxicologisch relevante afbraakproducten een norm (milieukwaliteitseis) in oppervlaktewater van 0,1 µg/L (zie ook bijlage 1 van het 'Protocol voor monitoring en toetsing drinkwaterbronnen KRW'), wat zou betekenen dat er geen risicobeoordeling voor Metolachloor-C-metaboliet en de Metolachloor-S-metaboliet hoeft te worden uitgevoerd. Omdat de status van de Metolachloor-C-metaboliet en de Metolachloor-S-metaboliet ten tijde van de metingen 'humaan toxicologisch niet-relevant' was, houden we in dit rapport 1 µg/L als drinkwaternorm voor deze stoffen aan.

Tabel 3 Humaan toxicologisch niet-relevante metabolieten van gewasbeschermingsmiddelen binnen de 65 geselecteerde stoffen.

Stofnaam	Moederstof	Cas nummer
Aminomethylfosfonzuur (AMPA)	Glyfosaat	1066-51-9
Metolachloor-C-metaboliet¹	Metolachloor	152019-73-3
Metolachloor-S-metaboliet¹	Metolachloor	171118-09-5
Metazachloor-S-metaboliet (Metazachloor-ethaansulfonzuur)	Metazachloor	172960-62-2 / 947601-85-6
Desfenylchloridazon	Chloridazon	6339-19-1

¹Zie kanttekening 2) in tekst boven tabel

2.4.3

Stoffen waarvoor een drinkwaterrichtwaarde is afgeleid

Er is een drinkwaterrichtwaarde afgeleid voor de stoffen waarvoor nog geen drinkwaterrichtwaarde of -norm beschikbaar was. Voor 22⁵ stoffen was dit het geval.

Een uitvoerige beschrijving van de algemene werkwijze en de afleiding per stof is opgenomen in Bijlage E. De in Bijlage E opgenomen drinkwaterrichtwaarden zijn getoetst door de Wetenschappelijke

⁵ Ook is er een drinkwaterrichtwaarde afgeleid voor de stof tetrafosfor (CAS: 12185-10-3; zie Bijlage E.11). In eerdere versies van dit rapport was deze stof ten onrechte meegenomen in de risicobeoordeling. Door het gebruik van een onjuist CAS-nummer waren enkele metingen van 'fosfor (na destructie)' per abuis toegekend aan de parameter 'tetrafosfor'. Hierdoor werd tetrafosfor op enkele locaties onterecht boven de signaleringswaarde gerapporteerd. Deze fout is inmiddels gecorrigeerd.

Klankbordgroep Normstelling Water en Lucht. Ze zijn echter nog niet beleidsmatig vastgesteld. Meer informatie over de verschillende statussen en de procedure voor het vaststellen van normen is te vinden op <https://rvs.rivm.nl/onderwerpen/normen/milieu/rivm-adviezen-normstelling>.

Zoals te zien in Tabel 2 geldt voor enkele stoffen een somwaarde als drinkwaterrichtwaarde of norm. Dit betreft:

- 5-methyl-1-H-benzotriazool en 4-methyl-1H-benzotriazool (NB: tolyltriazool is mengsel deze twee stoffen);
- diglyme, triglyme en tetraglyme;
- melamine, melem en melam;
- trichloormethaan (Chloroform) als onderdeel van de somwaarde voor trihalomethanen bij gebruik chloor(verbindingen) voor desinfectie;
- Trans-10,11-dihydroxy-10,11-dihydrocarbazepine;
- tributylfosfaat en triisobutylfosfaat.

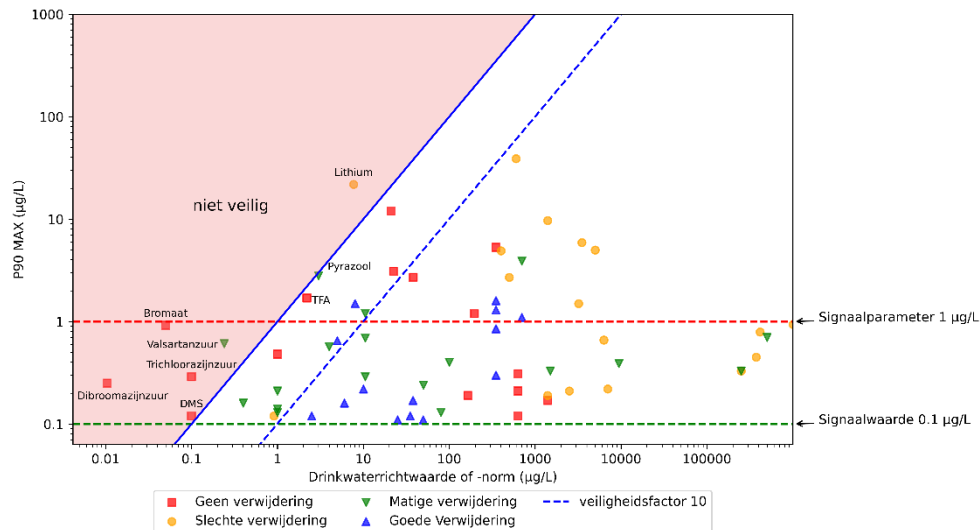
2.5 Overschrijding drinkwaternorm of –richtwaarde (stap 3)

Tabel 4 geeft voor de 65 geselecteerde stoffen de ratio weer tussen de drinkwaternorm of i-DRW (paragraaf 2.4) en de P90-max uit Bijlage B. Daarbij is de mogelijke toepassing (stoffen uit voedingsmiddelen, industriechemicaliën, röntgencontrastmiddelen, gewasbeschermingsmiddelen, biociden en metabolieten, en medicijnresten en metabolieten) en emissiebron (industrie, huishoudens of landbouw) van de stof ook weergegeven (gebaseerd op informatie van RIWA). Stoffen kunnen in oppervlaktewater komen via industrieel of huishoudelijk afvalwater dat door rioolwaterzuiveringsinstallaties (RWZI's) wordt gezuiverd. De meeste RWZI's kunnen alleen biologisch afbreekbare stoffen verwijderen. Andere organische microverontreinigingen worden vaak slecht afgebroken of verwijderd en worden hierdoor geloosd op het oppervlaktewater. Ook kunnen stoffen zoals gewasbeschermingsmiddelen vanuit de landbouw in het oppervlaktewater terechtkomen. Stoffen kunnen meerdere bronnen hebben en het achterhalen van alle bronnen kan erg lastig zijn (Montforts & Smit, 2020). Voor het treffen van doeltreffende maatregelen ter vermindering van de concentratie van een stof in het oppervlaktewater is inzicht in de verschillende emissiebronnen noodzakelijk.

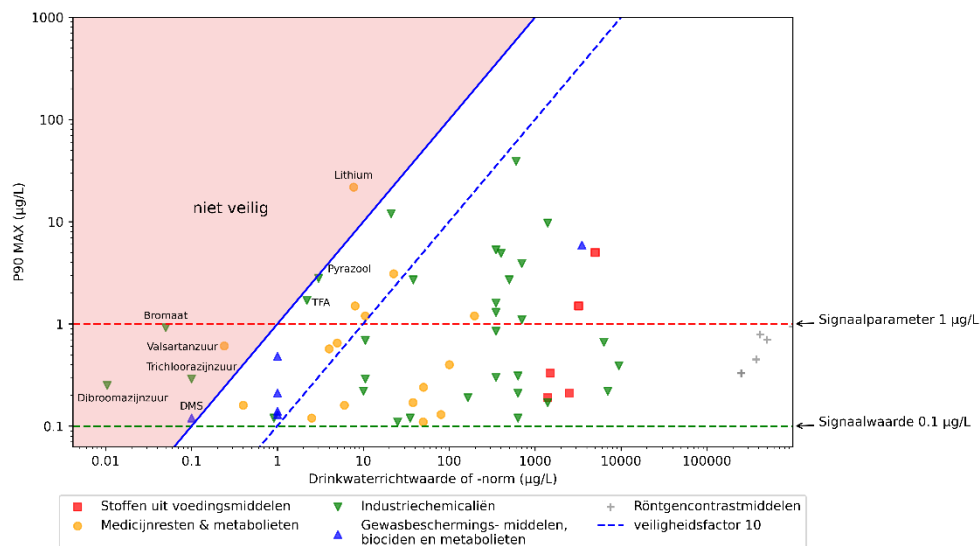
Figuur 1 en 2 geven de i-DRW of norm ten opzichte van de maximale P90-concentratie voor de 65 stoffen weer. In Figuur 1 zijn de stoffen ingedeeld op basis van de verwachte mate van verwijdering door een eenvoudige oppervlaktewaterzuivering (Tabel 1). In Figuur 2 zijn de stoffen ingedeeld op basis van mogelijke toepassing van de stoffen (Tabel 4). Voor de meeste stoffen ligt de P90-max beneden de drinkwaterrichtwaarde (59/65 stoffen). Voor zes stoffen ligt de P90-max echter bóven de drinkwaterrichtwaarde (ratio i-DRW/P90-max is lager dan 1, stoffen liggen in het rode vlak in figuur 1 en 2). Dit betreft de stoffen: bromaat, dibroomazijnzuur, lithium, N,N-dimethylsulfamide (DMS), trichloorazijnzuur en valsartanzuur. Van deze stoffen wordt verwacht dat alleen valsartanzuur matig verwijderd wordt in een

eenvoudige oppervlaktewaterzuivering. De andere stoffen worden slecht tot niet verwijderd.

Figuur 1 Indicatieve drinkwaterrichtwaarden of norm ten opzichte van de maximale P90-concentratie (P90-max) voor de 65 stoffen, ingedeeld op basis van de verwachte verwijdering door een eenvoudige oppervlaktewaterzuivering.



Figuur 2 Indicatieve drinkwaterrichtwaarden of norm ten opzichte van de maximale P90-concentratie (P90-max) voor de 65 stoffen, ingedeeld op basis van mogelijke toepassing.



Voor bromaat, dibroomazijnzuur, lithium, trichloorazijnzuur en valsartanzuur ligt de P90-max op meerdere plekken boven de i-DRW. N,N-dimethylsulfamide is op vijf locaties gemeten, waarvan alleen bij Nieuwersluis de P90 in de periode 2018-2020 de drinkwaternorm overschrijdt. Ook ligt de P90-max voor pyrazool en trifluorazijnzuur (TFA) net onder de norm of respectievelijk i-DRW.

Voor enkele stoffen geldt een somwaarde of groepsbenadering als drinkwaterrichtwaarde of norm (zie tabel 2 en paragraaf 2.4.3). Over

het algemeen ligt de P90-max van de afzonderlijke stoffen ruim onder de drinkwaterrichtwaarden of normen. De enige uitzondering hierop is TFA. Voor TFA geldt een i-DRW van 2,2 µg/L als er alleen TFA en geen andere Per- en polyfluoralkylstoffen (PFAS) in het betreffende (water)monster aanwezig zijn. Indien dit wel het geval is, dient hiermee rekening te worden gehouden. TFA wordt namelijk verondersteld dezelfde toxische werking te hebben als andere PFAS. De P90-max van TFA ligt met 1,7 µg/L net onder de i-DRW. Er is geen informatie beschikbaar van de concentratie van andere stoffen die onder dezelfde somwaarde of groepsbenadering vallen ten tijde van de metingen van de onderzochte stoffen in dit rapport.

Voor melamine geldt daarbij ook dat de drinkwaterrichtwaarde afhankelijk is van de concentratie cyaanuur. De drinkwaterrichtwaarde ligt een factor 10 lager (35 µg/L in plaats van 350 µg/L) indien de concentratie cyaanuur groter dan of gelijk is aan 10 µg/L. Er is geen data beschikbaar voor de concentratie cyaanuur ten tijde van de meting van melamine. De P90-max van melamine ligt met 5,3 µg/L ruim onder de 35 µg/L.

Tabel 4 Overzicht van de ratio indicatieve drinkwaterrichtwaarde (i-DRW) ten opzichte van de P90-max uit Bijlage B voor de 65 geselecteerde stoffen, hun mogelijke toepassing en emissiebron. Vetgedrukte ratio's geven aan dat de i-DRW in oppervlaktewater wordt overschreden.

Stofnaam	CAS	i-DRW / P90-max ¹	Mogelijke toepassing ²	Mogelijke emissiebron ²
1,4-dioxaan	123-91-1	14	Industriechemicaliën	Industrie
10,11-cisdiol carbamazepine	35079-97-1	8,8	Medicijnresten & metabolieten	Huishoudens
4-methyl-1H-benzotriazool	29878-31-7	4,1 x 10 ²	Industriechemicaliën	Industrie, huishoudens
5-methyl-1H-benzotriazool	136-85-6	1,2 x 10 ³	Industriechemicaliën	Industrie
Acesulfaam-K	55589-62-3	2,1 x 10 ³	Stoffen uit voedingsmiddelen	Huishoudens
Amidotrizoïnezuur	117-96-4	7,68 x 10 ⁵	Röntgencontrastmiddelen	Huishoudens
Aminomethylfosfonzuur (AMPA)	1066-51-9	5,9 x 10 ²	Gewasbeschermings- middelen, biociden en metabolieten	Landbouw, industrie
Azitromycine	83905-01-5	7,7	Medicijnresten & metabolieten	Huishoudens
Benzotriazool	95-14-7	6,4 x 10 ²	Industriechemicaliën	Industrie, huishoudens
Bis(2-methoxyethyl)-ether (diglyme)	111-96-6	3,0 x 10 ³	Industriechemicaliën	Industrie
Bromaat	15541-45-4	5,0 x 10⁻²	Industriechemicaliën	Huishoudens
Broomazijnzuur	79-08-3	8,7 x 10 ²	Industriechemicaliën	Industrie
Cafeïne	58-08-2	4,5 x 10 ³	Stoffen uit voedingsmiddelen	Huishoudens
Candesartan	139481-59-7	2,5	Medicijnresten & metabolieten	Huishoudens
Chloraat (-ion)	14866-68-3	1,8	Industriechemicaliën	Industrie
Claritromycine	81103-11-9	4,5 x 10 ²	Medicijnresten & metabolieten	Huishoudens
Cyclamaat	100-88-9	1,2 x 10 ⁵	Stoffen uit voedingsmiddelen	Huishoudens
Desfenylchloridazon (chloridazon-desfenyl)	6339-19-1	2,1	Gewasbeschermings- middelen, biociden en metabolieten	Landbouw
Dibroomazijnzuur	631-64-1	4,0 x 10⁻²	Industriechemicaliën ³	Industrie
Di-ethyleentriaminepenta-azijnzuur (DTPA)	67-43-6	1,8 x 10 ²	Industriechemicaliën	Huishoudens
Diisopropylether (DIPE)	108-20-3	1,4 x 10 ²	Industriechemicaliën	Industrie
Ethyleendiaminetetra-ethaanzuur (EDTA)	60-00-4	16	Industriechemicaliën	Industrie

Stofnaam	CAS	i-DRW / P90-max ¹	Mogelijke toepassing ²	Mogelijke emissiebron ²
Ethyl-tertiar-butylether (ETBE)	637-92-3	$3,2 \times 10^4$	Industriechemicaliën	Industrie
Gabapentine	60142-96-3	$2,5 \times 10^2$	Medicijnresten & metabolieten	Huishoudens
Guanylureum	141-83-3	7,3	Medicijnresten & metabolieten	Huishoudens
Hexa(methoxymethyl)melamine	68002-20-0	15	Industriechemicaliën	Industrie
Hydrochloorthiazide	58-93-5	38	Medicijnresten & metabolieten	Huishoudens
Johexol	66108-95-0	$8,3 \times 10^5$	Röntgencontrastmiddelen	Huishoudens
Jomeprol	78649-41-9	$1,1 \times 10^6$	Röntgencontrastmiddelen	Huishoudens
Jopamidol	60166-93-0	$5,3 \times 10^5$	Röntgencontrastmiddelen	Huishoudens
Jopromide	73334-07-3	$7,6 \times 10^5$	Röntgencontrastmiddelen	Huishoudens
Joxitalaminezuur	28179-44-4	$7,1 \times 10^5$	Röntgencontrastmiddelen	Huishoudens
Lamotrigine	84057-84-1	21	Medicijnresten & metabolieten	Huishoudens
Lithium	7439-93-2	$3,5 \times 10^{-1}$	Medicijnresten & metabolieten	Huishoudens
Melamine	108-78-1	66	Industriechemicaliën	Industrie
Metazachloor-S-metaboliet (Metazachloor-ethaansulfonzuur)	172960-62-2	7,1	Gewasbeschermings- middelen, biociden en metabolieten	Landbouw
Metformine	657-24-9	$1,6 \times 10^2$	Medicijnresten & metabolieten	Huishoudens
Methenamine (urotropine of hexamine)	100-97-0	$1,9 \times 10^2$	Industriechemicaliën	Huishoudens, industrie
Methyl-tertiar-butylether (MTBE)	1634-04-4	$2,4 \times 10^4$	Industriechemicaliën	Industrie
Metolachloor-C-metaboliet	152019-73-3	7,7	Gewasbeschermings- middelen, biociden en metabolieten	Landbouw
Metolachloor-S-metaboliet	171118-09-5	4,8	Gewasbeschermings- middelen, biociden en metabolieten	Landbouw
N,N-dimethylsulfamide (DMS)	3984-14-3	$8,3 \times 10^{-1}$	Gewasbeschermings- middelen, biociden en metabolieten	Landbouw
N-acetyl-4- aminoantipyrine (AAA)	83-15-8	45	Industriechemicaliën	Huishoudens
Naproxen	22204-53-1	$2,2 \times 10^2$	Medicijnresten & metabolieten	Huishoudens

Stofnaam	CAS	i-DRW / P90-max ¹	Mogelijke toepassing ²	Mogelijke emissiebron ²
N-formyl-4-aminoantipyrine (FAA) (4-formylaminoantipyrine)	1672-58-8	36	Industriechemicaliën	Huishoudens
Nitrilotriazijnzuur (NTA)	139-13-9	81	Industriechemicaliën	Huishoudens
Oxypurinol	2465-59-0	5,3	Medicijnresten & metaboliëten	Huishoudens
Pyrazool	288-13-1	1,1	Industriechemicaliën	Industrie
Saccharine	81-07-2	7,4 x 10 ³	Stoffen uit voedingsmiddelen	Huishoudens
Sotalol	3930-20-9	6,2 x 10 ²	Medicijnresten & metaboliëten	Huishoudens
Sucralose	56038-13-2	1,0 x 10 ³	Stoffen uit voedingsmiddelen	Huishoudens
Tetraethyleenglycoldi-methylether (tetraglyme)	143-24-8	2,0 x 10 ³	Industriechemicaliën	Industrie
Tetrahydrofuraan	109-99-9	9,5 x 10 ³	Industriechemicaliën	Industrie
Trans-10,11-dihydroxy-10,11-dihydrocarbamazepine	58955-93-4	2,1 x 10 ²	Medicijnresten & metaboliëten	Huishoudens
Tribroommethaan	75-25-2	7,6	Industriechemicaliën	Industrie
Tributylfosfaat (TBP)	126-73-8	2,7 x 10 ²	Industriechemicaliën	Industrie
Trichloorazijnzuur	76-03-9	3,4 x 10 ⁻¹	Industriechemicaliën	Industrie
Trichloormethaan (chloroform)	67-66-3	2,3 x 10 ²	Industriechemicaliën	Industrie, huishoudens
Triethyleenglycol Dimethylether (triglyme)	112-49-2	5,3 x 10 ³	Industriechemicaliën	Industrie
Triethylfosfaat (TEP)	78-40-0	8,2 x 10 ³	Industriechemicaliën	Industrie
Trifenyfosfineoxide	791-28-6	2,9 x 10 ²	Industriechemicaliën	Industrie
Trifluorazijnzuur (TFA)	76-05-1	1,3	Industriechemicaliën	Industrie
Triisobutylfosfaat (tibp)	126-71-6	2,2 x 10 ²	Industriechemicaliën	Industrie
Valsartan	137862-53-4	7,0	Medicijnresten & metaboliëten	Huishoudens
Valsartanzuur	164265-78-5	3,9 x 10 ⁻¹	Medicijnresten & metaboliëten	Huishoudens

¹ Voor de leesbaarheid van de tabel zijn alle ratio's afgerond op 2 significante cijfers.

² Er staat mogelijke, omdat stoffen meerdere toepassingen en emissiebronnen kunnen hebben. Hier wordt de indeling gevolgd van de RIWA.

³ Dibromazijnzuur is een desinfectiebijproduct. De oorsprong van deze stof is waarschijnlijk het chloren van water in de industriële afvalwaterzuivering.

2.5.1 Toepassing van de stof

Tabel 5 laat het totaal aantal stoffen die werden gemeten in de inlaatpunten per mogelijke toepassing zien (op basis van Tabel 4). Het valt op dat meer dan 70 procent van de stoffen die de signaleringswaarde in de periodes 2017 t/m 2019 en 2018 t/m 2020 overschreden, medicijnresten en hun metabolieten (15/65) en industriechemicaliën (32/65) zijn. De helft van de stoffen die de drinkwaterrichtwaarde of -norm overschreden zijn industriechemicaliën. N,N-dimethylsulfamide is de enige metaboliet van een gewasbeschermingsmiddel waarvan de P90-max de drinkwaterrichtwaarde overschreed. De overige twee stoffen die de drinkwaterrichtwaarde of -norm overschreden zijn lithium en valsartanzuur, beide zijn gecategoriseerd als medicijnresten. Waarbij opgemerkt moet worden dat lithium naast medicijn, ook een van nature voorkomend metaal is dat onder andere door de mijnbouw in oppervlaktewater terecht kan komen (Knoben & Rost, 2023). Door elektrificatie van de maatschappij neemt ook de lithiumverwerkende industrie toe en kan lithium ook via industriële reststromen in het oppervlaktewater terechtkomen (RIWA-Rijn, 2025). Ook zijn er röntgencontrastmiddelen en stoffen uit voedingsmiddelen aangetroffen in het oppervlaktewater (samen 12/65). Echter ligt de P90-max van deze stoffen ver onder de betreffende drinkwaterrichtwaarden.

Tabel 5 Aantal stoffen per mogelijke type toepassing.

Stofgroep	Aantal
Gewasbeschermingsmiddelen, biociden en metabolieten	6/65
Industriechemicaliën	32/65
Medicijnresten & metabolieten	15/65
Röntgencontrastmiddelen	7/65
Stoffen uit voedingsmiddelen	5/65

2.6 Overschrijdingen van de signaleringsparameter van 1 µg/L

In het Drinkwaterbesluit en de Drinkwaterregeling staat een signaleringsparameter voor overige antropogene stoffen opgenomen van 1 µg/L. Een overschrijding van een signaleringsparameter wordt door de eigenaar van een drinkwaterbedrijf onmiddellijk gemeld aan de inspecteur. In geval van een overschrijding draagt de eigenaar van een drinkwaterbedrijf zorg voor het onmiddellijk verrichten van onderzoek naar de hoedanigheid van het water dat wordt gebruikt voor de bereiding van drinkwater, waaronder in het bijzonder de aard en concentratie van de desbetreffende stof of stoffen en de risico's daarvan voor de volksgezondheid. De eigenaar van het drinkwaterbedrijf deelt de resultaten van dit onderzoek onmiddellijk met de inspecteur.

Voor 21 van de in dit in rapport onderzochte 65 stoffen ligt de P90-max boven deze signaleringsparameter. Dit is inclusief pyrazool, maar aangezien voor deze stof een drinkwaternorm van 3 µg/L geldt, geldt de signaleringsparameter niet. Daarom staan de P90-max en i-DRW voor de overige 20 stoffen in Tabel 6. De P90-max van deze stoffen lag tussen 1,1 µg/L en 39 µg/L.

Tabel 6 Stoffen (20/65) waarvan de P90-max boven de signaleringsparameter van 1 µg/L uit het Drinkwaterbesluit en Drinkwaterregeling ligt.

Stofnaam	CAS	P90-max (µg / L)	i-DWR (µg / L)
1,4-dioxaan	123-91-1	2,7	38
10,11-cisdiol carbamazepine	35079-97-1	1,2	10,5
Acesulfaam-K	55589-62-3	1,5	3200
Aminomethylfosfonzuur (AMPA)	1066-51-9	5,9	3500 ¹
Benzotriazool	95-14-7	1,1	700
Chloraat (-ion)	14866-68-3	12	21
Di-ethyleentriaminepenta-azijnzuur (DTPA)	67-43-6	3,9	700
Diisopropylether (DIPE)	108-20-3	9,7	1400
Ethyleendiaminetetra-ethaanzuur (EDTA)	60-00-4	39	600
Guany lureum	141-83-3	3,1	22,5
Lithium	7439-93-2	21,8	7,7
Melamine	108-78-1	5,3	350
Metformine	657-24-9	1,2	196
Methenamine (urotropine of hexamine)	100-97-0	2,7	500
Nitrilotriazijnzuur (NTA)	139-13-9	4,9	400
Oxypurinol	2465-59-0	1,5	8
Sucralose	56038-13-2	5	5000
Tributylfosfaat (TBP)	126-73-8	1,3	350
Trifluorazijnzuur (TFA)	76-05-1	1,7	350
Triisobutylfosfaat (TiBP)	126-71-6	1,6	350 ²

¹ Deze drinkwaterrichtwaarde geldt voor de som van AMPA en glyfosaat

² Deze drinkwaterrichtwaarde geldt voor de som van TiBP en TBP

Naar verwachting worden 4 van de 20 stoffen goed verwijderd in een eenvoudige oppervlaktewaterzuivering, namelijk benzotriazool, oxypurinol, tributylfosfaat (TBP), en triisobutylfosfaat (TiBP). De stoffen 10,11-cisdiol carbamazepine en di-ethyleentriaminepenta-azijnzuur (DTPA) worden matig verwijderd in een eenvoudige oppervlaktewaterzuivering. De rest wordt slecht tot niet verwijderd (Tabel 1 en Figuur 1).

Voor de meeste van de 65 stoffen ligt de drinkwaterrichtwaarde boven de 1 µg/L. Echter is voor zes stoffen een drinkwaterrichtwaarde bepaald die lager ligt dan 1 µg/L⁶, zie tabel 7. Dit betekent dat de signaleringsparameter van 1 µg/L gezondheidkundig niet voldoende beschermend is voor deze stoffen. Voor bromaat en dibroomazijnzuur geldt dat ook de signaleringswaarde van 0,1 µg/L niet voldoende bescherming biedt.

⁶ Ook de i-DWR voor tetrafosfor (CAS: 12185-10-3, bijlage E.11) ligt met 0,14 µg/L onder de signaleringsparameter. Deze stof is echter geen onderdeel van de uitgevoerde risicobeoordeling.

Tabel 7 De P90-max en indicatieve drinkwaterrichtwaarde (i-DWR) voor 6/65 stoffen waarvoor de i-DWR onder de signaleringsparameter van 1 µg/L uit het Drinkwaterbesluit en de Drinkwaterregeling ligt.

Stofnaam	CAS	P90-MAX (µg/L)	i-DWR (µg/L)
Bromaat	15541-45-4	0,92	0,05
Candesartan	139481-59-7	0,16	0,4
Dibroomazijnzuur	631-64-1	0,25	0,0104
Tribroommethaan	75-25-2	0,12	0,91
Trichloorazijnzuur	76-03-9	0,29	0,1
Valsartanzuur	164265-78-5	0,61	0,24

3 Discussie

3.1 Vereisten volgens 'Protocol voor monitoring en toetsing drinkwaterbronnen KRW'

In Bijlage A, waarin de methode voor deze risicobeoordeling is beschreven, worden stoffen die de signaleringswaarde voor opkomende stoffen van 0,1 µg/L overschrijden onderverdeeld in drie risicocategorieën:

1. De concentratie van de stof in oppervlaktewater (P90) overschrijdt de drinkwaternorm of -richtwaarde en de stof wordt niet goed verwijderd in een eenvoudige oppervlaktewaterzuivering.
2. De concentratie van de stof overschrijdt na een eenvoudige oppervlaktewaterzuivering de drinkwaternorm of -richtwaarde niet.
3. De concentratie van de stof overschrijdt de drinkwaterrichtwaarde of drinkwaternorm niet.

Broomaat, dibroomazijnzuur, lithium, N,N-dimethylsulfamide, en trichloorazijnzuur vallen in risicocategorie 1, omdat de P90-max van deze stoffen boven de drinkwaterrichtwaarde (-norm) ligt en deze stoffen niet of slecht worden verwijderd in een eenvoudige drinkwaterzuivering (zie tabel 1). Voor een stof uit risicocategorie 1 geldt op grond van het Protocol monitoring en toetsing drinkwaterbronnen KRW dat er sprake is van een mogelijk risico voor het drinkwater. Door waterbeheerders moet actie worden ondernomen om de concentratie in het oppervlaktewater te verlagen. Deze stoffen kunnen bijvoorbeeld opgenomen worden in de rivier- en gebiedsdossiers van de betreffende winning. In het kader van de KRW kunnen er ook eventuele vervolgacties worden geformuleerd.

Verder dient opgemerkt te worden dat het doel van dit rapport was om de kwaliteit van oppervlaktewater gebruikt voor de productie van drinkwater te beoordelen. In lijn met de doelen van de KRW, moet het oppervlaktewater van voldoende kwaliteit zijn om met een eenvoudige oppervlaktewaterzuivering, veilig drinkwater te kunnen maken. Drinkwaterbedrijven in Nederland die oppervlaktewater zuiveren, gebruiken echter steeds vaker geavanceerdere zuiveringstechnieken, waarmee veel ongewenste stoffen in hogere mate verwijderd kunnen worden. Het onderzoeken in welke concentraties de zes stoffen in risicocategorie 1 in het Nederlandse drinkwater voorkomen en het duiden van deze concentraties, was geen onderdeel van deze opdracht. Wel heeft het RIVM opdracht gekregen van het ministerie van IenW en het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) om de mogelijke gezondheidsrisico's van lithium in drinkwater te onderzoeken. Het RIVM verwacht hier op korte termijn over te rapporteren.

Valsartanzuur valt op basis van de risicobeoordeling in dit onderzoek in risicocategorie 2, omdat er verwacht wordt dat deze stof matig verwijderd wordt door een eenvoudige oppervlaktewaterzuivering. In het protocol staat dat als de concentratie (P90) van een stof uit risicocategorie 2 is gestegen ten opzichte van de vorige planperiode,

wordt beoordeeld of deze toename relevant is voor drinkwaterrisico's. Dit gebeurt door te kijken naar de verhouding tussen de concentratie en de drinkwaterrichtwaarde, en naar de mogelijkheid van verwijdering in een drinkwaterzuivering. Omdat de stoffen uit categorie 2 nu al een mogelijk risico kunnen vormen is het belangrijk de concentratie van deze stoffen te monitoren.

De overige 59 onderzochte stoffen vallen in categorie 3. Voor een stof uit categorie 3 is, zoals beschreven in Bijlage A, de beoordeling of er sprake is van een risico afhankelijk van de invulling die gegeven wordt aan het omgaan met cumulatieve effecten en het voorzorgsbeginsel. Het emissiebeleid is gericht op zoveel mogelijk preventie van de belasting van het oppervlaktewater met antropogene stoffen. Vanuit dit perspectief is het zinvol om de bronnen en routes van de stoffen met concentraties $>0,1 \mu\text{g/L}$ in beeld te brengen en daarmee zicht te krijgen op de oorzaken van de relatief hoge concentraties. Met het oog op de rivier- en gebiedsdossiers wordt vervolgens aan de hand van de volgende criteria de prioriteit voor actie door het bevoegd gezag bepaald:

- De verhouding tussen de concentratie (P90) van de stof in de drinkwaterbron en de drinkwaterrichtwaarde.
- Het gedrag in de zuivering: een stof die niet of moeilijk verwijderbaar is, verdient hogere prioriteit dan een eenvoudiger te verwijderen stof.
- Het handelingsperspectief van de betrokken overheden in Nederland: als de bron in het buitenland ligt of sterk diffuus van aard is, is aanpak ervan veelal lastiger dan bij een te traceren puntbron in Nederland.

Er is, net als in Van Leerdam et al. (2018), in deze risicobeoordeling ten dele rekening gehouden met cumulatieve effecten. Voor enkele stoffen is namelijk een somwaarde als drinkwaterrichtwaarde afgeleid (Tabel 2) aangezien ze een vergelijkbare toxicologische werking hebben. Daardoor is er waarschijnlijk sprake van cumulatieve effecten. Het toetsen van de P90-max aan de i-DRW is echter per stof uitgevoerd. Er zijn geen meetgegevens beschikbaar voor andere stoffen ten tijde van de overschrijding van de signaleringswaarde. Zo is er bijvoorbeeld geen concentratie cyaanzuur beschikbaar ten tijde van de overschrijding van melamine. De huidige methodiek voor de risicobeoordeling (Bijlage A) voorziet niet in het meenemen van cumulatieve effecten in stap 3 van de risicobeoordeling.

Met het oog op de hierboven beschreven aandachtspunten voor stoffen in risicocategorie 3, verdienen drie van de in dit rapport onderzochte stoffen bijzondere aandacht:

- *TFA*: de P90-max lag in dit rapport weliswaar onder de i-DRW van $2,2 \mu\text{g/L}$, maar deze geldt alleen als geen andere PFAS in het betreffende (water)monster aanwezig zijn. Indien dit wel het geval is, dient hiermee rekening te worden gehouden, volgens de methodiek zoals beschreven in Hartmann et al. (2023). Hoewel er geen meetgegevens beschikbaar zijn voor andere PFAS ten tijde van de overschrijding van de signaleringswaarde, is, op basis van rapporten zoals Jonker (2024), aan te nemen dat deze aanwezig waren en daarmee de i-DRW voor PFAS ($4,4 \text{ ng PFOA}$)

equivalenten per liter van der Aa et al. (2021)) mogelijk is overschreden. Daarom is het belangrijk om de concentraties van TFA en andere PFAS in oppervlaktewater gebruikt voor de productie van drinkwater te verlagen.

- *Metolachloor-C-metaboliet* en de *Metolachloor-S-metaboliet*: het RIVM (2025) adviseert om de status van deze stoffen te wijzigen naar humaan toxicologisch relevant. Dit zou betekenen dat de wettelijke drinkwaternorm zou wijzigen van 1 µg/L naar 0,1 µg/L. Omdat dit nog niet beleidsmatig is vastgesteld, is in dit rapport 1 µg/L als drinkwaternorm voor Metolachloor-C-metaboliet en de Metolachloor-S-metaboliet aangehouden. De P90-max voor beide metabolieten in de onderzochte toetsperiodes ligt echter boven de 0,1 µg/L (zie Bijlage B). Aandacht voor de concentraties van deze stoffen in de bronnen van drinkwater is dus belangrijk.

3.2 Transformatieproducten in drinkwaterbronnen en vorming tijdens zuiveringsstappen

Deze risicobeoordeling laat zien dat enkele transformatieproducten⁷ van gewasbeschermingsmiddelen (Tabel 3) boven de signaleringswaarde worden aangetroffen bij de inlaatpunten. Dit betreft vijf niet-relevant verklaarde metabolieten en N,N-dimethylsulfamide. Bovendien is glyfosaat, het moederproduct van AMPA, ook boven de signaleringswaarde aangetroffen in de onderzochte periodes.

Het aantreffen van enkele transformatieproducten van gewasbeschermingsmiddelen boven de signaleringswaarde betekent dat er potentieel ook transformatieproducten van andere organische microverontreinigingen in de bron aanwezig kunnen zijn.

Transformatieproducten hebben namelijk vaak een lage concentratie en zijn daardoor moeilijk te monitoren. Echter zijn er voorbeelden van transformatieproducten die net zo schadelijk zijn als of zelfs schadelijker dan hun moederproducten (Li et al., 2017). Het is daarom belangrijk om in de risicobeoordeling van opkomende stoffen in drinkwaterbronnen ook aandacht te besteden aan transformatieproducten.

Deze transformatieproducten zijn niet alleen aanwezig in het gewonnen oppervlaktewater, maar kunnen ook gevormd worden tijdens de zuivering (Di Marcantonio et al., 2020; Michel et al., 2022). Dit wordt geïllustreerd door bijvoorbeeld de stof N,N-dimethylsulfamide te beschouwen. Hoewel N,N-dimethylsulfamide zelf toxicologisch niet relevant is, kan het bij gebruik van ozon worden omgezet in de kankerverwekkende stof N-nitrosodimethylamine (NDMA). Zoals ook beschreven in Van Leerdam et al. (2018), is voor de hoeveelheid aanwezige transformatieproducten de drinkwaterbron echter belangrijker dan de zuivering.

Het aantreffen van transformatieproducten van gewasbeschermingsmiddelen boven de signaleringswaarde geeft aan dat dit in de risicobeoordeling aandacht behoeft. Door de aanwezigheid in de bron en ontstaan van transformatieproducten van organische microverontreinigingen tijdens de zuivering kan er een potentieel groter

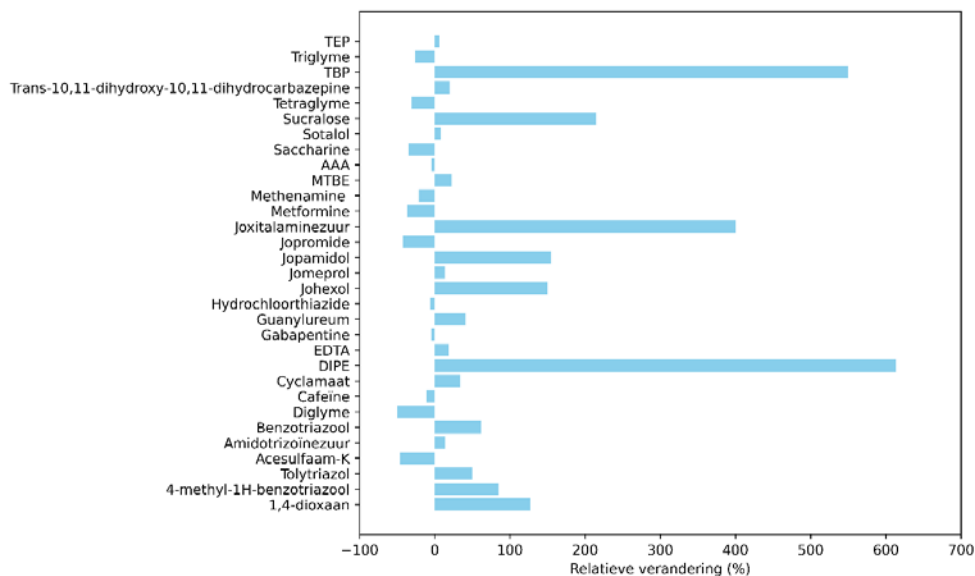
⁷ In paragraaf 2.4.2 en Tabel 3 wordt gesproken over 'metabolieten' en niet 'transformatieproducten'. Metabolieten zijn productstoffen die ontstaan na enzymatische omzetting door organismen. Hiervoor staan wettelijke normen in het drinkwaterbesluit. Echter wordt hier de term transformatieproducten gehanteerd.

risico zijn dan op basis van de metingen op een specifiek moment in beeld is.

3.3 Vergelijking met Van Leerdam et al. (2018)

Figuur 3 toont de relatieve verandering in P90-max vergeleken met de meetwaarden uit Van Leerdam et al. (2018). Van de 42 stoffen waarvoor toen een risicobeoordeling is uitgevoerd, zijn 31 stoffen ook in de toetsperiode van dit rapport aangetroffen boven de signaleringwaarde van 0,1 µg/L. Van de 31 stoffen zijn er 19 aangetroffen met een hogere P90-max dan in de vorige toetsperiode. Van deze 19 stoffen zijn er zeven met een meer dan twee keer hogere P90-max. Het aantreffen van deze stoffen met een hogere P90-max dan in de vorige risicobeoordeling geeft aan dat er mogelijk sprake is van een achteruitgang van de kwaliteit van het oppervlaktewater.

Figuur 3 Relatieve verandering P90-max ten opzichte van Van Leerdam et al. (2018) waarbij een positieve waarde betekent dat in de toetsperiode 2017 t/m 2020 een hogere waarde is gevonden dan in de periode 2013 t/m 2015.



In Van Leerdam et al. (2018) waren er 8 stoffen die de signaleringsparameter van 1 µg/L overschreden. Nu zijn dat er 22. Ook liggen er nu 20 stoffen binnen de veiligheidsfactor van 10 maal de i-DRW. In Van Leerdam et al. (2018) was dit slechts 1 stof: 1,4-dioxaan. Hoewel hier gebruik wordt gemaakt van twee toetsperiodes, namelijk 2017 t/m 2019 en 2018 t/m 2020 (maar in feite maar één extra jaar) is dit een beduidende toename in aantal stoffen die een risico zouden kunnen zijn.

In Van Leerdam et al. (2018) is de signaleringsparameter van 1 µg/L uit het Drinkwaterbesluit aangemerkt als een gezondheidkundig veilige waarde omdat alle daar afgeleide drinkwaterrichtwaarden hierboven lagen. Echter ligt de drinkwaterrichtwaarde voor zes van de 65 huidige stoffen onder deze signaleringsparameter, namelijk voor bromaat, candesartan, dibroomazijnzuur, tribroommethaan, trichloorazijnzuur en valsartanzuur (zie tabel 7). Voor deze stoffen is de signaleringsparameter dus niet beschermend genoeg.

4 Conclusies en aanbevelingen

4.1 Conclusies

In dit rapport is een risicobeoordeling uitgevoerd voor 65 opkomende stoffen in oppervlaktewater bestemd voor de bereiding van drinkwater. Dit is gedaan conform het 'Protocol voor monitoring en toetsing drinkwaterbronnen KRW'. Hierbij is een selectie gemaakt uit stoffen die de signaleringswaarde van 0,1 µg/L in de periode 2017 t/m 2019 en/of 2018 t/m 2020 hebben overschreden. Het risico is ingeschat aan de hand van de hoogste P90-concentratie van verschillende locaties die een overschrijding gaf (P90-max) over die twee periodes, de geschatte verwijdering in een eenvoudige oppervlaktewaterzuivering en de i-DRW of drinkwaternorm.

De risicobeoordeling levert de volgende conclusies op:

- Ongeveer de helft van de stoffen die de signaleringswaarde in de beschouwde periodes hebben overschreden, hebben een industriële toepassing. Ook medicijnen en hun metabolieten hebben een groot aandeel (15/65).
- Naar schatting komen vijf van de 65 onderzochte stoffen in te hoge concentraties voor in oppervlaktewater om met een eenvoudige oppervlaktewaterzuivering veilig drinkwater te kunnen leveren. Dit is niet in lijn met artikel 7.3 van de KRW. Er wordt aanbevolen om actie te ondernemen om de concentraties te verlagen. Het gaat om de stoffen bromaat, dibroomazijnzuur, lithium, N,N-dimethylsulfamide en trichloorazijnzuur. Het duiden van de concentraties in drinkwater van deze stoffen was buiten de scope van dit rapport. Wel is bekend dat N,N-dimethylsulfamide alleen een mogelijk gezondheidsrisico vormt bij het gebruik van ozon in de zuivering.
- Met het oog op opkomende stoffen, lijkt er een verslechtering plaats te vinden van de chemische kwaliteit van oppervlaktewater gebruikt voor de bereiding van drinkwater. Dit blijkt uit het feit dat van de 31 stoffen die in zowel 2013-2015 als 2017-2020 de signaleringswaarde overschreden, er in 2017-2020 bij 19 stoffen hogere concentraties zijn aangetroffen (vergelijking met Van Leerdam et al (2018)). Deze toename hoeft niet het gevolg te zijn van hogere emissies van deze stoffen; aanhoudende droogte kan eveneens zorgen voor hogere concentraties van verontreinigingen in het oppervlaktewater. Ook kunnen slechts 14 van de 65 onderzochte stoffen naar verwachting goed worden verwijderd in een eenvoudige oppervlaktewaterzuivering. Dat deze trend zich voortzet na de beschouwde toetsperiodes blijkt uit de recente jaarrapporten van de RIWA-Rijn (2025) en RIWA-Maas (2025).
- De signaleringswaarde van 0,1 µg/L en, in mindere mate, de signaleringsparameter van 1 µg/L uit het Drinkwaterbesluit zijn gezondheidskundig voldoende beschermend voor een groot aantal van de onderzochte stoffen. Voor vier stoffen lag de i-DRW echter onder de 1 µg/L en voor twee stoffen onder de 0,1 µg/L

en zijn de signaleringsparameter en -waarde gezondheidskundig dus niet voldoende beschermend.

4.2 Aanbevelingen

Op basis van de uitgevoerde risicobeoordeling in dit rapport, beveelt het RIVM het volgende aan Rijkswaterstaat als waterbeheerder aan:

1. Neem maatregelen om de concentraties van de stoffen in risicocategorie 1 in oppervlaktewater gebruikt voor de bereiding van drinkwater (te weten bromaat, dibroomazijnzuur, lithium, N,N-dimethylsulfamide en trichloorazijnzuur) te verlagen.
2. Blijf valsartanzuur in oppervlaktewater gebruikt voor de bereiding van drinkwater monitoren. Dit in het kader van de vereisten voor stoffen in risicocategorie 2 volgens 'Protocol voor monitoring en toetsing drinkwaterbronnen KRW'.
3. Houdt rekening met TFA, metolachloor-C-metabooliet en metolachloor-S-metabooliet bij het bepalen van vervolgacties voor stoffen in risicocategorie 3.

De aanbevelingen voor het ministerie van IenW zijn:

4. Laat onderzoeken in welke concentraties de stoffen uit risicocategorie 1 (zie aanbeveling 1) in het Nederlandse drinkwater voorkomen en geef duiding aan de mogelijke gezondheidsrisico's. Voor lithium wordt reeds een eerste verkenning uitgevoerd van de aanwezige concentraties door het RIVM in opdracht van de ministeries van IenW en VWS.
5. Vanuit gezondheidskundig oogpunt wordt aanbevolen om de norm voor de somwaarde van gehalogeneerde azijnzuren (HAA's) uit het Drinkwaterbesluit te herzien. De hier afgeleide drinkwaterrichtwaarden voor dibroomazijnzuur en trichloorazijnzuur zijn velen malen lager dan deze somwaarde.
6. Omdat trichloorazijnzuur ook andere toepassingen kent (zoals medische, zie ook bijlage E.10) verdient het aanbeveling te onderzoeken of de meetverplichting zoals nu beschreven in de Drinkwaterregeling (alleen meten als er een desinfectiemethode wordt gebruikt dat chloraat, voortbrengt; dit gaat met name om chloordioxide) voldoende is.
7. Geef structureel aandacht aan de risicobeoordeling van opkomende stoffen die de signaleringswaarde in drinkwaterbronnen overschrijden. Het is belangrijk om de opgelopen achterstand hierbij zo snel mogelijk in te halen. De risicobeoordeling is immers nodig om te bepalen of en welke acties nodig zijn om de kwaliteit van oppervlaktewater gebruikt voor de bereiding van drinkwater te verbeteren. Dit draagt bij aan het behalen van de doelen van de KRW.

Een algemene aanbeveling voor de verbetering van de risicobeoordeling is:

8. Het toevoegen van een systematiek voor het meenemen van 1) de cumulatie van effecten ten gevolge van alle bekende stoffen in de drinkwaterbron en 2) de vorming van (bio)transformatieproducten in eenvoudige en geavanceerde drinkwaterzuiveringen.

5 Dankwoord

De auteurs zijn de leden van de klankbordgroep erkentelijk voor het delen van hun expertise, het aanleveren van de monitoringsdata die ten grondslag lagen aan de risicobeoordeling in dit rapport en/of hun reactie op een eerdere versie van dit rapport. De klankbordgroep bestond uit: Andre Bannink (RIWA-Maas), Carmen Hogendoorn (RWS), Rozemarijn Neefjes (RIWA-Rijn), John Hin (RWS). Ook worden Robin van Leerdam en Frank Swartjes (RIVM) bedankt voor hun nuttige commentaar op eerdere versies van dit rapport. Tenslotte, bedanken de auteurs Monique van der Aa voor het meedenken bij het tot stand komen van dit rapport.

6 Literatuur

- Affourtit, F. (2018). *Afleiden indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor de stof: Di-ethyleentriaminepenta-azijnzuur (DTPA-H5; CAS 67-43-6)* (No. RIVM advies 14602A00). <https://rvs.rivm.nl/sites/default/files/2019-03/1.%20drw%20DTPA.pdf>
- Affourtit, F. (2019). *Afleiding indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor de stof: Oxipurinol (CAS 2465-59-0)* (No. RIVM-VSP advies 14767A00). <https://rvs.rivm.nl/sites/default/files/2019-11/Afleiding%20drw%20richtwaarde%20oxipurinol.pdf>
- Affourtit, F. (2022). *Indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor bromaat* (No. Advies 15101A01). RIVM.
- Affourtit, F. (2023). *RIVM opinie over afleiding drinkwaterrichtwaarde 1,4-dioxaan (CAS 123-91-1) door adviesbureau* (No. DMG-2023-0053). https://rvs.rivm.nl/sites/default/files/2025-09/Advies_16088A02_i-drw_richtwaarde_14-dioxaan_vastgesteld.pdf
- Di Marcantonio, C., Bertelkamp, C., Van Bel, N., Pronk, T. E., Timmers, P. H. A., Van Der Wielen, P., & Brunner, A. M. (2020). Organic micropollutant removal in full-scale rapid sand filters used for drinking water treatment in The Netherlands and Belgium. *Chemosphere*, 260, 127630. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.127630>
- Hartmann, J., Bokkers, B., & Smit, E. (2023). *Werkwijze toetsing PFAS in drinkwatermonsters* (No. KU-2023-0024). RIVM. <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/KU-2023-0024>
- Hofman-Caris, R., & Wols, B. (2020). *Voorspelling en validatie van de verwijdering van organische microverontreinigingen uit water; deel 2: Oxidatieve processen* (No. BTO 2020.063). KWR. <https://edepot.wur.nl/591017>
- Hofman-Caris, R., Wols, B., Vries, D., Korevaar, M., Harmsen, D., & Cornelissen, E. (2021). *Voorspelling en validatie van de verwijdering van organische microverontreinigingen uit water; deel 3: Membraanprocessen* (No. BTO 2020.066). KWR. <https://api.kwrwater.nl/uploads/2022/06/BTO-2020.066-Voorspelling-en-validatie-van-de-verwijdering-van-organische-microverontreinigingen-uit-water-deel-3-membraanprocessen.pdf>
- Hofman-Caris, R., Wols, B., Vries, D., Korevaar, M., & Siegers, W. (2020). *Voorspelling en validatie van de verwijdering van organische microverontreinigingen uit water; deel 1: Stofselectie* (No. BTO 2020.056). KWR. <https://api.kwrwater.nl/uploads/2022/06/BTO-2020.056-Voorspelling-en-validatie-van-de-verwijdering-van-organische-microverontreinigingen-uit-water-deel-1-stofselectie.pdf>

- Hofman-Caris, R., Wols, B., Vries, D., Korevaar, M., & Siegers, W. (2021). *Voorspelling en validatie van de verwijdering van organische microverontreinigingen uit water; deel 4: Filtratie over actieve kool* (No. BTO 2021.050). KWR. <https://api.kwrwater.nl/uploads/2023/01/BTO-2021.050-Voorspelling-en-validatie-van-de-verwijdering-van-organische-microverontreinigingen-uit-water-deel-4-infiltratie-over-actieve-kool.pdf>
- Janssen, P. (2018). *Afleiden indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor de stof: Nitrilotriacetaat (NTA; CAS 139-13-9)* (No. RIVM-VSP advies 14624A00). https://rvs.rivm.nl/sites/default/files/2025-09/RIVM_VSP_indicatieve-drinkwaternorm-NTA_Definitief-10-10-2018.pdf
- Janssen, P., & Affourtit, F. (2022). *Drinkwaterrichtwaarde voor trifluorazijnzuur* (No. RIVM-VSP Advies 14434A02). https://www.rivm.nl/sites/default/files/2023-03/DMG-2023-0011%20Bijlage%20Advies%2014434A02_Drinkwaterrichtwaarde%20TFA_07122022.pdf
- Jonker, M. (2024). *Poly- en perfluoralkylstoffen (PFAS) in Rijn-, Maas- en drinkwater. Meetwaarden, normen en risicogrenzen*. Institute for Risk Assessment Sciences, Universiteit Utrecht, in opdracht van Inspectie Leefomgeving en Transport (ILT). <https://www.ilent.nl/onderwerpen/pfas/documenten/leefomgeving-en-wonen/drinkwater/drinkwater/rapporten/poly-en-perfluoralkylstoffen-pfas-in-rijn-maas-en-drinkwater>
- Knobben, R., Schoffelen, N., Tamis, W., & van 't Zelfde, M. (2018). *Effecten van het gebruiksverbod gewasbeschermingsmiddelen buiten de landbouw op oppervlaktewater. Effecten gebruiksverbod voor oppervlaktewater*. (No. BG2083WATRP1809240812). <https://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/bestrijdingsmiddelen/documenten/rapporten/2019/04/16/bijlage-2-effecten-verbod-particulier-gebruikcml-haskoning>
- Knoben, R., & Rost, J. (2023). *Lithium in het oppervlaktewater van de Rijkswateren* (Nos. BJ5796-RHD-XX-XX-RP-EO-0003). Royal HaskoningDHV. <https://open.rijkswaterstaat.nl/@268673/lithium-oppervlaktewater-rijkswateren/>
- Li, Z., Kaserzon, S. L., Plassmann, M. M., Sobek, A., Gómez Ramos, M. J., & Radke, M. (2017). A strategic screening approach to identify transformation products of organic micropollutants formed in natural waters. *Environmental Science: Processes & Impacts*, 19(4), 488-498. <https://doi.org/10.1039/C6EM00635C>
- Mc Keon, H., & Smit, E. (2024). *Advies indicatieve drinkwaterrichtwaarde glymes* (Nos. 2023-1060). https://rvs.rivm.nl/sites/default/files/2024-12/Advies_16128_Update_i-drw_richtwaarde_glymes.pdf
- Michel, A., Armbruster, D., Benz-Birck, A., Deppermann, N., Doetzer, R., Flörs, M., Frericks, M., Li, S., Gebler, S., Schröder, T., & Seitz, W. (2022). Proposal for a tiered approach to evaluate the risk of transformation products formed from pesticide residues during drinking water treatment. *Environmental Sciences Europe*, 34(1), 110. <https://doi.org/10.1186/s12302-022-00688-y>

- Montforts, M., & Smit, E. (2020). *Memo Duiding van de herkomst van stoffen aangetroffen in Drentse Natura 2000 gebieden*.
<https://www.rivm.nl/sites/default/files/2020-10/Bijlage%20memo%20Duiding%20MW%20Drenthe.pdf>
- Morgenstern, P. P., & Versteegh, J. F. M. (2006). *Bestrijdingsmiddelen en hun metabolieten in leidingwater. De stand van zaken en voorstellen voor beleidsstandpunten VROM* (No. RIVM briefrapport 703719050/2006).
<https://rivm.openrepository.com/server/api/core/bitstreams/90557e47-587f-4be2-8540-ce6e7397b3d5/content>
- Omgevingswet (2024). <https://iplo.nl/regelgeving/omgevingswet/>
- Pronk, T. E., & Hofman-Caris, C. H. M. (2021). *Vuistregels voor de zuiveringsefficiëntie van stoffen op basis van stofeigenschappen; input voor de waterkwaliteitsindex zuiveringsinspanning*.
<https://www.datocms-assets.com/38996/1635859613-37zuiveringsinspanningvuistregels.pdf>
- RIVM. (2025). *Brief DMG-2025-0020—Wijziging overzicht humaan toxicologisch niet-relevante metabolieten van gewasbeschermingsmiddelen*.
- RIWA-Maas. (2019). *Jaarrapport 2018 De Maas*. <https://riwa-maas.gopublic.work/wp-content/uploads/2019/09/De-kwaliteit-van-het-maaswater-in-2018-2.pdf>
- RIWA-Maas. (2025). *Jaarrapport 2024 De Maas*. <https://www.riwa-maas.org/categories/jaarrapporten/>
- RIWA-Rijn. (2025). *Jaarrapport 2024 De Rijn*. <https://www.riwa-rijn.org/wp-content/uploads/2025/09/RIWA-2025-NL-Jaarrapport-2024-De-Rijn.pdf>
- Smit, E. (2019). *Notitie onderbouwing drinkwaterrichtwaarde melamine*. RIVM. https://rvs.rivm.nl/sites/default/files/2019-03/Notitie%20onderbouwing%20melamine%20drinkwaterrichtwaarde_0.pdf
- van der Aa, M., Hartmann, J., & Biesebeek, J. D. te. (2021). *Analyse bijdrage drinkwater en voedsel aan blootstelling EFSA-4 PFAS in Nederland en advies drinkwaterrichtwaarde* (No. M/270071). <https://www.rivm.nl/documenten/analyse-bijdrage-drinkwater-en-voedsel-aan-blootstelling-efsa-4-pfas-in-nederland>
- Van der Aa, N. G. F. M., Van Leerdam, R. C., Van de Ven, B. M., Janssen, P. J. C. M., Smit, C. E., & Versteegh, J. F. M. (2017). *Evaluatie signaleringsparameter nieuwe stoffen drinkwaterbeleid*. RIVM. <https://doi.org/10.21945/RIVM-2017-0091>
- Van Leerdam, R. C., Janssen, P. J. C. M., Van Der Aa, N. G. F. M., & Versteegh, J. F. M. (2018). *Risicobeoordeling 42 opkomende stoffen in oppervlaktewaterbronnen voor drinkwaterbereiding*. RIVM. <https://doi.org/10.21945/RIVM-2018-0080>
- Vries, D., Wols, B., Korevaar, M., & Vonk, M. (2017). *AquaPriori: A priori het verwijderingsrendement bepalen* (No. KWR 2017.02). KWR. https://www.kwrwater.nl/wp-content/uploads/2016/05/TKI-rapport_KWR_2017-027_AquaPriori.pdf

Bijlage A Risicobeoordeling opkomende stoffen die de signaleringswaarde in drinkwaterbronnen overschrijden

Status: Definitief

Datum: 15 maart 2018

Inleiding

In het Protocol monitoring en toetsing drinkwaterbronnen is uitwerking gegeven aan de wijze waarop de monitoring en toetsing van drinkwaterbronnen plaatsvindt in het kader van het Besluit kwaliteitseisen en monitoring water 2009 (Bkmw 2009). Het Bkmw vormt de nationale implementatie van de kwaliteitsdoelstellingen van de Europese kaderrichtlijn water.

In genoemd protocol is voor opkomende stoffen op waterwinlocaties in grond- en oppervlaktewater een signaleringswaarde gesteld van 0,1 µg/L. Deze signaleringswaarde is bedoeld voor het tijdig signaleren van structurele ontwikkelingen in de grond- en oppervlaktewaterkwaliteit. De concentraties in grondwater worden volgens het protocol minimaal eens in elke KRW-planperiode van zes jaar aan de signaleringswaarde getoetst. Voor oppervlaktewater wordt jaarlijks getoetst, zodat de waterbeheerder adequaat in kan spelen op eventuele problemen met opkomende stoffen.

Het protocol stelt dat een overschrijding van de signaleringswaarde voor een nieuwe, opkomende stof vraagt om een nadere risicobeoordeling voor de betreffende stof, waarbij wordt nagegaan of de stof een risico vormt voor de drinkwatervoorziening en daarmee de KRW-doelen voor water dat wordt onttrokken voor menselijke consumptie^[8]. Volgens het protocol wordt de risicobeoordeling gebaseerd op humaan-toxicologische criteria, cumulatieve effecten en het voorzorgsbeginsel. De risicobeoordeling wordt uitgevoerd onder regie van het ministerie van IenW. Op basis van de risicobeoordeling wordt bepaald of de betreffende stof al dan niet relevant is voor de verdere monitoring en toetsing in het kader van de KRW en eventuele andere vervolgacties.

In paragraaf 2 van deze notitie is beschreven:

- op welke wijze beoordeeld wordt of de stof in een eenvoudige oppervlaktewater- of grondwaterzuivering wordt verwijderd;
- op welke wijze een drinkwaterrichtwaarde wordt afgeleid op basis van humaan-toxicologische criteria.
- op welke wijze getoetst wordt of aan de drinkwaterrichtwaarde wordt voldaan.

Met deze stappen wordt gedeeltelijk invulling gegeven aan de risicobeoordeling zoals bedoeld in het protocol. Vooralsnog is geen

⁸ Er kunnen ook andere redenen zijn voor een risicobeoordeling van een opkomende stof in een drinkwaterbron. Op grond van de Drinkwaterbesluit en -regeling moet een risicobeoordeling plaatsvinden als voor een signaleringsparameter de concentratie in oppervlaktewater dat als drinkwaterbron wordt gebruikt gedurende 30 dagen groter is 1 µg/L. Voor specifieke categorieën zeer toxische stoffen geldt daarnaast dat er al bij lagere concentraties dan de signaleringswaarde van 0,1 µg/L aanleiding is om de risico's te onderzoeken. Dit geldt bijvoorbeeld voor perfluorverbindingen zoals PFOA en de GenX stoffen.

definitieve systematiek beschikbaar om volledig (kwantitatief) invulling te geven aan de toetsing op cumulatieve effecten en het voorzorgsbeginsel. In de beleidsbrief structurele aanpak opkomende stoffen heeft de Minister van IenW aangekondigd dat het voorzorgsprincipe nog wordt uitgewerkt ten behoeve van de Beleidsnota Drinkwater die in 2020 is voorzien. In paragraaf 3 is beschreven op welke wijze voorlopig omgegaan wordt met cumulatieve effecten en het voorzorgsbeginsel.

Stappen risicobeoordeling

De beoordeling bestaat uit drie stappen die hieronder worden toegelicht.

Stap 1: Verwijdering in een eenvoudige drinkwaterzuivering

Bij een overschrijding van de signaleringswaarde in grondwater wordt nagegaan of het waarschijnlijk is dat de stof na toepassing van een eenvoudige grondwaterzuivering in het drinkwater terecht komt. Bij een overschrijding in oppervlaktewater wordt hetzelfde nagegaan voor een eenvoudige oppervlaktewaterzuivering. Een *eenvoudige grondwaterzuivering* bestaat in Nederland uit beluchtings-, filtratiestappen en (UV) desinfectie. Een *eenvoudige oppervlaktewaterzuivering* heeft aanvullend nog een actiefkool- of poederkoolfiltratie stap.

Voor de beoordeling of een stof bij een eenvoudige grond- of oppervlaktewaterzuivering goed wordt verwijderd, gebruiken experts alle beschikbare kennis over de stof. Vooral stoffen die als persistent en mobiel gelden (PMOC=persistente mobiele organische componenten), worden in een dergelijke zuivering niet goed verwijderd. In tabel A.1 zijn indicatieve criteria gegeven voor de persistente en mobiele stoffen (Ter Laak et al., 2015).

Tabel A.1 Indicatieve criteria voor persistente en mobiele stoffen (Ter Laak et al., 2025).

Stofeigenschap	Parameter	Waarde
Vluchtigheid	Henry-constante	<0,01
Microbiologische afbreekbaarheid	Halfwaardetijd	>7 (dagen)
Mobiliteit	Log K _{ow} (octanol-water partitiecoëfficiënt)	<5
Wateroplosbaarheid	Wateroplosbaarheid	>0,1 mg/L

Stap 2: Afleiden van een drinkwaterrichtwaarde

Voor de stoffen wordt nagegaan of al een drinkwaternorm[8F9] of een drinkwaterrichtwaarde beschikbaar is. Als een drinkwaternorm beschikbaar is hoeft volgens het Protocol monitoring en toetsing

⁹ Voor een stof die in oppervlaktewater niet is genormeerd en waarvoor dus de signaleringswaarde geldt, kan wel een drinkwaternorm gelden. Dit is het geval voor metabolieten van bestrijdingsmiddelen die als niet-humaan-toxicologisch relevant zijn aangemerkt; daarvoor is in het Drinkwaterbesluit een norm van 1 µg/L gesteld. Voor het bepalen of een stof al dan niet humaan-toxicologisch relevant is wordt het RIVM geraadpleegd. Hierbij wordt eerst gekeken of er in Europa al een uitspraak over gedaan is. Zoniet, dan wordt door het RIVM zelf een inschatting gemaakt van de toxicologische relevantie van een metaboliet, op basis van ondermeer in de in de Europese leidraad genoemde criteria (EC, 2003).

drinkwaterbronnen KRW geen risicobeoordeling plaats te vinden. Als al een drinkwaterrichtwaarde beschikbaar is, wordt de betreffende waarde gebruikt.

Als geen drinkwaternorm of drinkwaterrichtwaarde beschikbaar is, wordt deze afgeleid. De afleiding is gebaseerd op humaan-toxicologische risico's. Voor het afleiden wordt de procedure gevolgd zoals beschreven in het rapport 'Evaluatie signaleringsparameter nieuwe stoffen drinkwaterbeleid' (RIVM rapport 2017-0091). Hierbij wordt gebruik gemaakt van internationaal geaccepteerde methoden om te schatten welke hoeveelheid de mens levenslang kan innemen zonder dat onacceptabele gezondheidsschade optreedt. Voor stoffen waarvoor onvoldoende gegevens beschikbaar zijn, wordt zo mogelijk de benadering van humaan-toxicologische drempelwaarden (=TTC=Threshold of Toxicological Concern) toegepast om een drempelwaarde voor risico's af te leiden.

Een afgeleide drinkwaterrichtwaarde kan naar beneden worden bijgesteld vanwege ongewenste effecten op de kleur of geur van het drinkwater. Ook als er voor een stof onvoldoende gegevens zijn over humaan-toxicologische effecten, kan een drinkwaterrichtwaarde worden vastgesteld vanwege effecten op kleur of geur.

Stap 3: Toets of drinkwaternorm of –richtwaarde wordt overschreden
Voor de toetsing of op een waterwinlocatie voor één of meerdere stoffen sprake is van overschrijding van de drinkwaternorm of –richtwaarde wordt uitgegaan van de concentraties van de stoffen op de waterwinlocatie, zoals afgeleid volgens het Protocol monitoring en toetsing drinkwaterbronnen KRW. Voor oppervlaktewater betreft het de 90-percentielwaarden van de meetreeks van concentraties van de stoffen in de voorafgaande drie jaar, voor grondwater de concentraties in het gemengd ruw water zoals afgeleid van de meetreeksen over de voorafgaande 8-15 jaar in de afzonderlijke winputten waaruit de waterwinning bestaat.

Cumulatieve effecten en voorzorgsbeginsel

Volgens het 'Protocol voor monitoring en toetsing drinkwaterbronnen KRW' wordt de risicobeoordeling gebaseerd op humaan-toxicologische criteria, cumulatieve effecten en het voorzorgsbeginsel. De stappen zoals beschreven in paragraaf 2 vullen dit ten dele in.

Cumulatieve effecten

De afleiding van drinkwaterrichtwaarden is gebaseerd op humaan-toxicologische criteria. Als er aanwijzingen zijn dat meerdere stoffen gelijktijdig aanwezig zijn die hetzelfde toxicologische effect geven (structuurverwante stoffen) wordt rekening gehouden met de cumulatieve effecten door een somwaarde als drinkwaterrichtwaarde af te leiden. Dit is een gangbare benadering.

De Europese Commissie onderkende in 2012 in een Commissiemededeling de noodzaak om rekening te houden met cumulatieve effecten, maar vervolgacties zijn niet op gang gekomen. Er lopen (inter)nationaal wel onderzoekstrajecten. In Europese en nationale drinkwaterregelgeving wordt voor enkele chemische parameters zoals

trihalomethanen en pesticiden al rekening gehouden met cumulatieve effecten via een somnorm. In het herzieningsvoorstel voor de Europese drinkwaterrichtlijn wordt ook voor perfluorverbindingen een somnorm voorgesteld (COM, 2017). Zoals de WHO (2017) beschrijft kan er in de toekomst aanleiding zijn om ook voor andere groepen van chemische parameters somnormen op te nemen. Er bestaat vooralsnog echter geen algemeen geaccepteerde en tevens in regelgeving goed toepasbare systematiek om de effecten van cumulatie van alle (bekende en onbekende) stoffen in de drinkwaterbron te bepalen. Daarbij komt nog dat tijdens het zuiveringsproces stoffen die zich in de drinkwaterbron bevinden kunnen worden afgebroken tot andere stoffen. Het is niet altijd mogelijk al deze afbraakproducten te identificeren. Dit is één van de redenen om het voorzorgsprincipe te hanteren. In de beleidsbrief structurele aanpak opkomende stoffen is aangekondigd dat het Ministerie van IenW specifiek gaat uitwerken hoe om te gaan met cumulatieve effecten in relatie tot drinkwaterrelevante stoffen. Deze uitwerking zal neerslaan in de Beleidsnota Drinkwater die in 2020 is voorzien.

Voorzorgsbeginsel

Het EU en nationaal milieubeleid berusten op de beginselen van voorzorg, preventie en bestrijding van vervuiling aan de bron, als ook op het “de vervuiler betaalt”-beginsel. In de Drinkwaterrichtlijn (98/83/EG) is het voorzorgsbeginsel genoemd. Het voorzorgsbeginsel is een tool om problematiek met onvoldoende wetenschappelijke bewijslast, maar met redenen van zorg, aan te pakken^[10].

Door de Europese Commissie zijn handvatten gegeven voor de toepassing van het voorzorgsbeginsel in milieubeleid^[11]. De basis van de benadering is een wetenschappelijke evaluatie van risico's. Bij incomplete informatie, onvoldoende bewijslast of publieke controverse kan besloten worden tot het nemen van maatregelen om potentiële risico's uit te sluiten. Er is geen vaststaande formule hoe het voorzorgsbeginsel toe te passen.

Ook in nationaal beleid wordt het voorzorgsbeginsel toegepast. Het Nationaal Waterplan houdt vast aan de leidende beginselen van het emissiebeleid zoals dat in de tweede helft van de vorige eeuw is ingezet: vermindering van de verontreiniging en het stand-still beginsel. Het voorzorgsbeginsel vormt de basis voor het leggen van nadruk op preventie. Ten aanzien van emissiereductie is er in de praktijk sprake van spanning met de risico gebaseerde aanpak van het waterkwaliteitsbeleid. In de beleidsbrief structurele aanpak opkomende stoffen is aangekondigd dat IenW specifiek gaat uitwerken hoe om te gaan met het voorzorgsbeginsel in relatie tot drinkwaterrelevante stoffen. Hierbij wordt rekening gehouden met relevante trajecten zoals de ontwikkelingen rond de Drinkwaterrichtlijn en het gedachtegoed van “Bewust omgaan met veiligheid”. Vanuit dit gedachtegoed is het beleid voor drinkwaterkwaliteit gericht op tenminste basisveiligheid (geen onacceptabele risico's) en is de ambitie voor de lange termijn gericht op

¹⁰ Future Brief: the precautionary principle: decision-making under uncertainty. European Commission (2017)

¹¹ Communication European Commission on the precautionary principle (2000)

zo laag mogelijke risico's. Dit kan worden vertaald in zo laag mogelijke concentraties in het drinkwater.

Figuur A.1 Doelen voor een veilige en gezonde leefomgeving.



De uitwerking van het voorzorgsbeginsel zal, evenals de uitwerking van het omgaan met cumulatieve effecten, nationaal neerslaan in de Beleidsnota Drinkwater die in 2020 is voorzien.

Omgaan met cumulatieve effecten en voorzorgsbeginsel in rivier- en gebiedsdossiers

In 2018 worden rivier- en gebiedsdossiers voor de winningen opgesteld. Op basis van deze dossiers spreken de betrokken partijen af welke acties in gang worden gezet voor stoffen die de signaleringswaarde overschrijden en waarvoor risico's zijn geconstateerd. Gezien het voorgaande kunnen drie categorieën worden onderscheiden voor stoffen die de signaleringswaarde voor opkomende stoffen van 0,1 µg/L overschrijden:

1. De concentratie van de stof (P90) overschrijdt de drinkwaternorm of -richtwaarde en de stof wordt niet goed verwijderd in een eenvoudige drinkwaterzuivering.
2. De concentratie van de stof overschrijdt na een eenvoudige drinkwaterzuivering de drinkwaternorm niet.
3. De concentratie van de stof overschrijdt de drinkwaterrichtwaarde of drinkwaternorm niet.

Voor een stof uit categorie 1 geldt dat op grond van het Protocol monitoring en toetsing drinkwaterbronnen KRW sprake is van een risico voor het drinkwater. Door het bevoegd gezag (waterbeheerder bij oppervlaktewaterwinningen en provincie bij grondwaterwinningen) moet actie worden ondernomen.

Voor een stof uit categorie 2 geldt een drinkwaternorm, maar er is geen norm gesteld voor het oppervlaktewater^[12] dat als drinkwaterbron wordt gebruikt. Dit is het geval voor humaan-toxicologisch niet-relevante metabolieten van bestrijdingsmiddelen. Hiervoor geldt in drinkwater vanwege mogelijke cumulatieve effecten en het voorzorgsbeginsel een generieke norm van 1 µg/L. Als na zuivering de drinkwaternorm niet wordt overschreden is er op grond van het protocol monitoring en toetsing drinkwaterbronnen KRW geen sprake van een risico, zodat geen actie door het bevoegd gezag vereist is.

Voor een stof uit categorie 3 is de constatering of wel of niet sprake is van een risico afhankelijk van de invulling die gegeven wordt aan het omgaan met cumulatieve effecten en het voorzorgsbeginsel. Het emissiebeleid is gericht op zoveel mogelijk preventie van de belasting van het oppervlaktewater met antropogene stoffen. Vanuit dit perspectief is het zinvol om de bronnen en routes van de stoffen met concentraties >0,1 µg/L in beeld te brengen en daarmee zicht te krijgen op de oorzaken van de relatief hoge concentraties. Met het oog op de rivier- en gebiedsdossiers wordt vervolgens aan de hand van de volgende criteria de prioriteit voor actie door het bevoegd gezag bepaald:

- De verhouding tussen de concentratie (P90) van de stof in de drinkwaterbron en de drinkwaterrichtwaarde.
- Het gedrag in de zuivering: een stof die niet of moeilijk verwijderbaar is, verdient hogere prioriteit dan een eenvoudiger te verwijderen stof.
- Het handelingsperspectief van de betrokken overheden in Nederland: als de bron in het buitenland ligt of sterk diffuus van aard is, is aanpak ervan veelal lastiger te realiseren dan bij een te traceren puntbron in Nederland.

Volgens het Protocol monitoring en toetsing drinkwaterbronnen KRW is voor een opkomende stof sprake van achteruitgang als de concentratie van de stof tot drinkwaterrisico's leidt én deze concentratie ten opzichte van de vorige planperiode is toegenomen. Voor stoffen uit bovengenoemde categorie 2 kan niet worden gesteld of wel of niet sprake is van een drinkwaterrisico. Als de concentratie (P90) van een stof uit bovengenoemde categorie 2 is toegenomen ten opzichte van de vorige planperiode, wordt vooralsnog op basis van de verhouding tussen de concentratie van de stof en de drinkwaterrichtwaarde en het gedrag bij zuivering beoordeeld of de achteruitgang relevant is met het oog op drinkwaterrisico's.

Literatuur

Aa, N.G.F.M. van der, R.C. van Leerdam, B.M. van de Ven, P.J.C.M. Janssen, C.E. Smit, J.F.M. Versteegh (2017) Evaluatie signaleringsparameter nieuwe stoffen drinkwaterbeleid. RIVM rapport 2017-0091.

¹² Er zijn ook stoffen waarvoor in grondwater als drinkwaterbron een signaleringswaarde geldt die gelijk is aan de drinkwaternorm voor de stof. Voor deze stoffen vindt geen risicobeoordeling plaats op grond van het Protocol monitoring en toetsing drinkwaterbronnen KRW.

- EC 2003 Guidance Document on the assessment of the relevance of metabolites in groundwater of substances regulated under Council Directive 91/414/EEC. Sanco/221/2000-rev.10-final 25 February 2003
http://ec.europa.eu/food/plant/protection/evaluation/guidance/wrkdoc21_en.pdf.
- Laak, T.L. ter, R.M.A. Sjerps, R.M.A., S. Kools (2015) Classifying persistent mobile organic compounds. KWR, maart 2015, projectnummer 400876.
- Tweede Kamer 27625-4, Structurele aanpak van opkomende stoffen uit puntbronnen in relatie tot bescherming drinkwaterbronnen, juli 2017.
- Brief en nota "Bewust Omgaan met Veiligheid: Rode Draden", gezonden aan de Eerste Kamer en in afschrift aan de Tweede Kamer (28 663, nr. 60) en de voortgangsrapportage van het programma Bewust Omgaan met Veiligheid.
- WHO (2017). Drinking Water Paramete Cooperation Project. Support to the revision of Annex I Council Directive 98/83/EC on the Quality of Water Intended for Human Consumption (Drinking Water Directive). Recommendations. Bonn, 11 September 2017.
- COM (2017). Proposal for a revision of the Council Directive 98/83/EC on the Quality of Water Intended for Human Consumption (Drinking Water Directive). Brussels (1.2.2018) 753 final.

Samenstelling werkgroep

De notitie in deze bijlage is tot stand gekomen in de (sub)werkgroep "aanpak beoordeling drinkwaterrisico's stoffen" van IenW.

Samenstelling:

Tony Balnikker (IenW)
 Jelka Appelmann (IenW)
 Tjalling Vlieg (IenW)
 Saskia Onnink (IenW)
 Sandra Mol (IenW)
 John Hin (IenW/RWS)
 Gerard Stroomberg (RIWA-Rijn)
 Arno van Breemen (ILT)
 Ruud te Welscher (ILT)
 Ruud Steen (Het Waterlaboratorium)
 Henk Ketelaars (Evides)
 Lieke Coonen (Vewin)
 Mirja Baneke (Vewin, vervanger Lieke Coonen)
 Michaël Bentvelsen (UvW)
 Edith Kruger-Schippers (UvW, opvolger Michaël Bentvelsen)
 Nanko de Boorder (provincie Noord-Holland)
 Janco van Gelderen (provincie Utrecht)
 Ans Versteegh (RIVM)
 Monique van der Aa (RIVM)

^[1] Er kunnen ook andere redenen zijn voor een risicobeoordeling van een opkomende stof in een drinkwaterbron. Op grond van de Drinkwaterbesluit en -regeling moet een risicobeoordeling plaatsvinden als voor een signaleringsparameter de concentratie in oppervlaktewater dat als drinkwaterbron wordt gebruikt gedurende 30 dagen groter is 1 µg/L. Voor specifieke categorieën zeer toxische stoffen geldt daarnaast dat er al bij lagere

concentraties dan de signaleringswaarde van 0,1 µg/L aanleiding is om de risico's te onderzoeken. Dit geldt bijvoorbeeld voor perfluorverbindingen zoals PFOA en de GenX stoffen.

[2] Voor een stof die in oppervlaktewater niet is genormeerd en waarvoor dus de signaleringswaarde geldt, kan wel een drinkwaternorm gelden. Dit is het geval voor metabolieten van bestrijdingsmiddelen die als niet-humaan-toxicologisch relevant zijn aangemerkt; daarvoor is in het Drinkwaterbesluit een norm van 1 µg/L gesteld. Voor het bepalen of een stof al dan niet humaan-toxicologisch relevant is wordt het RIVM geraadpleegd. Hierbij wordt eerst gekeken of er in Europa al een uitspraak over gedaan is. Zoniet, dan wordt door het RIVM zelf een inschatting gemaakt van de toxicologische relevantie van een metaboliet, op basis van ondermeer in de in de Europese leidraad genoemde criteria (EC, 2003).

[3] Future Brief: the precautionary principle: decision-making under uncertainty. European Commission (2017)

[4] Communication European Commission on the precautionary principle (2000)

[5] Er zijn ook stoffen waarvoor in grondwater als drinkwaterbron een signaleringswaarde geldt die gelijk is aan de drinkwaternorm voor de stof. Voor deze stoffen vindt geen risicobeoordeling plaats op grond van het Protocol monitoring en toetsing drinkwaterbronnen KRW.

Bijlage B Overzicht monitoringsgegevens

Tabel B.1 Het hoogste 90^{ste} percentiel (P90) van de concentraties van de 65 stoffen bij drinkwater-innamepunten uit oppervlaktewater, locatie Heusden en grensmeetstations tijdens de perioden 2017-2019 en 2018-2020. De risicobeoordeling is uitgevoerd met de maximale P90-concentratie over alle locaties en over de twee toetsperioden (laatste kolom).

Stofnaam	CAS nummer	P90-Max per locatie (µg/L) ¹											P90-Max (µg/L)
		PUNT	NGN	NSL	AND	HAR	HEEL	BRA	KEI	EIJS	Heusden	LOB	
1,4-dioxaan	123-91-1	0,3	1,5	0,76	0,71	0,87	0,25	0,16	0,3	0,62	0,1	2,7	2,7
10,11-cisdiol carbamazepine	35079-97-1							1,2					1,2
4-methyl-1H-benzotriazool	29878-31-7		0,46	0,38	0,22	0,38		0,55	0,68		0,85	0,58	0,85
5-methyl-1H-benzotriazool	136-85-6		0,14	0,17	0,3	0,13		0,18	0,29		0,29	0,22	0,3
Acesulfaam-K	55589-62-3		0,83	1,5	0,76	0,52		0,84	0,77		0,81		1,5
Amidotrizoïnezuur	117-96-4		0,22	0,24	0,14	0,17	0,04	0,13	0,16			0,33	0,33
Aminomethylfosfonzuur (AMPA)	1066-51-9		0,69	0,71	0,32	0,69	5,9	1,6	2,1	1,8	2,2	0,46	5,9
Azitromycine	83905-01-5		0,03	0,05	0,65			0,21					0,65
Benzotriazool	95-14-7		0,85	0,9	0,51	0,75	0,69	0,8	1		1,1	0,92	1,1
Bis(2-methoxyethyl)-ether (diglyme)	111-96-6		0,16	0,18	0,14	0,12	0,21	0,07	0,11				0,21
Broomaat	15541-45-4		0,92			0,86	0,25		0,1				0,92
Broomazijnzuur	79-08-3		0,03		0,12			0,11	0,03		0,19		0,19
Cafeïne	58-08-2		0,2	0,22	0,11	0,19	0,33	0,15					0,33
Candesartan	139481-59-7		0,12	0,15	0,08			0,11				0,16	0,16
Chlooraat (-ion)	14866-68-3		12		6,2			8,5					12
Claritromycine	81103-11-9							0,11					0,11

Stofnaam	CAS nummer	P90-Max per locatie (µg /L) ¹										P90-Max (µg /L)	
		<i>PUNT</i>	<i>NGN</i>	<i>NSL</i>	<i>AND</i>	<i>HAR</i>	<i>HEEL</i>	<i>BRA</i>	<i>KEI</i>	<i>EIJS</i>	<i>Heus den</i>		<i>LOB</i>
Cyclamaat	100-88-9		0,17	0,21	0,1	0,15		0,09	0,16		0,11		0,21
Desfenylchloridazon (chloridazon-desfenyl)	6339-19-1	0,31				0,15	0,25	0,48	0,31			0,065	0,48
Dibroomazijnzuur	631-64-1				0,03	0,26		0,25	0,03 8		0,19		0,25
Di- ethyleentriaminepenta- azijnzuur (DTPA)	67-43-6							3,9					3,9
Diisopropylether (DIPE)	108-20-3						1,1	0,03	0,53	9,7	0,7		9,7
Ethyleendiaminetetra- ethaanzuur (EDTA)	60-00-4		7,4	13	9,7	9,2	10	27	39	10		5,8	39
Ethyl-tertiair-butylether (ETBE)	637-92-3							0,22	0,13		0,2		0,22
Gabapentine	60142-96-3		0,31	0,38	0,27	0,22	0,27	0,28	0,4			0,35	0,4
Guanylureum	141-83-3		1,4	2,8	0,72	1,3	2,2	0,82	3,1			2,4	3,1
Hexa(methoxymethyl) melamine	68002-20-0		0,62	0,62	0,42	0,58	0,081	0,28	0,22			0,69	0,69
Hydrochloorthiazide	58-93-5		0,1	0,16	0,04	0,1						0,13	0,16
Johexol	66108-95-0		0,22	0,25	0,15	0,21	0,2	0,12	0,24			0,45	0,45
Jomeprol	78649-41-9		0,59	0,94	0,47	0,36	0,31	0,39	0,41			0,66	0,94
Jopamidol	60166-93-0		0,38	0,79	0,22	0,2		0,18	0,2			0,32	0,79
Jopromide	73334-07-3		0,27	0,25	0,22	0,16	0,33	0,21	0,29				0,33
Joxitalaminezuur	28179-44-4						0,7	0,08	0,65				0,7
Lamotrigine	84057-84-1		0,11	0,12	0,07							0,08	0,12
Lithium	7439-93-2		16	15,1	14,6	13,8	9,3	11,5	13	11,8		21,8	21,8
Lithium	7439-93-2		16	15,1	14,6	13,7 6	9,34	11,5	13	11,82		21,8	21,8
Melamine	108-78-1		2,7	2,1	1,4	2,7	5,3	3	4,2		3,6	3,6	5,3

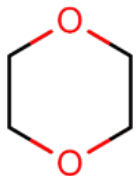
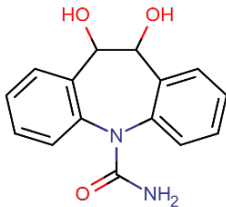
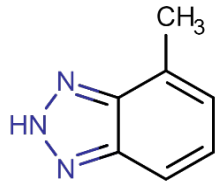
Stofnaam	CAS nummer	P90-Max per locatie (µg /L) ¹										P90-Max (µg /L)	
		PUNT	NGN	NSL	AND	HAR	HEEL	BRA	KEI	EIJS	Heus den		LOB
Metazachloor-S- metaboliet (Metazachloor- ethaansulfonzuur)	172960-62-2		0,11		0,09			0,05	0,14				0,14
Metformine	657-24-9		0,67	0,7	0,44	0,63	1,2	0,63	0,89			0,74	1,2
Methenamine (urotropine of hexamine)	100-97-0		2,3	1,9	1,9	2,7	1,2	0,85	1,7			2,3	2,7
Methyl-tertiair- butylether (MTBE)	1634-04-4		0,18	0,39	0,01	0,05 3	0,24	0,26	0,3	0,23	0,35	0,06	0,39
Metolachloor-C- metaboliet	152019-73-3		0,02	0,026	0,13	0,05 8						0,03	0,13
Metolachloor-S- metaboliet	171118-09-5 / 947601-85- 6	0,18	0,06	0,051	0,21							0,05	0,21
N,N-dimethylsulfamide (DMS)	3984-14-3		0,07	0,12	0,03	0,03						0,031	0,12
N-acetyl-4- aminoantipyrine (AAA)	83-15-8		0,2	0,19	0,15	0,12						0,22	0,22
Naproxen	22204-53-1		0,011	0,014	0,005	0,17						0,029	0,17
N-formyl-4- aminoantipyrine (FAA) (4- formylaminoantipyrine)	1672-58-8		0,23	0,2	0,16	0,2						0,29	0,29
Nitrilotriazijnzuur (NTA)	139-13-9								2,5	4,9			4,9
Oxypurinol	2465-59-0		1,3	1,2	0,88			1,2	1,2			1,5	1,5
Pyrazool	288-13-1					1,1		0,13				2,8	2,8
Saccharine	81-07-2		0,14	0,19	0,1	0,11		0,1	0,17		0,12		0,19
Sotalol	3930-20-9		0,07	0,13	0,02	0,03						0,023	0,13
Sucralose	56038-13-2	0,3	0,14	3,7	1,6	1,2		3,9	5		4,4		5

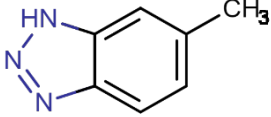
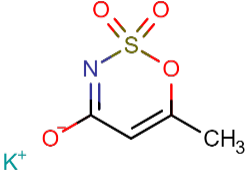
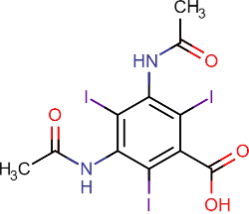
Stofnaam	CAS nummer	P90-Max per locatie (µg /L) ¹										P90-Max (µg /L)	
		PUNT	NGN	NSL	AND	HAR	HEEL	BRA	KEI	EIJS	Heusden		LOB
Tetraethyleenglycoldi-methylether (tetraglyme)	143-24-8		0,28	0,31	0,12	0,3							0,31
Tetrahydrofuraan	109-99-9					0,66							0,66
Trans-10,11-dihydroxy-10,11-dihydrocarbamazepine	58955-93-4		0,11	0,16	0,086	0,097	0,15	0,039	0,24			0,11	0,24
Tribroommethaan	75-25-2						0,02	0,12	0,1	0,01			0,12
Tributylfosfaat (TBP)	126-73-8						0,43	0,12	0,29	1,3	0,29		1,3
Trichloorazijnzuur	76-03-9		0,09	0,087	0,062	0,19		0,16	0,28		0,29		0,29
Trichloormethaan (chloroform)	67-66-3						0,03	0,01	0,02	0,11			0,11
Triethyleenglycol dimethylether (triglyme)	112-49-2		0,12	0,11	0,08	0,09							0,12
Triethylfosfaat (TEP)	78-40-0		0,11	0,17	0,09								0,17
Trifenylfosfineoxide	791-28-6					0,12							0,12
Trifluorazijnzuur (TFA)	76-05-1		1,7	1,2	1,6	1,2		1,2	1			1,7	1,7
Triisobutylfosfaat (TiBP)	126-71-6		0,36	1	0,65			1,6			1,3		1,6
Valsartan	137862-53-4		0,15	0,5	0,32	0,11	0,09	0,57	0,26			0,24	0,57
Valsartanzuur	164265-78-5		0,46	0,29	0,33				0,61			0,36	0,61

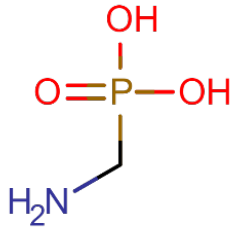
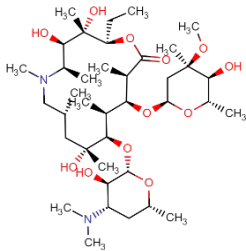
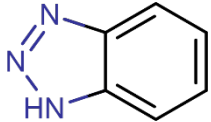
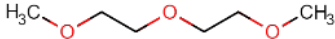
¹ NGN = Nieuwegein, NSL=Nieuwersluis, AND = Andijk, HAR = Haringvliet, HEE= Heel, BRA = Brakel, KEI = Keizersveer, EIJS = Eijsden, HEU = Heusden, LOB = Lobith

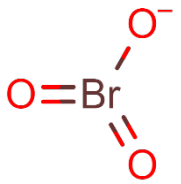
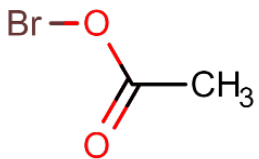
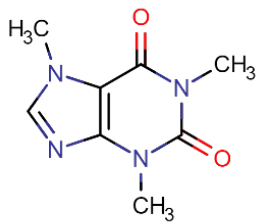
Bijlage C Stofeigenschappen

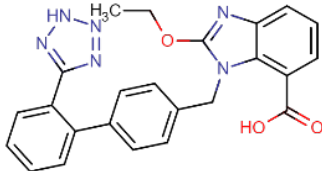
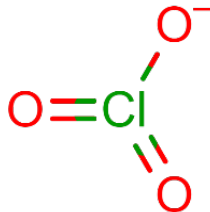
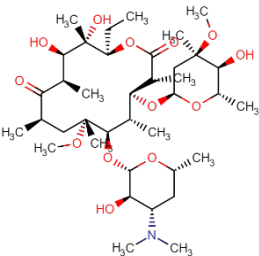
Tabel C.1 Stofeigenschappen van de 65 stoffen geselecteerd voor risicobeoordeling. Koa = octanol/air partition coefficient, KH = Henry's law constant, Kow = octanol/water partition coefficient.

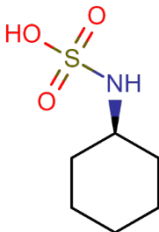
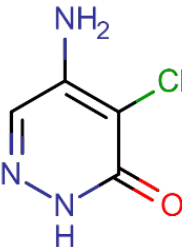
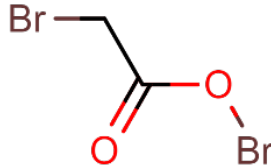
Stofnaam	Stuctuurformule	Molmassa	SMILES	Aantal ringen	Aantal aromatische verbindingen	Log Koa	KH	Half-waarde-tijd (d) BIOWIN3	Log Kow
1,4-dioxaan		88,106	<chem>C1COCCO1</chem>	1	0	3,18	$2,41 \times 10^{-4}$	weken	-0,27
10,11-cisdiol carbamazepine		270,28	<chem>NC(=O)N1C2=CC=C C=C2C(O)C(O)C2=C 1C=CC=C2</chem>	3	2	13,307	3×10^{-14}	weken	0,813 (chemicalize) - 0,21 (episuite)
4-methyl-1H-benzotriazool		133,15	<chem>CC1=CC=CC2=NNN=C12</chem>	2	2	6,889	$6,62 \times 10^{-6}$	weken	1,71

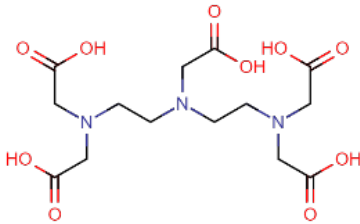
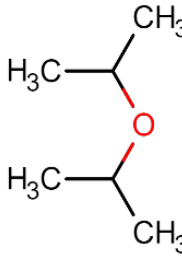
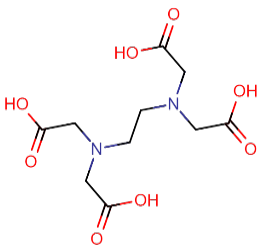
Stofnaam	Stuctuurformule	Molmassa	SMILES	Aantal ringen	Aantal aromatische verbindingen	Log Koa	KH	Half-waarde-tijd (d) BIOWIN3	Log Kow
5-methyl-1H-benzotriazool (tolyltriazol)		133,15	<chem>CC1=CC=C2N=NNC2=C1</chem>	2	2	6,889	1,62E-07	weken	1,815 (chemicalize) 1,71 (episuite)
Acesulfaam-K		201,24	<chem>CC1=CC(=O)[N-]S(=O)(=O)O1.[K+]</chem>	1	0	-	-	weken	-2,67
Amidotrizoïne zuur		613,91	<chem>CC(=O)NC1=C(C(=C(C(=C1I)C(=O)O)I)NC(=O)C)I</chem>	1	1	17,31	1,15E-16	maanden	1,37

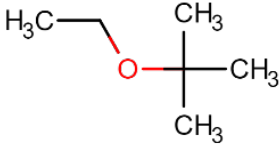
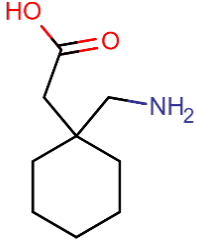
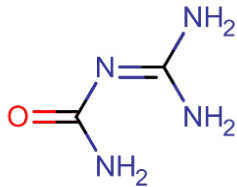
Stofnaam	Stuctuurformule	Molmassa	SMILES	Aantal ringen	Aantal aromatische verbindingen	Log Koa	KH	Half-waarde-tijd (d) BIOWIN3	Log Kow
Aminomethyl fosfonzuur (AMPA)		111,037	<chem>NCP(O)(O)=O</chem>	0	0	10,822	5,13E-14	weken	-2,47
Azitromycine		749	<chem>CCC1C(C(C(N(CC(CC(C(C(C(C(=O)O1)C)OC2CC(C(C(O2)C)O)(C)OC)C)OC3C(CC(O3)C)N(C)C)O)(C)O)C)C)O)(C)O</chem>	3	0	30,684	5,3E-29	persistent	4,02
Benzotriazool		119,127	<chem>N1N=NC2=CC=CC=C12</chem>	2	2	6,661	6,00x10-6	weken	1,44
Bis(2-methoxyethyl)-ether (diglyme)		134,175	<chem>COCCOCCOC</chem>	0	0	4,31	8,51x10-6	weken	-0,36

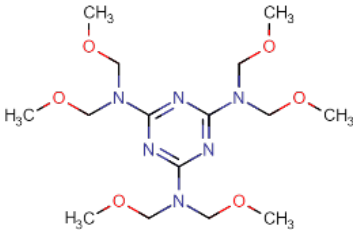
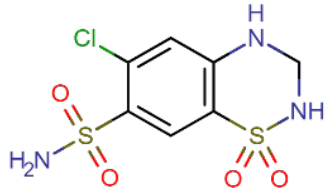
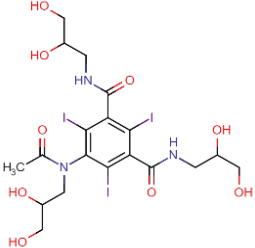
Stofnaam	Stuctuurformule	Molmassa	SMILES	Aantal ringen	Aantal aromatische verbindingen	Log Koa	KH	Half- waarde- tijd (d) BIOWIN3	Log Kow
Bromaat		127,902	<chem>[O-][Br](=O)=O</chem>	0	0	-	-	weken	0,191 (Chemicalize)
Broom azijnzuur		138,948	<chem>CC(=O)OBr</chem>	0	0	-	-	weken	0,611 (chemicalize) 0,23 (episuite) 0,41 (pubchem)
Cafeïne		194,194	<chem>CN1C=NC2=C1C(=O)N(C(=O)N2C)C</chem>	2	2	8,765	1,46x10-9	weken	-0,1

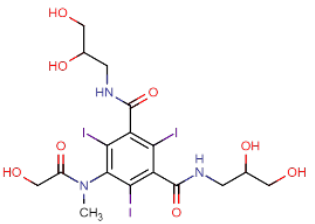
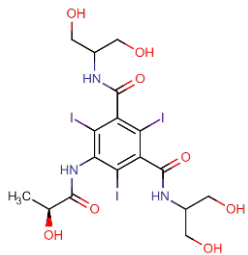
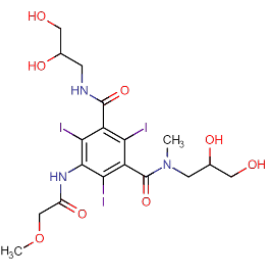
Stofnaam	Stuctuurformule	Molmassa	SMILES	Aantal ringen	Aantal aromatische verbindingen	Log Koa	KH	Half-waarde-tijd (d) BIOWIN3	Log Kow
Candesartan		440,463	<chem>CCOC1=NC2=CC=C C(C(O)=O)=C2N1CC 1=CC=C(C=C1)C1= CC=CC=C1C1=NNN =N1</chem>	5	5	21,239	8,7E-19	weken	5,311 (chemicalize) 4.79 (Pubchem)
Chloraat (-ion)		83,45	<chem>[O-]Cl(=O)=O</chem>	0	0	-	-	weken	0,041 (chemicalize) - 4,63 (Episuite)
Claritromycine		747,964	<chem>CCC1C(C(C(C(=O)C(C(C(C(C(C(=O)O1)C)OC2CC(C(C(O2)C)O)(C)OC)C)OC3C(C(CC(O3)C)N(C)C)O)(C)OC)C)C)O(C)O</chem>	3	0	30,31	1,73E-29	persistent	3,16

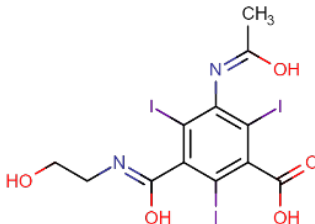
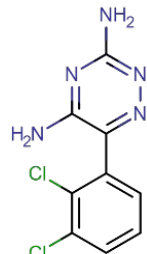
Stofnaam	Stuctuurformule	Molmassa	SMILES	Aantal ringen	Aantal aromatische verbindingen	Log Koa	KH	Half-waarde-tijd (d) BIOWIN3	Log Kow
Cyclamaat		179,23	<chem>OS(=O)(=O)NC1CCCCC1</chem>	1	0	4,548	0,000000696	weken	-1,61
Desfenylchloridazon (chloridazon-desfenyl)		145,55	<chem>C1=NNC(=O)C(=C1N)Cl</chem>	1	1	8,695	1,14E-10	weken	-0,41
Dibroom azijnzuur		217,844	<chem>BrCC(=O)OBr</chem>	0	0	-	-	weken	1,334 (chemicalize) 0,57 (episuite)

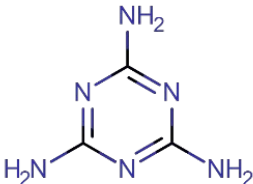
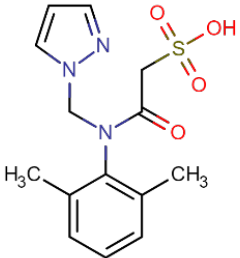
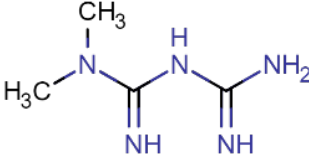
Stofnaam	Stuctuurformule	Molmassa	SMILES	Aantal ringen	Aantal aromatische verbindingen	Log Koa	KH	Half-waarde-tijd (d) BIOWIN3	Log Kow
Di-ethyleen triaminepenta-azijnzuur (DTPA)		393,35	<chem>C(CN(CC(=O)O)CC(=O)O)N(CCN(CC(=O)O)CC(=O)O)CC(=O)O</chem>	0	0	23,422	1,14E-30	dagen	-4,9 (pubchem) - 5,942 (chemicalize) - 4,91 (episuite)
Diisopropyl ether (DIPE)		102,177	<chem>CC(C)OC(C)C</chem>	0	0	2,66	0,109	weken	1,52
Ethyleen diaminetetra-ethaanzuur (EDTA)		292,24	<chem>C(CN(CC(=O)O)CC(=O)O)N(CCN(CC(=O)O)CC(=O)O)C(=O)O</chem>	0	0	9,767	4,77E-22	dagen	-3,86

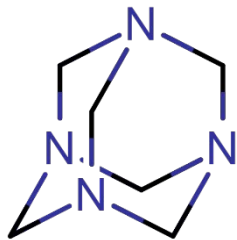
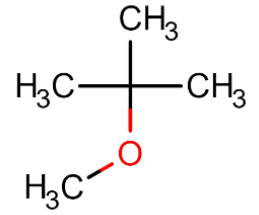
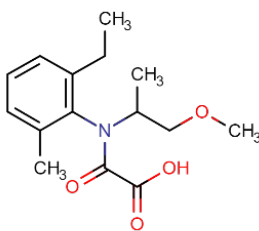
Stofnaam	Stuctuurformule	Molmassa	SMILES	Aantal ringen	Aantal aromatische verbindingen	Log Koa	KH	Half-waarde-tijd (d) BIOWIN3	Log Kow
Ethyl-tertiair-butylether (ETBE)		102,17	<chem>CCOC(C)(C)C</chem>	0	0	3,094	0,00164	weken	1,535 (chemicalize) 1,92 (episuite)
Gabapentine		171,24	<chem>NCC1(CC(O)=O)CCC CC1</chem>	1	0	7,031	7,38E-09	weken	-1,1
Guanylureum		102,1	<chem>C(=NC(=O)N)(N)N</chem>	0	0	9,426	2,47E-15	weken	-1,22

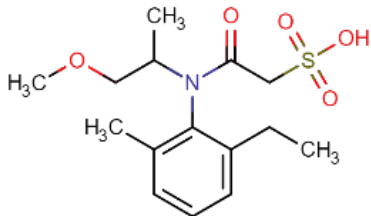
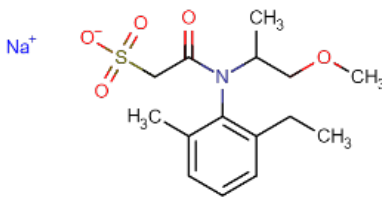
Stofnaam	Stuctuurformule	Molmassa	SMILES	Aantal ringen	Aantal aromatische verbindingen	Log Koa	KH	Half-waarde-tijd (d) BIOWIN3	Log Kow
Hexa(methoxy methyl) melamine		390,441	<chem>COCN(COC)C1=NC(=NC(=N1)N(COC)COC)N(COC)COC</chem>	1	1	11,551	2,8E-12	persistent	2,595 (chemicalize) 1,61 (episuite)
Hydrochloor thiazide		297,7	<chem>C1NC2=CC(=C(C=C2S(=O)(=O)N1)S(=O)(=O)N)Cl</chem>	2	1	9,676	1,79E-10	maanden	-0,07
Johexol		821,142	<chem>CC(=O)N(CC(CO)O)C1=C(C(=C(C(=C1)C(=O)NCC(CO)O)I)C(=O)NCC(CO)O)I</chem>	1	1	23,914	2,66E-29	maanden	-3,05

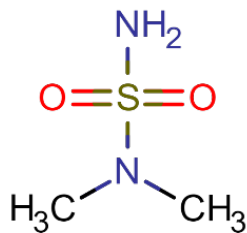
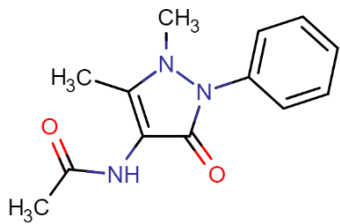
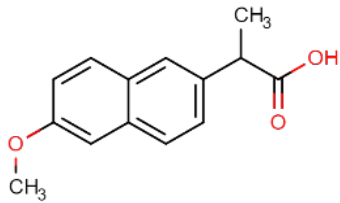
Stofnaam	Stuctuurformule	Molmassa	SMILES	Aantal ringen	Aantal aromatische verbindingen	Log Koa	KH	Half-waarde-tijd (d) BIOWIN3	Log Kow
Jomeprol		777,089	<chem>CN(C(=O)CO)C1=C(I)C(C(=O)NCC(O)CO)=C(I)C(C(=O)NCC(O)CO)=C1I</chem>	1	1	19,353	7,2E-23	maanden	-2,79
Jopamidol		777,1	<chem>CC(C(=O)NC1=C(C(=C(C(=C1I)C(=O)NC(CO)CO)I)C(=O)NC(CO)CO)I)O</chem>	1	1	20,912	4,66E-24	maanden	-2,42
Jopromide		791,1	<chem>CN(CC(CO)O)C(=O)C1=C(C(=C(C(=C1I)C(=O)NCC(CO)O)I)N(C(=O)COC)I</chem>	1	1	24,338	4,1E-27	maanden	2,05

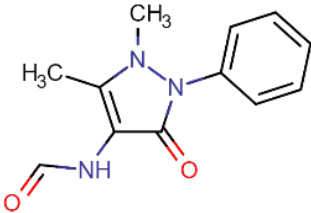
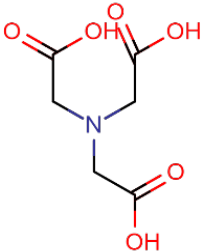
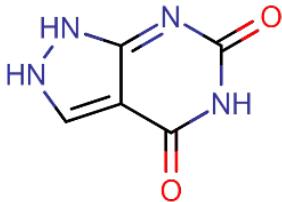
Stofnaam	Stuctuurformule	Molmassa	SMILES	Aantal ringen	Aantal aromatische verbindingen	Log Koa	KH	Half-waarde-tijd (d) BIOWIN3	Log Kow
Joxitalamine zuur		665,924	<chem>[Na+].CC(=O)NC1=C(I)C(C([O-])=O)=C(I)C(C(=O)NCCO)=C1I</chem>	1	1	18,205	4,39E-21	maanden	0,5
Lamotrigine		256,09	<chem>NC1=NN=C(C(N)=N1)C1=CC=CC(Cl)=C1Cl</chem>	2	2	11,612	2,22E-11	maanden	2,57
Lithium		6,94	<chem>[Li]</chem>	0	0	-0,771	-	weken	0,612 (chemicalize) 0,46 (episuite)

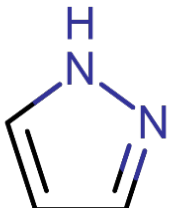
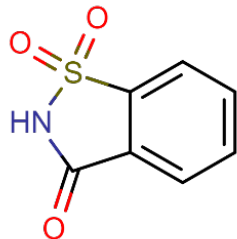
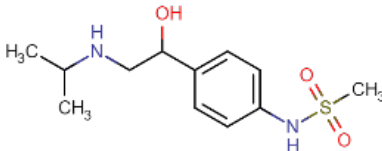
Stofnaam	Stuctuurformule	Molmassa	SMILES	Aantal ringen	Aantal aromatische verbindingen	Log Koa	KH	Half-waarde-tijd (d) BIOWIN3	Log Kow
Melamine		126,12	<chem>C1(=NC(=NC(=N1)N)N)N</chem>	1	1	10,754	1,84E-14	weken	-1,37
Metazachloor-S-metaboliët (Metazachloor-ethaansulfon zuur)		323,37	<chem>CC1=CC=CC(C)=C1N(CN1C=CC=N1)C(=O)CS(O)(=O)=O</chem>	2	2	15,768	1,15E-15	maanden	0,83
Metformine		129,167	<chem>CN(C)C(=N)NC(N)=N</chem>	0	0	10,865	3,12E-14	weken	-2,64

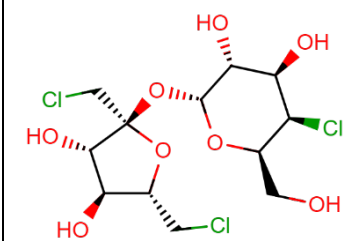
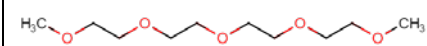
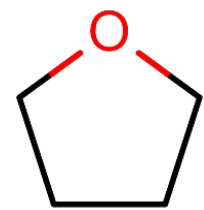
Stofnaam	Stuctuurformule	Molmassa	SMILES	Aantal ringen	Aantal aromatische verbindingen	Log Koa	KH	Half-waarde-tijd (d) BIOWIN3	Log Kow
Methenamine (urotropine of hexamine)		140,19	<chem>C1N2CN3CN1CN(C2)C3</chem>	3	0	3,024	1,5x10-8	maanden	-4,15
Methyl-tertiar-butylether (MTBE)		88,15	<chem>COC(C)(C)C</chem>	0	0	2,58	0,0825	weken	0,94
Metolachloor-C-metaboliet		279,336	<chem>CCC1=C(N(C(C)COC)C(=O)C(O)=O)C(C)=CC=C1</chem>	1	1	12,539	0,00000035	dagen	1,97

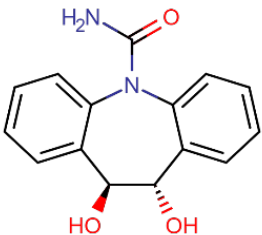
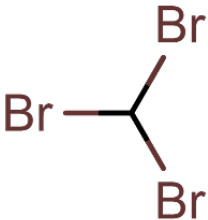
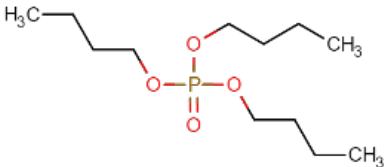
Stofnaam	Stuctuurformule	Molmassa	SMILES	Aantal ringen	Aantal aromatische verbindingen	Log Koa	KH	Half-waarde-tijd (d) BIOWIN3	Log Kow
Metolachloor-S-metaboliët	&  	329.41 voor zuur en 351,4 voor Na-zout	<chem>CCC1=CC=CC(C)=C1N(C(C)COC)C(=O)CS(O)(=O)=O</chem> & <chem>[Na+].CCC1=C(N(C(C)COC)C(=O)CS([O-])(=O)=O)C(C)=CC=C1</chem>	1	1	15,221	1,8E-10	dagen	1,2

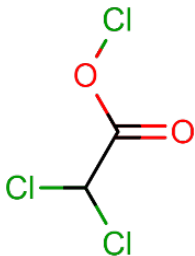
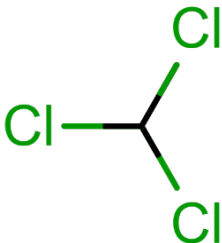
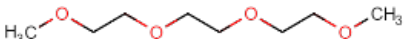
Stofnaam	Stuctuurformule	Molmassa	SMILES	Aantal ringen	Aantal aromatische verbindingen	Log Koa	KH	Half-waarde-tijd (d) BIOWIN3	Log Kow
N,N-dimethyl sulfamide (DMS)		124,77	<chem>CN(C)S(N)(=O)=O</chem>	0	0	4,091	6,30x10-6	weken	-1,11
N-acetyl-4-aminoanti pyrine (AAA)		245,28	<chem>CN1N(C(=O)C(NC(C)=O)=C1C)C1=CC=CC=C1</chem>	2	2	9,091	6,00x10-10	weken	-0,13
Naproxen		230,26	<chem>CC(C1=CC2=C(C=C1)C=C(C=C2)OC)C(=O)O</chem>	2	2	11,038	3,39E-10	weken	3,18

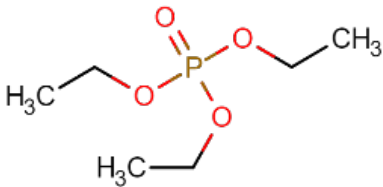
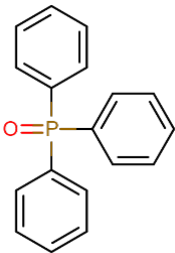
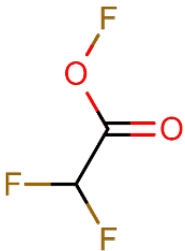
Stofnaam	Stuctuurformule	Molmassa	SMILES	Aantal ringen	Aantal aromatische verbindingen	Log Koa	KH	Half-waarde-tijd (d) BIOWIN3	Log Kow
N-formyl-4-aminoanti pyrine (FAA) (4-formylamino antipyrine)		231,255	<chem>CN1N(C(=O)C(NC=O)=C1C)C1=CC=CC=C1</chem>	2	2	9,585	2,01E-11	weken	0,105 (chemicalize) 0,50 (episuite)
Nitrilotriazijn zuur (NTA)		191,14	<chem>C(C(=O)O)N(CC(=O)O)CC(=O)O</chem>	0	0	10,503	1,19E-16	dagen	-3.8 (Pubchem) - 4.307 (Chemicalize) - 3.81 (Episuite)
Oxypurinol		152,113	<chem>O=C1NC(=O)C2=CN=CN=C2C1=O</chem>	2	2	10,125	1,24E-14	weken	-1,67 (Chemicalize) - 2,17 (Episuite)

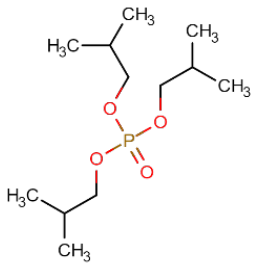
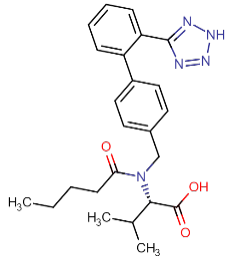
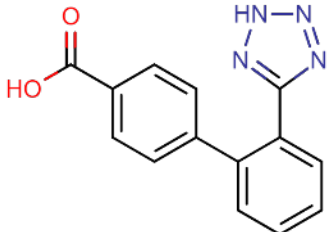
Stofnaam	Stuctuurformule	Molmassa	SMILES	Aantal ringen	Aantal aromatische verbindingen	Log Koa	KH	Half-waarde-tijd (d) BIOWIN3	Log Kow
Pyrazool		68,08	<chem>C1=CN=C1</chem>	1	1	4,081	0,00000369	weken	0,26
Saccharine		183,18	<chem>O=C1NS(=O)(=O)C2=CC=CC=C12</chem>	2	1	8,209	5,03E-08	weken	0,91
Sotalol		272,37	<chem>CC(C)NCC(C1=CC=C(C=C1)NS(=O)(=O)C)O</chem>	1	1	12,232	1,02E-12	weken	0,24

Stofnaam	Stuctuurformule	Molmassa	SMILES	Aantal ringen	Aantal aromatische verbindingen	Log Koa	KH	Half-waarde-tijd (d) BIOWIN3	Log Kow
Sucralose		397,64	C(C1C(C(C(C(O1)OC2(C(C(C(O2)CCl)O)O)CCl)O)O)Cl)O	2	0	15,787	3,99E-19	maanden	-1
Tetraethyleen glycoldi-methylether (tetraglyme)		222,28	COCCOCCOCCOCCOCCO C	0	0	7,657	2,06x10-9	weken	-1,03
Tetrahydro furaan		72,107	C1CCOC1	1	0	2,86	7,05E-05	weken	0,46

Stofnaam	Stuctuurformule	Molmassa	SMILES	Aantal ringen	Aantal aromatische verbindingen	Log Koa	KH	Half-waarde-tijd (d) BIOWIN3	Log Kow
Trans-10,11-dihydroxy-10,11-dihydro carbamazepine		270,28	<chem>C1=CC=C2C(=C1)C(C(C3=CC=CC=C3N2C(=O)N)O)O</chem>	3	2	13,307	3,04E-14	weken	-0,21
Tribroom methaan		252,731	<chem>C(Br)(Br)Br</chem>	0	0	4,06	0,000535	weken	2,4
Tributylfosfaat (TBP)		266,31	<chem>CCCCOP(=O)(OCCC)OCCCC</chem>	0	0	8,239	1,31x10-4	dagen	4

Stofnaam	Stuctuurformule	Molmassa	SMILES	Aantal ringen	Aantal aromatische verbindingen	Log Koa	KH	Half-waarde-tijd (d) BIOWIN3	Log Kow
Trichloor azijnzuur		163,38	<chem>C(=O)(C(Cl)(Cl)Cl)O</chem>	0	0	7,588	2,39E-08	weken	1,33
Trichloor methaan (chloroform)		119,37	<chem>C(Cl)(Cl)Cl</chem>	0	0	2,8	0,132	maanden	2
Triethyleen glycol dimethylether (triglyme)		178,228	<chem>COCCOCCOCCOC</chem>	0	0	6,118	1,32x10-7	weken	-0,76

Stofnaam	Stuctuurformule	Molmassa	SMILES	Aantal ringen	Aantal aromatische verbindingen	Log Koa	KH	Half-waarde-tijd (d) BIOWIN3	Log Kow
Triethylfosfaat (TEP)		182,156		0	0	6,632	2,38x10-5	weken	0,8
Trifenyl fosfineoxide		278,291	<chem>C1=CC=C(C=C1)P(=O)(C2=CC=CC=C2)C3=CC=CC=C3</chem>	3	3	10,497	5,26E-10	weken	2,83
Trifluorazijn zuur (TFA)		114,023	<chem>C(=O)(C(F)(F)F)O</chem>	0	0	5,843	0,00000431	weken	0,5 (pubchem en episuite) 0,588 (chemicalize)

Stofnaam	Stuctuurformule	Molmassa	SMILES	Aantal ringen	Aantal aromatische verbindingen	Log Koa	KH	Half-waarde-tijd (d) BIOWIN3	Log Kow
Triisobutyl fosfaat (TiBP)		266,318	<chem>CC(C)COP(=O)(OCC(C)C)OCC(C)C</chem>	0	0	7,485	0,0000014	weken	3,847 (3,60 EpiSuite)
Valsartan		435,528	<chem>CCCCC(=O)N(CC1=CC=C(C=C1)C1=CC=CC1C1=NNN=N1)[C@@H](C(C)C)C(=O)O</chem>	3	3	19,55	3,08E-18	weken	4,0 (pubchem) 5.269 (Chemicalize) 3.65 (EpiSuite)
Valsartanzuur		266,26	<chem>OC(=O)C1=CC=C(C=C1)C1=CC=CC1C1=NNN=N1</chem>	3	3	13,243	9,45E-14	weken	3,182 (chemicalize) 1,82 (episuite)

Bijlage D Mate van verwijdering van de geselecteerde stoffen in een eenvoudige zuivering

Inleiding

Organische microverontreinigingen worden uit water verwijderd met behulp van verschillende technieken. Welke techniek wordt toegepast is afhankelijk van de omstandigheden, zoals de samenstelling van de watermatrix, de aard van de verontreinigingen, en bijvoorbeeld ook praktische omstandigheden zoals de beschikbare ruimte en mogelijkheden voor de behandeling en lozing van reststromen. In Nederland wordt ongeveer 60 % van het drinkwater geproduceerd uit grondwater, en 40 % uit oppervlaktewater. Een conventionele, eenvoudige zuivering voor grondwater bestaat uit beluchting/ontgassing, precipitatie, en snelfiltratie over een zandfilter. Voor oppervlaktewater wordt vlokmiddel toegevoegd, waarna eveneens het neerslag via snelfiltratie over zand wordt verwijderd. Coagulatie/flocculatie is met name gericht op het invangen van deeltjes. Door een positief geladen component toe te voegen, worden de vaak negatief geladen deeltjes gedestabiliseerd, en slaan ze neer. Tijdens dit proces kunnen ook organische microverontreinigingen (OMV's) worden 'ingevangen', en op die manier kunnen OMV's dus in principe ook verwijderd worden. Dit proces functioneert beter naarmate de moleculen minder goed water oplosbaar zijn, omdat ze dan het beste op deeltjes adsorberen. Relatief grote moleculen, bij voorkeur met een negatieve lading, worden op deze manier het beste verwijderd. Na zandfiltratie wordt het water nog gedesinfecteerd, wat in Nederland vooral met behulp van UV-straling gebeurt. Om geur en kleur te kunnen verwijderen, en tegenwoordig ook om organische microverontreinigingen te verwijderen, wordt vaak nog adsorptie op actieve kool toegepast. Dat kan in de vorm van filtratie over een bed met granulaire kool, of door poederkool aan het water toe te voegen. Alle oppervlaktewaterzuiveringen in Nederland hebben een vorm van koolfiltratie of -dosering. Parameters die de effectiviteit van dit adsorptieproces bepalen zijn de molmassa van de verbinding, de structuur (met name het aantal C-atomen, vertakkingen en de aanwezigheid van (aromatische) ringen) en een eventuele lading. Adsorptie vindt in de regel plaats via C-C interacties of π - π -stapeling (het opeenstapelen van aromatische ringen), en dan geldt over het algemeen dat grotere moleculen beter worden geadsorbeerd dan kleinere. Kleine moleculen worden in eerste instantie vaak wel geadsorbeerd, maar worden daarna vaak verdrongen door grotere verbindingen. Als het molecuul echter te groot wordt om in de poriën van de kool door te dringen, kan het op het oppervlak adsorberen, en daarmee poriën afsluiten voor andere moleculen, waardoor de adsorptiecapaciteit van de kool afneemt. Adsorptie is dan ook niet alleen een kwestie van de interactie tussen kooloppervlak en microverontreiniging, maar ook een samenspel tussen alle andere componenten in de matrix en op het oppervlak. Hier wordt een overzicht gegeven van de chemisch/fysische eigenschappen van een aantal microverontreinigingen die worden waargenomen in oppervlaktewaterbronnen voor drinkwater. Er zijn

waarden gebruikt voor deze eigenschappen die zo mogelijk experimenteel bepaald zijn. Anders is gebruik gemaakt van de programma's EpiSuite, Pubchem en Chemicalize om deze waarden te schatten. Aan de hand van de experimentele of geschatte chemisch-fysische eigenschappen en op basis van wat erover bekend is in de literatuur, wordt er een inschatting gegeven van de verwijdering van 65 microverontreinigingen door coagulatie/flocculatie/sedimentatie, actieve kool, UV fotolyse, biodegradatie en beluchting. Daarnaast wordt er voor het inschatten van de verwijderingsefficiëntie gebruik gemaakt van een aantal voorspellende modellen [1, 2].

In zand- en koolfilters kan biodegradatie optreden. Om een indicatie te verkrijgen wordt het Biowin3 model van het programma EpiSuite.(Epiweb 4.1 gebruikt). Het geeft de ultieme biodegradatietijd van een stof aan op basis van expert judgement en beschikbare testresultaten. Een stof met een Biowin3 score tussen 4,75 en 5 is volledig afbreekbaar in uren. Een score tussen 3,75 en 4,25 betekent dat het dagen duurt voordat een stof is afgebroken, een score tussen 2,75 en 3,25 weken, tussen 1,75 en 2,25 maanden en een waarde lager dan 1,75 verwijst naar een persistente stof.

Voor de inschatting van de effectiviteit van filtratie over een bed met granulaire actieve kool is gebruik gemaakt van het programma Aquapriori [2]. De verwijderingsefficiëntie is hier berekend door een schatting te maken van de Freundlich constante van de stoffen, gebaseerd op een QSAR (quantitative structure activity relationship), getraind met 80 componenten, die een R² voor kruisvalidatie heeft van 0,46. Hierin is de invloed van de aanwezigheid van natuurlijk organisch materiaal meegenomen in de vorm van een 'equivalent background component'. Deze werkwijze is nog niet helemaal in staat om de totale invloed van concurrentie en porieblokkering op de kool mee te nemen, omdat die invloed niet altijd kan worden beschreven als veroorzaakt door één enkele component. Op dit moment (2022) wordt verder onderzoek gedaan om het model op dit vlak te verbeteren.

Onlangs is ook geprobeerd om een soort vuistregels op te stellen voor het gedrag van stoffen in de drinkwaterzuivering [1]. Aan de hand van bekende verwijderingsdata van componenten in de full-scale drinkwaterzuiveringen is een statistisch verband gelegd tussen de verwijdering van een component en zijn fysisch/chemische eigenschappen. Voor elke stof is een voorspelling, een vuistregel, gegeven van de verwijdering in verschillende processen op basis van deze statistische relatie [1]. Ook dit model kan nog verder verbeterd worden, maar het geeft wel een, zij het vrij ruwe, indicatie.

Samenvatting verwijderingsefficiëntie

In Tabel D1 wordt een overzicht gegeven van de geschatte verwijderingsefficiëntie tijdens drinkwaterzuiveringsprocessen. Hierbij is voornamelijk een inschatting gemaakt op basis van expert judgement, aangevuld met, waar mogelijk, literatuurdata. De beide nieuwe modellen, (de vuistregels en Aquapriori [1, 2]), zijn op dit moment nog niet altijd in staat om een goede voorspelling te geven. Bij de vuistregels is met name de verwijdering door actieve kool lastig in te schatten, omdat het model een S-curve heeft toegepast, die alleen voor het rechter deel van de curve redelijk klopt, maar in het steile deel minder accuraat is [1]. Dit betekent dat de vuistregels soms aanzienlijk

afwijken van expert judgement, gebaseerd op de moleculaire structuur, lading, pH-waarde in oplossing, log P en log K_{oa}. Bij Aquapriori is de voorspelling in schoon water wel goed, maar in aanwezigheid van andere componenten, als natuurlijk organisch materiaal (NOM) is de invloed van die stoffen lastig mee te nemen in het model. Er kan namelijk zowel concurrentie om adsorptieplekken optreden als porieblokkering door moleculen die te groot zijn om in de poriën door te dringen. Voor de modellering is uitgegaan van een “standaard”-granulaire kool (GAC) filter:

- Empty bed contact time: 15,71 min.
- Ingangconcentratie 1µg/L
- debiet 3 m³/uur
- bedhoogte 2 m
- diameter filterbed 1 m
- porositeit 0,4

Bij de inschatting van de effectiviteit is een kwalitatieve beoordeling gegeven. Hierbij heeft expert judgement de doorslag gegeven indien de resultaten van de vuistregels of AquaPriori hiervan afweken. Het is niet mogelijk hier exacte waarden aan toe te kennen, omdat de verwijderingsefficiëntie niet alleen afhangt van de aard van de verontreiniging zelf, maar ook van bijvoorbeeld de samenstelling van de watermatrix (onder andere de concentratie en aard van het aanwezige NOM), het type en de concentratie vlokmiddel die worden toegepast (ijzer- of aluminiumzouten, eventueel polymere hulpmiddelen), en het type en de beladingsgraad van de actieve kool. Op actieve kool kan biodegradatie optreden, maar dat gebeurt niet in alle gevallen. Daarnaast is het mogelijk dat een relatief klein molecuul, dat op verse kool goed geadsorbeerd werd, later door grotere moleculen van het oppervlak wordt verdreven, waardoor het effluent van het koolfilter zelfs hogere concentraties kan bevatten dan het influent.

Tabel D.1 Overzicht van de geschatte verwijderingsefficiëntie van vier drinkwaterzuiveringsprocessen voor de in dit rapport onderzochte stoffen, -- geen verwijdering, - slechte verwijdering, + matige verwijdering, ++ goede verwijdering.

Stof	Coagulatie/ flocculatie/ sedimentatie	Beluchting	Actieve kool	UV fotolyse	Biode- gradatie	Overall
Cyclamaat	--	--	-	--	--	-
Methenamine (urotropine of hexamine)	--	--	-	--	--	-
Aminomethylfosfonzuur (AMPA)	--	--	--	--	--	-
Diisopropylether (DIPE)	--	-	--	--	--	
Melamine	--	--	--	--	--	--
Tetrahydrofuraan	--	--	--	--	-	-
Bis(2-methoxyethyl)-ether (diglyme)	--	--	--	--	--	--
Triethyleenglycol dimethylether (triglyme)	--	--	--	--	--	--
Amidotrizoïnezuur	-	--	+	--	--	+
1,4-dioxaan	--	--	--	--	--	--

Stof	Coagulatie/ flocculatie/ sedimentatie	Beluchting	Actieve kool	UV fotolyse	Biode- gradatie	Overall
Triisobutylfosfaat (TiBP)	+	--	++	--	--	++
Tributylfosfaat (TBP)	+	--	++	--	--	++
Valsartan	-	--	+	--	--	+
Nitrilotriazijnzuur (NTA)	--	--	-	--	-	-
Candesartan	-	--	+	--	--	+
Guany lureum	--	--	--	--	--	--
Tetraethyleenglycol- dimethylether (tetraglyme)	--	--	--	--	--	--
Metolachloor-C-metaboliet	+	--	+	--	--	+
Chloraat (-ion)	--	--	--	--	--	--
Bromaat	--	--	--	--	--	--
Methyl-tertiair-butylether (MTBE)	--	+	--	--	--	+
Valsartanzuur	-	--	+	--	--	+
N-formyl-4- aminoantipyrine (FAA) (4- formylaminoantipyrine)	--	--	+	--	--	
Metolachloor-S-metaboliet	+	--	+	--	--	+
Metazachloor-S-metaboliet (Metazachloor- ethaansulfonzuur)	+	--	+	--	--	+
Naproxen	+	--	++	--	-	++
Oxypurinol	--	--	++	--	--	++
Joxitalaminezuur	-	--	+	--	--	+
Pyrazool	--	--	--	--	+	+
4-methyl-1H-benzotriazool	--	--	++	--	--	++
10,11-cisdiol carbamazepine	--	--	+	--	--	+
Sotalol	--	--	+	--	--	+
N,N-dimethylsulfamide (DMS)	--	--	--	--	--	--
Acesulfaam-K	-	--	-	--	--	-
Sucralose	--	--	-	--	--	-
Cafeïne	--	--	+	--	--	+
Hydrochloorthiazide	--	--	++	--	--	++
Trans-10,11-dihydroxy- 10,11-dihydrocarbазepine	--	--	+	--	--	+
Ethyleendiaminetetra- ethaanzuur (EDTA)	+	--	--	--	-	-
Gabapentine	--	--	+	--	--	+
Jopamidol	--	--	-	--	--	-
Dibroomazijnzuur	--	--	--	--	--	--
Desfenylchloridazon (chloridazon-desfenyl)	--	--	-	--	--	--
Ethyl-tertiair-butylether (ETBE)	--	-	-	--	--	-
Metformine	--	--	--	--	--	--
Johexol	--	--	-	--	--	-

Stof	Coagulatie/ flocculatie/ sedimentatie	Beluchting	Actieve kool	UV fotolyse	Biode- gradatie	Overall
Di-ethyleentriaminepenta- azijnzuur (DTPA)	+	--	--	--	-	+
Trichloormethaan (chloroform)	--	++	--	--	--	++
Hexa(methoxymethyl)mela- mine	-	--	+	--	--	+
Jopromide	--	--	-	--	--	-
Tribroommethaan	--	-	--	--	--	-
Trichloorazijnzuur	--	--	--	--	--	--
Trifluorazijnzuur (TFA)	--	--	--	--	--	--
Triethylfosfaat (TEP)	--	--	--	--	--	--
Jomeprol	--	--	-	--	--	-
Broomazijnzuur	--	--	--	--	--	--
Trifenyfosfineoxide	--	--	++	--	--	++
Saccharine	--	--	-	--	-	-
Claritromycine	-	--	++	--	--	++
N-acetyl-4- aminoantipyrine (AAA)	--	--	++	--	--	++
Azitromycine	-	--	++	--	--	++
Lamotrigine	--	--	++	--	--	++
Benzotriazool	--	--	++	--	--	++
Lithium	--	--	-	--	--	-

Referenties

1. Pronk, T.E. and C.H.M. Hofman-Caris. *Vuistregels voor de zuiveringsefficiëntie van stoffen op basis van stofeigenschappen; input voor de waterkwaliteitsindex zuiveringsinspanning*. 2021 Setp. 2021 01-07-2022]; Available from: <https://www.datocms-assets.com/38996/1635859613-37zuiveringsinspanningvuistregels.pdf>.
2. Vries, D., B.A. Wols, M. Korevaar, and E. Vonk, *AquaPriori: a priori het verwijderingsrendement bepalen*. 2017, KWR Watercycle Research Institute: Nieuwegein.

Bijlage E Afleiding drinkwaterrichtwaarden

Werkwijze

De standaard methode voor de afleiding van richtwaarden voor drinkwater maakt gebruik van een toxicologische norm voor levenslange blootstelling (TDI, Toelaatbare Dagelijkse Inname of ADI, Acceptabele Dagelijkse Inname) in mg/kg lg/dag, waarvan een deel wordt gealloceerd aan drinkwater. Dit allocatiepercentage wordt gekozen rekening houdend met de te verwachten mate van blootstelling via andere routes zoals voedsel en het milieu. De defaultwaarden voor het berekenen van de richtwaarde voor drinkwater zijn: 20% voor de allocatie van de TDI aan drinkwater; 70 kg voor het lichaamsgewicht van een volwassene; en 2 liter per persoon per dag voor de consumptie van drinkwater. De methode voor de afleiding van richtwaarden voor drinkwater wordt beschreven in RIVM rapport 2017-0091 (van der Aa et al. 2017). Volgens deze methode kunnen indicatieve richtwaarden en gedegen richtwaarden worden afgeleid, afhankelijk van de volledigheid van de onderliggende beoordeling van de toxicologische data. Voor een indicatieve richtwaarde kan een bestaande TDI, die is afgeleid door een andere instantie gebruikt worden, of een voorlopige TDI, die door het RIVM ad hoc is afgeleid op basis van de beschikbare toxicologische gegevens (zonder uitputtende beoordeling van alle data). De methode voor de selectie of afleiding van een geschikte TDI die als basis kan dienen voor een indicatieve richtwaarde voor drinkwater is beschreven in RIVM Rapport 2015-0057 (De Poorter et al. 2015). Zoals dit rapport aangeeft is er, als er voor een stof onvoldoende data zijn om een voorlopige TDI af te leiden, nog de mogelijkheid om de TTC (*threshold of toxicological concern*)-benadering toe te passen.

Resultaten

Bijlage E.1 t/m E.20 geven de relevante stof specifieke informatie. Per stof wordt een indicatieve TDI geselecteerd op basis waarvan vervolgens een richtwaarde voor drinkwater wordt berekend. Onderstaande tabel vat de uitkomsten samen, op alfabetische volgorde van de stofnaam.

Tabel E.1 Overzicht afleiding indicatieve drinkwaterrichtwaarden in bijlagen E.1 t/m E.20.

Stofnaam	Indicatieve TDI	Allocatie van TDI	Indicatieve richtwaarde	Details in bijlage
10,11-cisdiol carbamazepine	1,3 µg/kg lg/dag	20%	10,5 µg/L	E.13
Aminomethylfosfonzuur (AMPA)	0,5 mg/kg lg/dag	20%	3,5 mg/L	E.20
Azitromycine	7,1 µg/kg lg/dag	20%	49,7 µg/L	E.17
Broomazijnzuur	23 µg/kg lg/dag	20%	164,5 µg/L	E.2
Candesartan	0.057 µg/kg lg/dag	20%	0,4 µg/L	E.12

Stofnaam	Indicatieve TDI	Allocatie van TDI	Indicatieve richtwaarde	Details in bijlage
Chloraat (-ion)	3 µg/kg lg/dag	20%	21 µg/L	E.1
Claritromycine	7,1 µg/kg lg/dag	20%	49,7 µg/L	E.18
Dibroomazijnzuur	1,49 ng/kg lg/dag	20%	10,4 ng/L	E.9
Ethyl-tertiair-butylether (ETBE)	1 mg/kg lg/dag	20%	7 mg/L	E.8
Hexa(methoxymethyl)mela mine	1,3 µg/kg lg/dag	20%	10,5 µg/L	E.16
Lamotrigine	0,36 µg/kg lg/dag	20%	2,5 µg/L	E.15
Lithium	0,0011 mg/kg lg/dag	20%	7,7 µg/L	E.4
Naproxen	5,4 µg/kg lg/dag	20%	37,8 µg/L	E.14
N-formyl-4-aminoantipyrine (FAA) (4-formylaminoantipyrine)	1,3 µg/kg lg/dag	20%	10,5 µg/L	E.6
Tetrafosfor	0,02 µg/kg lg/dag	20%	0,14 µg/L	E.11
Tetrahydrofuraan	0,9 mg/kg lg/dag	20%	6,3 mg/L	E.7
Tribroommethaan (=bromoform)	0,13 µg/kg lg/dag	20%	0,91 µg/L	E.5
Trichloorazijnzuur	14,3 ng/kg lg/dag	20%	0,1 µg/L	E.10
Trifenyfosfineoxide	5 µg/kg lg/dag	20%	35 µg/L	E.3
Triisobutylfosfaat (TiBP)	0,05 mg/kg lg/dag	20%	0,35 mg/L (som van tributylfosfaat en triisobutylfosfaat)	E.19
Valsartan	0.57 µg/kg lg/dag	20%	4 µg/L	E.12
Valsartanzuur	0,034 µg/kg lg/dag	20%	0,24 µg/L	E.12
Valsartanzuur	0,034 µg/kg lg/dag	20%	0,24 µg/L	E.12

Bijlage E.1

Chloraat (-ion)

Informatie over de stof

Kenmerken van de stof

In de database van ECHA (echa.europa.eu) is het CAS-nummer 14866-68-3 opgenomen onder de naam “chloraten samengesteld met verpoederd metaal of andere brandstofcomponenten met hoge energie”. Onder deze entry is geen REACH registratie, Classificatie en Labelling (C&L) inventaris of andere procedurele informatie beschikbaar. Andere chloraatverbindingen staan wel in de database van ECHA, waaronder natriumchloraat (CAS nr. 7775-09-9). Voor toxicologische evaluaties van chloraat worden meestal toxiciteitsstudies met natriumchloraat gebruikt. Beoordelingen voor chloraat door erkende instanties als RIVM (2018), EFSA (2015), JECFA (2008) en WHO (2005), zijn over het algemeen dan ook gebaseerd op toxicologische informatie van natriumchloraat.

In de tabellen E.1.1 en E.1.2 staan de kenmerken van chloraten en natriumchloraat samengevat. De stoffeigenschappen zijn overgenomen uit het REACH-registratiedossier, de Classificatie en Labelling (C&L) inventaris en/of zijn afkomstig van PubChem (2022a, b).

Tabel E.1.1 Identiteit en status.

Stofnaam	Chloraten (-ion)	Natriumchloraat
IUPAC-naam	Chlorate	Sodium chlorate
Synoniemen	Chlorate(V)	sodium salt, chloric acid
CAS-nummer	14866-68-3	7775-09-9
Geharmoniseerde classificatie ¹	-	Acute Tox. 4 (H302)
Zelfclassificatie in C&L inventaris ¹	-	Carc. 2 (H351) Eye Irrit. 2 (H319)
REACH / (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof ²	-	-
Molecuulformule	ClO ₃ ⁻	ClHO3.Na / NaClO ₃
Smiles	[O-][Cl](=O)=O	[Na+].[O-][Cl](=O)=O
Structuurformule		

¹ Relevante classificatie voor gezondheidseffecten

² De lijst van pZZS en ZZS wordt twee keer per jaar bijgewerkt. De status van een stof kan veranderd zijn sinds de publicatie van dit advies. De actuele status is te vinden via <https://rvszoeksysteem.rivm.nl/>

Tabel E.1.2 Relevante fysisch-chemische eigenschappen en informatie over gedrag in het milieu.

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	83,45 106,44	ClO ₃ ⁻ NaClO ₃	PubChem, 2022a,b
Oplosbaarheid in water [mg/L]	- 717000	ClO ₃ ⁻ NaClO ₃ (Bij 20 graden celcius)	ECHA, 2022
Dampspanning [Pa]	-	Niet van toepassing anorganisch ion	-
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	-		-
octanol/water partitiecoëfficiënt [log Kow]	-		-

Toepassing van de stof

(Natrium)chloraat is een desinfectiebijproduct dat ontstaat bij het gebruik van chloordioxide, hypochloriet of chloor (chloride) als desinfectant in drinkwater en water voor voedselproductie (EFSA, 2015). Chloraat kan ook voorkomen in voedsel zelf door het gebruik van chloraat in meelverwerking, door het gebruik als bleekmiddel, als additief in papieren of kartonnen voedselverpakkingen, en als ontbladeringsmiddel en fungicide in de landbouw (WHO, 2005).

Toxicologische informatie

Beoordelingen door het RIVM en andere instanties

In de tabel E.1.3 staan de beschikbare humaan-toxicologische evaluaties van deze stof samengevat. Dit zijn evaluaties van erkende (inter)nationale instanties.

Tabel E.1.3 Beschikbare beoordelingen van de stof.

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
RIVM, 2018	Drinkwaterrichtwaarde van 0,07 mg/L gebaseerd op ADI van JECFA (2008)	Zie JECFA (2008), met een allocatiefactor van 20%, waterconsumptie van 2 L/dag en gemiddeld lichaamsgewicht van 70 kg.
EFSA, 2015	TDI van 3 µg/kg lg/dag	Op basis van read-across van een TDI van 0,3 µg/kg lg voor perchloraat, vermenigvuldigd met een factor 10 ter compensatie voor de lagere potentie van chloraat.

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
JECFA, 2008	ADI van 0,01 mg/kg lg/dag	Op basis van laagst afgeleide BMDL ₁₀ -waarde (varieerde van 1,1 tot 1,4 mg/kg lg/dag), voor niet-neoplastische effecten op de schildklier (folliculaire hypertrofie) in mannelijke ratten in een carcinogeniteitsstudie, met een factor 1 voor interspecies variatie, factor 10 voor intraspecies variatie en een factor 10 voor beperkte dataset voor chloraat.
WHO, 2005	Drinkwaterrichtwaarde van 0,7 mg/L gebaseerd op TDI van 30 µg/kg lg/dag (met een allocatiefactor van 80%, waterinname van 2 L/dag en gemiddeld lichaamsgewicht van 60 kg).	Op basis van een NOAEL van 30 mg/kg lg/dag gebaseerd op collageendepletie in de schildklier in een 90-dagen rattenstudie en een onzekerheidsfactor van 1000 (10 voor inter- en intraspecies variatie, en 10 voor de korte duur van de studie).

Relevante toxicologische informatie

Toxicokinetiek

Chloraat wordt eenvoudig geabsorbeerd na orale opname en verspreid in weefsels van ratten. Excretie van chloraat vindt voornamelijk plaats via urine in de vorm van chloor (chloride), en in mindere mate in de vorm van chloriet en chloraat (WHO, 2005). Vergiftigingsdata laten zien dat chloraat biologisch beschikbaar is in mensen na orale inname en wordt geëlimineerd via urine (EFSA, 2015).

Kritisch effect van chloraat

Het primaire toxicologische effect van chloraat is gericht op de schildklier en het hematologisch systeem. Chloraat heeft een remmende werking op jodiumopname vanuit het bloed naar de schildklier, en daarmee een effect op schildklierhormoonlevels (afname in T3 en T4, toename in TSH) (EFSA, 2015). Deze remming van jodiumopname in de schildklier wordt door het EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM Panel) gezien als het kritisch effect van chloraat. Een langdurige blootstelling kan leiden tot hypothyreoïdie en vervolgens tot struma en multinodulair struma. Vooral populaties met milde tot gemiddelde tekorten aan jodium (e.g. foetus, neonat, individuen met lage jodiumconsumptie) zijn hiervoor gevoelig (EFSA, 2015).

Humane gegevens na chloraatblootstelling

In een studie met 10 mannelijke vrijwilligers kregen deze 12 weken lang 0,5 L water per dag te drinken met daarin opgelost 5 mg/L natriumchloraat (36 µg/kg lg/dag), gevolgd door een observatieperiode

van 8 weken. Volgens de onderzoekers ondervonden de vrijwilligers geen significante fysiologische gevolgen van de blootstelling en vielen de verschillen in gemiddelde waarden van serum ureum stikstof en corpusculaire hemoglobine binnen de normale range voor elke parameter. De NOAEL was 36 µg/kg lg/dag (EFSA, 2015; WHO, 2005; Lubbers et al., 1981).

In een onderzoek van Greer et al. (2002) werd onderzocht wat de dosisrespons is voor remming van jodiumopname door de schildklier als gevolg van blootstelling aan perchloraat. Vrijwilligers (37 mannen en vrouwen) werden 14 dagen lang via drinkwater blootgesteld aan 0,007, 0,02, 0,1 of 0,5 mg/kg lg/dag perchloraat. Er werden metingen gedaan van jodiumopname in de schildklier 8 en 24 uur voorafgaand aan de blootstelling, op blootstellingsdag 2 en 14, en op de eerste dag na blootstelling (dag 15). Op basis van de dosisrespons voor remming van de 8- en 24-uurs jodiumopname op blootstellingsdag 14, werd een true no-effect (NEL) geschat van respectievelijk 5,2 en 6,4 µg/kg/dag (Greer et al., 2002).

Subchronische blootstelling

In een 90-dagen drinkwaterstudie uit 1995 werden mannelijke en vrouwelijke ratten blootgesteld aan 3, 12 of 48 mM natriumchloraat (McCauley, 1995 zoals beschreven in WHO, 2005). Op basis van de gemeten waterconsumptie kwam dit overeen met 30, 100 of 510 mg chloraat/kg lg/dag voor mannelijke ratten en met 42, 164 of 800 mg chloraat/kg lg/dag voor vrouwelijke ratten. Het kritisch effect was collageendepletie in de schildklier, waarvoor de auteurs en de WHO een NOAEL van 0,36 mM chloraat/kg lg/dag (overeenkomend met 30 mg/kg lg/dag) vaststelden in mannelijke ratten en van 0,50 mM chloraat/kg lg/dag (overeenkomend met 42 mg/kg lg/dag) in vrouwelijke ratten (WHO, 2005).

Reproductietoxiciteit

Chloraat heeft geen effecten op reproductie of ontwikkeling in ratten en konijnen (EFSA, 2015).

Carcinogeniteitsstudie met natriumchloraat

In een 2-jarige carcinogeniteitsstudie werden 50 mannelijke en 50 vrouwelijke muizen blootgesteld aan 0, 500, 1000 of 2000 mg/L natriumchloraat via drinkwater (0, 40, 80, 160 mg/kg lg/dag en 0, 30, 60, 120 mg/kg lg/dag voor mannetjes en vrouwtjes respectievelijk). Folliculaire cell hypertrofie was significant toegenomen in de schildklier bij hoog gedoseerde vrouwtjes (waargenomen in 3/48, 2/50, 5/49, 14/50 muizen bij blootstelling aan respectievelijk 0, 500, 1000 en 2000 mg/L natriumchloraat). Voor alle doseringen bij de vrouwtjes was er een significante toename in beenmerg hyperplasie (14/50, 28/50, 29/50, 31/50 voor respectievelijk 0, 500, 1000 en 2000 mg/L). Er was geen carcinogene activiteit in mannelijke muizen bij de geteste concentraties (NTP, 2005).

In dezelfde 2-jarige studie werden ook 50 mannelijke en 50 vrouwelijke ratten blootgesteld aan 0, 125, 1000 en 2000 mg/L natriumchloraat via drinkwater (0, 5, 25, 75 mg/kg lg/dag en 0, 5, 45 en 95 mg/kg lg/dag voor mannetjes en vrouwtjes respectievelijk). Er werden niet-

neoplastische laesies waargenomen in de schildklier (folliculaire cel hyperstrofie) bij mannetjes (4/47, 13/44, 33/43, 40/47) en vrouwtjes (3/47, 7/47, 27/4, 42/46), in de milt (hematopoetische cel proliferatie) in mannetjes (2/48, 6/49, 4/49, 11/50) en in beenmerg (hyperplasie) bij mannetjes (28/48, 35/48, 41/50, 40/49) (NTP, 2005).

In hetzelfde onderzoek werd een lichte toename beschreven van het aantal voorkomende adenomen of carcinomen in de eilandjes van Langerhans in de pancreas (alleen vrouwelijke muizen: 0/46, 2/47, 2/49, 4/49) en in schildklier neoplasie (in mannelijke ratten: 1/47, 0/44, 0/43, 6/47 en vrouwelijke ratten: 1/47, 0/47, 1/43, 4/46) na blootstelling aan natriumchloraat (NTP, 2005). Volgens de NTP is er 'some evidence' voor carcinogene activiteit in mannelijke en vrouwelijke ratten, en 'equivocal evidence' bewijs in vrouwelijke muizen (NTP, 2005). Het EFSA CONTAM Panel concludeerde dat de geobserveerde schildkliertumoren in de *in vivo* studies niet relevant zijn voor mensen, en dat deze zijn ontstaan via een niet-genotoxisch werkingsmechanisme (EFSA, 2015). EFSA stelde voor de 2-jaar muizenstudie een LOAEL vast van 30 mg natriumchloraat/kg lg/dag (overeenkomend met 23 mg chloraat/kg lg/dag, op basis van een afname in lichaamsgewichtstoename en de toegenomen incidentie van pancreasadenomen bij vrouwtjes. Voor de 2-jaar rattenstudie bedroeg de LOAEL 5 mg natriumchloraat/kg lg/dag (overeenkomend met 4 mg chloraat/kg lg/dag), op basis van de verhoogde incidentie van folliculaire celhypertrofie bij mannetjes (EFSA, 2015).

Eerdere afleidingen

Voor het afleiden van een drinkwaterrichtwaarde heeft de WHO in 2005 gebruik gemaakt van een NOAEL (30 mg/kg lg/dag) op basis van de 90-dagen drinkwaterstudie met ratten uit 1995 van McCauley. De WHO paste een onzekerheidsfactor van 1000 toe op deze NOAEL: een factor 10x10 voor inter- en intraspecies variatie, en een factor 10 voor de korte duur van de studie. Dit leidde tot een TDI van 30 µg/kg lg/dag en een voorlopige drinkwaterrichtwaarde voor chloraat van 0,7 mg/L op basis van een allocatie aan drinkwater van 80%, een waterinname van 2 L/dag en een gemiddeld lichaamsgewicht van 60 kg (WHO, 2005). Deze drinkwaterrichtwaarde is in 2016 door de WHO behouden, ondanks dat er na de WHO-evaluatie uit 2005 een 2-jaar carcinogeniteitsstudie van de NTP beschikbaar was gekomen op basis waarvan de JECFA in 2008 een lagere ADI had vastgesteld (zie hieronder), en die tot een lagere drinkwaterrichtwaarde zou leiden, namelijk 0,3 mg/L (WHO, 2016).

De 2-jaar carcinogeniteitsstudie van de NTP (2005) leverde alleen LOAELs op (zie boven), geen NOAELs. Daarom heeft JECFA (2008) een *benchmark dose* (BMD) aanpak toegepast. De BMDL₁₀-waardes varieerden van 1,1 tot 4,4 mg chloraat/kg lg/dag. JECFA gebruikte een onzekerheidsfactor 100 voor intraspecies variatie (10) en beperkingen in de database van chloraat (10). Vanwege een veel grotere gevoeligheid van ratten voor schildkliereffecten dan mensen, gebruikte JECFA geen onzekerheidsfactor voor interspecies verschillen. Dit leidde tot een ADI van 0,01 mg/kg lg/dag (JECFA, 2008).

Er zijn geen epidemiologische of chronische blootstellingsstudies met chloraat in mensen (EFSA, 2015). Mensen zijn minder gevoelig dan

ratten voor stoffen met een effect op de schildklierhormoonhomeostase. Door gebrek aan humane studies naar dit effect met chloraat heeft het EFSA CONTAM Panel haar TDI gebaseerd op een read-across van de TDI van perchloraat, waarvoor dit effect wel is onderzocht in mensen. Het werkingsmechanisme van chloraat en perchloraat is vergelijkbaar (EFSA, 2015).

Op de perchloraatstudie met vrijwilligers (Greer et al., 2002) baseerde het CONTAM Panel een TDI van 0,3 µg/kg lg/dag voor perchloraat op basis van een BMDL₀₅ van 0,0012 mg/kg lg/dag voor remming van schildklierjodiumopname. Ze pasten een onzekerheidsfactor toe van 4 voor intraspecies variatie (EFSA, 2014). Voor de read-across naar chloraat paste het CONTAM Panel een vermenigvuldigingsfactor toe van 10 op de TDI van perchloraat, om te corrigeren voor het feit dat chloraat 10x minder potent is dan perchloraat wanneer de NOAELs en LOAELs voor schildklier folliculaire cel hypertrofie in ratten worden vergeleken. Met toepassing van deze factor, komt de TDI van perchloraat van 0,3 µg/kg lg/dag neer op een TDI voor chloraat van 3 µg/kg lg/dag (EFSA, 2015).

Evaluatie

Het RIVM heeft in 2018 een indicatieve drinkwaterrichtwaarde van 0,07 mg/L afgeleid voor chloraat. Deze was gebaseerd op de door JECFA (2008) afgeleide ADI van 0,01 mg/kg lg/dag, 20% allocatie aan drinkwater en een drinkwaterconsumptie van 2 L/dag door een persoon van 70 kg (RIVM, 2018).

In het RIVM 2018 rapport wordt de door EFSA in 2015 vastgestelde TDI van 3 µg/kg lg/dag voor chloraat niet genoemd. Deze was recenter vastgesteld dan de ADI van JECFA en is afgeleid op basis van humane gegevens met perchloraat in plaats van proefdiergegevens met chloraat. EFSA heeft dit gedaan omdat ze de remming van jodiumopname door chloraat als meest kritische effect beschouwen. Bij langdurige blootstelling aan chloraat kan de continue verlaging van de schildklierhormoonspiegels leiden tot een verhoogde afgifte van TSH om de schildklier te stimuleren en kunnen symptomen van hypothyreoïdie ontstaan. Deze situatie kan vervolgens leiden tot groei van de schildklier (struma en multinodulair struma). Voor chloraat zijn geen langdurende studies beschikbaar in mensen die het effect van chloraat op de jodiumopname bestuderen. Daarom heeft EFSA gebruik gemaakt van de data van perchloraat. Deze TDI kan als conservatief beschouwd worden omdat de basis ervoor een BMDL₀₅ is en de gekozen *benchmark response* (BMR) van 5% in dit geval aan de lage kant is, aangezien deze lage BMR bescherming biedt tegen een effect wat niet zal optreden in populaties met voldoende jodiuminname (De Wit, 2023).

In lijn met de recente afleiding van de zwemwatersnorm voor chloraat wordt voor de afleiding van een i-drinkwaterrichtwaarde voor chloraat de meest recente gezondheidkundige grenswaarde van 3 µg/kg lg/dag genomen als i-TDI, met ook hier de kanttekening dat deze beschouwd wordt als conservatief en beschermend is gedurende het hele leven van de meest gevoelige populaties, namelijk populaties met milde tot gemiddelde tekorten aan jodium (e.g. foetus, neonat, individuen met lage jodiumconsumptie).

Afleiding indicatieve drinkwaterrichtwaarde

De indicatieve drinkwaterrichtwaarde wordt afgeleid op basis van de i-TDI van 3 µg/kg lichaamsgewicht per dag voor een persoon van 70 kg die dagelijks 2 L water drinkt. Drinkwater mag voor 20% bijdragen aan de toelaatbare inname.

$$\text{i-drinkwaterrichtwaarde} = \frac{3 \times 70 \times 0,2}{2} = 21 \text{ µg/L}$$

Conclusies

In tabel E.1.4 wordt per stof de afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde weergegeven.

Tabel E.1.4 Afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor chloraat (-ion).

Stof (Cas nr.)	indicatieve drinkwaterrichtwaarde
Chloraat (-ion) (CAS nr 14866-68-3)	21 µg/L

Referenties

- De Poorter LRM, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE. 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2015-0057.
- De Wit L. 2023. Advieswaarde voor de zwemwaternorm voor chloraat. Addendum d.d. 27-09-2023 bij RIVM rapport 2014-0121 Normen en methoden voor kwaliteitsparameters in het te wijzigen Besluit hygiëne en veiligheid badinrichtingen en zwemgelegenheden. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2014-0121.
- ECHA. 2022. Registratiedossier sodium chlorate. Beschikbaar via <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/14688/4/7> Geraadpleegd op 26-01-2022.
- EFSA. 2015. Risks for public health related to the presence of chlorate in food. EFSA Journal 2015, 13(6): 4135. Beschikbaar via <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4135>.
- EFSA. 2014. Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of perchlorate in food, in particular fruits and vegetables. EFSA Journal 2014; 12(10): 3869. Beschikbaar via <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2014.3869>.
- Greer, M. A., Goodman, G., Pleus, R. C., & Greer, S. E. (2002). Health effects assessment for environmental perchlorate contamination: the dose response for inhibition of thyroidal radioiodine uptake in humans. Environmental health perspectives, 110(9), 927-937.
- JECFA. 2008. Acidified sodium chlorite - Safety evaluation of certain food additives and contaminants - Prepared by the Sixty-eighth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series nr. 59. Beschikbaar via
- Lubbers JR, Chauhan S, & Bianchine JR. 1981. Controlled clinical evaluations of chlorine dioxide, chlorite and chlorate in man. Fundamental and applied Toxicology, 1(4), 334-338.
- McCauley PT, Robinson M, Daniel FB, & Olson GR. (1995). The effects of subchronic chlorate exposure in Sprague-Dawley rats. Drug and Chemical Toxicology, 18(2-3), 185-199.

- NTP (National Toxicology Program). 2005. TR-517: Toxicology and carcinogenesis studies of sodium chlorate (CAS No. 7775-09-9) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies). Research Triangle Park, MD, USA, United States Department of Health and Human Services, National Institutes of Health. Beschikbaar via https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr517.pdf Geraadpleegd op 31-01-2022.
- PubChem. 2022a. Chlorate ion. Beschikbaar via <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Chlorate-ion#section=Chemical-and-Physical-Properties> Geraadpleegd op 26-01-2022.
- PubChem. 2022b. Sodium Chlorate. Beschikbaar via <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sodium-chlorate#section=Chemical-and-Physical-Properties> Geraadpleegd op 26-01-2022.
- RIVM. 2018. RIVM-VPZ advies 14545A00. Drinkwaterrichtwaarde chloraat en TIBP. [rapport niet publiek beschikbaar].
- Van der Aa NGFM, Van Leerdam RC, Van de Ven BM, Janssen PJCM, Smit CE, Versteegh JFM. 2017. Evaluatie signaleringsparameter nieuwe stoffen drinkwaterbeleid. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2017-0091.
- WHO. 2005. Chlorite and Chlorate in Drinking-water Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. Beschikbaar via http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/chlorateandchlorite0505.pdf Geraadpleegd op 26-01-2022.

Bijlage E.2

Broomazijnzuur

Informatie over de stof

Kenmerken van de stof

In de tabellen E.2.1 en E.2.2 staan de kenmerken van de stof samengevat. De stofeigenschappen zijn overgenomen uit het REACH registratiedossier en uit de Classificatie en Labelling (C&L) inventaris.

Tabel E.2.1 Identiteit en status.

Stofnaam	broomazijnzuur
IUPAC-naam	2-bromoacetic acid
Synoniemen	bromoacetic acid, acetylbromide, 2-bromoethanoic acid, bromoacetate, monobromoacetic acid
CAS-nummer	79-08-3
Geharmoniseerde classificatie ¹	Acute Tox. 3 (H301), Acute Tox. 3 (H311), Skin Corr. 1A (H314), Skin Sens. 1 (H317), Acute Tox. 3 (H331)
Zelfclassificatie in C&L inventaris ¹	-
REACH / (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof ²	-
Molecuulformule	C ₂ H ₃ BrO ₂
Smiles	OC(=O)CBr
Structuurformule	

¹ Relevante classificatie voor gezondheidseffecten

² De lijst van pZZS en ZZS wordt twee keer per jaar bijgewerkt. De status van een stof kan veranderd zijn sinds de publicatie van dit advies. De actuele status is te vinden via <https://rvszoeksysteem.rivm.nl/>

Tabel E.2.2 Relevante fysisch-chemische eigenschappen en informatie over gedrag in het milieu.

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	138,95		PubChem, 2022
Oplosbaarheid in water [mg/L]	1000	Bij 20 °C	ECHA, 2022
Dampspanning [Pa]	13,5	Bij 20 °C	ECHA, 2022
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	6,6 x 10 ⁻⁴		PubChem, 2022
octanol/water partitiecoëfficiënt [log Kow]	-2,3	Bij 22 °C	ECHA, 2022

Toepassing van de stof

Broomazijnzuur werd gebruikt in commerciële boekdrukkerijen, bij de productie van kunststoffen en in ziekenhuizen. Op dit moment is broomazijnzuur toegestaan als actieve stof binnen de Biocidal Products Regulation (BPR). Daarnaast worden gebromeerde azijnzuren gevormd tijdens de desinfectie van water dat bromide-ionen en organisch materiaal bevat (WHO, 2004).

Toxicologische informatie

Beoordelingen door het RIVM en andere instanties

In tabel E.2.3 staan de beschikbare humaan-toxicologische evaluaties door erkende (inter)nationale instanties van deze stof samengevat.

Tabel E.2.3 Beschikbare beoordelingen van de stof.

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
WHO, 2004	geen	Evaluatie gedaan van de beschikbare informatie maar geconcludeerd dat voor broomazijnzuur de gegevens ontoereikend waren voor het afleiden van een TDI.
US-EPA, 2005	Drinking water equivalent -	Voor broomazijnzuur kan deze niet afgeleid worden vanwege te weinig geschikte (chronische) data.

Relevante toxicologische informatie

Broomazijnzuur heeft t.a.v. gezondheidseffecten een geharmoniseerde classificatie als „Giftig bij inslikken“ (Acute Tox. 3), „Giftig bij contact met de huid“ (Acute Tox. 3), „Veroorzaakt ernstige brandwonden en oogletsel“ (Skin Corr. 1A), „Kan een allergische huidreactie veroorzaken“ (Skin Sens 1) en „Giftig bij inademing“ (Acute Tox. 3). Broomazijnzuur is niet aangemerkt als (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof (ZZS).

Toxicokinetiek

Er zijn weinig studies gedaan naar de absorptie, distributie, metabolisme en uitscheiding van broomazijnzuur. Bij orale toediening van broomazijnzuur wordt uitgegaan van 100% absorptie. Er is geen specifiek onderzoek naar metabolisme en distributie uitgevoerd, maar uit literatuurgegevens blijkt dat de eliminatie van broomazijnzuur na orale toediening zeer snel verloopt (ECHA, 2022).

Orale studies met herhaalde blootstelling

In een dose-range finding studie (28 dagen, doses 10, 60 of 360 ppm, overeenkomend met ongeveer 1, 7 of 30 mg/kg lg/dag) in ratten werd voor blootstelling via drinkwater geen toxiciteit waargenomen voor de lage en de middengroep. Daarom wordt geconcludeerd dat het niveau zonder toxisch effect van broomazijnzuur 60 ppm was, wat leidde tot een nominale inname van ongeveer 7 mg/kg lg/dag. In de daarop

volgende sub-chronische studie waarin Wistar ratten (10/sekse/groep) gedurende 13 weken via drinkwater zijn blootgesteld aan 0, 48, 120 of 300 mg broomazijnzuur/kg drinkwater werd in de hoogste dosisgroep (equivalent aan ± 20 mg/kg lg/dag) een afname in water- en voerinnname en lichaamsgewicht geobserveerd in zowel mannetjes als vrouwtjes. Er werden geen toxicologisch significante veranderingen waargenomen in de lage- en middendosisgroepen voor zowel mannetjes als vrouwtjes. Andere veranderingen bij de hoogste dosis, zoals toegenomen relatieve hersengewicht, afgenomen absolute levergewicht en mogelijk afgenomen plasmaniveaus van totaal eiwit, cholesterol en fosfolipide, zijn volgens de registrant mogelijk een secundair effect van de verminderde drinkwaterconsumptie. De middelste dosis van 120 mg broomazijnzuur/kg drinkwater wordt beschouwd als NOAEL, overeenkomend met 10,2 mg/kg lg/dag voor mannetjes en 14,1 mg/kg lg/dag voor vrouwtjes (ECHA, 2022).

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Voor broomazijnzuur werden geen nadelige effecten op de voortplanting waargenomen in een spermatotoxiciteitsonderzoek waarbij mannelijke Sprague-Dawley-ratten (acht per dosis) via maagsonde een eenmalige dosis kregen van 0 of 100 mg/kg lg. Bestudeerde parameters waren het gewicht van de voortplantingsorganen, het aantal zaadcellen, de morfologie en beweeglijkheid van de zaadcellen en histopathologisch onderzoek van de zaadbuisjes. In een soortgelijk onderzoek, maar met herhaalde blootstelling, kregen mannelijke ratten (acht per dosis) gedurende 14 dagen via een maagsonde 0 of 25 mg/kg lg/dag toegediend. Ook in deze studie werden geen nadelige effecten gerapporteerd (IPCS, 2000).

In een twee-generatie studie uitgevoerd volgens OECD TG 416 kregen mannelijke en vrouwelijke Wistar ratten via drinkwater broomazijnzuur toegediend in nominale concentraties van 0, 40, 120 en 360 mg/kg. De gemiddelde innameniveaus (beide generaties) in deze periode waren respectievelijk 4, 10 en 25 mg/kg lichaamsgewicht/dag bij mannetjes, en 5, 14 en 27 mg/kg lichaamsgewicht/dag bij vrouwtjes. In afwezigheid van effecten op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid was de NOAEL voor reproductietoxiciteit ≥ 25 -27 mg/kg lg/dag. De NOAEL voor maternale toxiciteit is bepaald op basis van vermindering van voedsel- en drinkwaterinnname, vermindering van het lichaamsgewicht en lichte tekenen van irritatie op het hoogste dosisniveau. De NOAEL was 10 mg/kg lichaamsgewicht voor mannetjes en 14 mg/kg lichaamsgewicht voor vrouwtjes. (ECHA, 2022).

Voor een ontwikkelingstoxiciteitstudie volgens OECD TG 414 werd broomazijnzuur via drinkwater toegediend aan vrouwelijke Wistar ratten (24 per dosis) in concentraties van 0, 40, 120 en 360 mg/kg water op dag 6-15 van de dracht. Deze concentraties kwamen overeen met een gemiddeld innameniveau van 0, 4,7, 11,6 en 21,9 mg/kg lg/dag. Broomazijnzuur is niet embryo/foetotoxisch bij de hoogste dosis en veroorzaakt geen teratogene effecten. De NOAEL voor prenatale ontwikkeling is $\geq 21,9$ mg/kg lg/dag. Het lichaamsgewicht van de moeders was statistisch significant lager in de hooggedoseerde groep. De voedselinname en waterinnname vertoonden een statistisch significante daling in de hoge- en de middelhoge-doseringsgroep

gedurende de toedieningsperiode. Gezien deze effecten bij drachtige ratten is de NOAEL voor maternale toxiciteit bepaald op 40 mg broomazijnzuur per kg water, wat overeenkomt met 4,7 mg/kg lg/dag. (ECHA, 2022).

Mutageniteit en carcinogeniteit

Broomazijnzuur was mutageen in *Salmonella typhimurium*. Broomazijnzuur was positief met microsomale activering en negatief zonder microsomale activering in een Ames-test met *S. typhimurium* stam TA100. Broomazijnzuur veroorzaakte DNA-strengbreuken in L-1210 leukemiecellen in muizen maar induceerde geen DNA-herstel in de SOS chromotest (WHO, 2004). Uit additionele studies in het registratiedossier komt naar voren dat broomazijnzuur negatief is in een *in vitro* HPRT test met Chinese hamster ovarium cellen, positief in een *in vitro* chromosoom aberratie (CA) test met dezelfde cellen, maar negatief in een *in vivo* CA test in beenmerg van ratten (ECHA, 2022). Ook NTP rapporteert niet-eenduidige resultaten in *in vitro* studies met broomazijnzuur, maar een negatieve *in vivo* micronucleus test (NTP, 2018). Samenvattend zijn de resultaten uit *in vitro* mutageniteitstesten niet eenduidig, maar kan op basis van de negatieve *in vivo* testen geconcludeerd worden dat broomazijnzuur niet genotoxisch is.

Voor broomazijnzuur zijn geen carcinogeniteitstudies beschikbaar. NTP concludeerde met betrekking tot de groep van 13 haloazijnzuren dat er niet voldoende data zijn om ze als groep of subgroep te beschouwen. De beschikbare resultaten zijn te divers, en laten geen duidelijke trend in carcinogene potentie zien en het mechanisme van de mogelijke carcinogeniteit omvat waarschijnlijk meerdere biochemische routes (NTP, 2018).

Evaluatie

Het RIVM heeft nog niet eerder een i-drinkwaterrichtwaarde afgeleid voor broomazijnzuur. Wel is de stof in 2004 geëvalueerd door de WHO en in 2005 door US-EPA. Omdat broomazijnzuur ten tijde van die evaluaties niet was getest in subchronische of chronische toxiciteitsstudies, werden de beschikbare gegevens ontoereikend geacht om een TDI vast te stellen. Andere ontbrekende gegevens voor broomazijnzuur waren onder meer een multigeneratiestudie voor reproductietoxiciteit, studie naar ontwikkelingstoxiciteit en carcinogeniteitsonderzoek. Volgens het REACH registratiedossier zijn inmiddels een 28- en 90-dagen studie met broomazijnzuur beschikbaar, evenals een 2-generatie studie en een ontwikkelingstoxiciteitstudie, allen met ratten. Een studie naar chronische toxiciteit/carcinogeniteit ontbreekt voorsnog. Broomazijnzuur was negatief in de beschikbare *in vivo* mutageniteitstudies.

Uit de toxicologische informatie komt naar voren dat broomazijnzuur bij concentraties die geassocieerd worden met systemische toxiciteit niet toxisch is voor reproductie of ontwikkeling. De laagste gerapporteerde NOAEL gebaseerd op een afname van voedsel- en drinkwaterinname en een verminderd lichaamsgewicht is afkomstig uit de ontwikkelingsstudie (4,7 mg/kg lg/dag).

Voor het vaststellen van een indicatieve Toelaatbare Dagelijkse Inname (i-TDI) kan er gerekend worden met de NOAEL uit de ontwikkelingsstudie. Hierop wordt een AF van 100 toegepast voor inter- en intraspecies extrapolatie en een AF van 2 voor extrapolatie van semichronische naar chronische studie. Dit resulteert in een i-TDI van 23,5 µg/kg lg/dag.

Afleiding indicatieve drinkwaterrichtwaarde

De indicatieve drinkwaterrichtwaarde wordt afgeleid op basis van de i-TDI van 23,5 µg/kg lichaamsgewicht per dag voor een persoon van 70 kg die dagelijks 2 L water drinkt. Drinkwater mag voor 20% bijdragen aan toelaatbare inname:

$$\text{i-drinkwaterrichtwaarde} = \frac{23,5 \times 70 \times 0,2}{2} = 164,5 \text{ µg/L}$$

Conclusies

In tabel E.2.4 wordt per stof de afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde weergegeven.

Tabel E.2.4 Afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor broomazijnzuur.

Stof (Cas nr.)	indicatieve drinkwaterrichtwaarde
broomazijnzuur (79-08-3)	164,5 µg/L

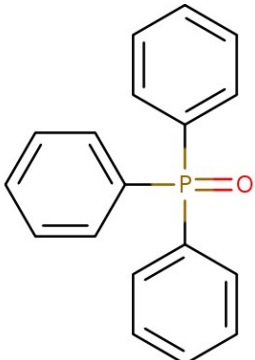
Referenties

- De Poorter LRM, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE. 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2015-0057.
- ECHA. 2022. REACH registratiedossier bromoacetic acid. Europees Chemicaliën Agentschap (ECHA). Beschikbaar via <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/13566>, geraadpleegd 11-03-2022
- IPCS. 2000. Disinfectants and disinfectant by-products. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 216).
- National Toxicology Program (NTP). 2018. Report on Carcinogens Monograph on Haloacetic Acids Found as Water Disinfection By-Products. RoC Monograph. 12 March 2018. US Department of Health and Human Services, NTP, Research Triangle Park, NC.
- Pubchem. 2022. Bromoacetic acid. Geraadpleegd op 08-03-2022. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6227>
- United States Environmental Protection Agency (US-EPA). 2005. Drinking Water Criteria Document Brominated Acetic Acids. EPA-822-R-05-007. Office of Science and Technology, Washington, D.C.
- Van der Aa NGFM, Van Leerdam RC, Van de Ven BM, Janssen PJCM, Smit CE, Versteegh JFM. 2017. Evaluatie signaleringsparameter nieuwe stoffen drinkwaterbeleid. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2017-0091.
- WHO. 2004. Brominated Acetic Acids in Drinking-water. WHO/SDE/WSH/03.04/79. Geneva, Switzerland: World Health Organization.

Bijlage E.3**Trifenyلفosfineoxide***Informatie over de stof***Kenmerken van de stof**

In de tabellen E.3.1 en E.3.2 staan de kenmerken van de stof samengevat. De stofeigenschappen zijn overgenomen uit het REACH registratiedossier en uit de Classificatie en Labelling (C&L) inventaris.

Tabel E.3.1 Identiteit en status.

Stofnaam	Trifenyلفosfineoxide
IUPAC-naam	(diphenylphosphoroso)benzene
Synoniemen	diphenylphosphorylbenzene, TPPO, triphenylphosphine oxide
CAS-nummer	791-28-6
Geharmoniseerde classificatie ¹	-
Zelfclassificatie in C&L inventaris ¹	Acute Tox. 4 (H302), Skin Irrit. 2 (H315), Eye Irrit. 2 (H319), STOT SE 3, lungs (H335), Acute Tox. 4 (H312), Acute Tox 4 (H303)
REACH / (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof ²	Trifenyلفosfineoxide is niet aangemerkt als (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof.
Molecuulformule	C ₁₈ H ₁₅ OP
Smiles	<chem>O=P(C1=CC=CC=C1)(C1=CC=CC=C1)C1=CC=CC=C1</chem>
Structuurformule	

¹ Relevante classificatie voor gezondheidseffecten

² De lijst van pZZS en ZZS wordt twee keer per jaar bijgewerkt. De status van een stof kan veranderd zijn sinds de publicatie van dit advies. De actuele status is te vinden via <https://rvszoeksysteem.rivm.nl/>

Tabel E.3.2 Relevante fysisch-chemische eigenschappen en informatie over gedrag in het milieu.

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	278,3		PubChem 2023
Oplosbaarheid in water [mg/L]	369	bij 20 °C	ECHA 2022
Dampspanning [Pa]	0	bij 25 °C	ECHA 2022

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]			
octanol/water partitiecoëfficiënt [log Kow]	2,8		ECHA 2022

Toepassing van de stof

Trifenyfosfineoxide is een bijproduct dat ontstaat bij reacties met trifenyfosfide. Het wordt ook gevormd wanneer trifenyfosfinedichloride wordt gebruikt om alcoholen om te zetten in alkylchloriden (RIVM, 2012).

Toxicologische informatie

Beoordelingen door het RIVM en andere instanties

In de tabel E.3.3 staan de beschikbare humaan-toxicologische evaluaties van deze stof samengevat. Dit zijn evaluaties van erkende (inter)nationale instanties.

Tabel E.3.3 Beschikbare beoordelingen van de stof.

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
RIVM (2012), o.b.v. Schriks et al. (2010)	Orale grenswaarde (voorlopige TDI): 0,008 mg/kg lg/dag	RIVM neemt orale grenswaarde over van Schriks et al. (2010), die waarde heeft afgeleid op basis van een NOAEL van 8 mg/kg lg/dag voor overmatige speekselvorming, braken, diarree en histopathologische/hematologische parameters in een 3-maanden honden studie. Vervolgens hebben Schriks et al. een onzekerheidsfactor van 1000 toegepast (100 voor intra- en interspecies variatie en 10 voor extrapolatie naar chronische blootstelling).
US EPA (2007)	Orale grenswaarde (RfD): 0,02 mg/kg lg/dag (lage betrouwbaarheid)	Afgeleid op basis van LOAEL van 50 mg/kg lg/dag voor neurologische effecten in de hond in een 21-dagen studie. Voor het bepalen van de RfD heeft EPA een onzekerheidsfactor van 3000 toegepast (3 voor het gebruik van een LOAEL in plaats van een NOAEL, 100 voor intra- en interspecies variaties, 3 voor het ontbreken van reproductie- en ontwikkelingsstudies en 3 voor het ontbreken van supporting studies).

Relevante toxicologische informatie

Trifenyfosfineoxide heeft geen geharmoniseerde classificatie en is niet aangemerkt als (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof (ZZS).

Toxicokinetiek

Geen informatie beschikbaar.

Orale studies met herhaalde blootstelling

In een semi-chronische studie zijn honden gedurende 3 maanden via het voer blootgesteld aan 0, 20, 200, 2000 of 10000 ppm trifenyfosfineoxide (overeenkomend met 0, 0,5, 5, 50 of 250 mg/kg lg/dag, gebruikmakend van een standaard conversiefactor van 40 voor honden). Hieruit is een NOAEL van 5 mg/kg lg/dag bepaald op basis van speekselvorming, braken, diarree, histopathologische (leverbeschadiging en skeletspieratrofie) en hematologische en klinisch-chemische (verhoging van ALS, AST en alkaline fosfatase activiteit, verlaging van hemoglobine en hematocriet) parameters (ECHA, 2022). Opgemerkt wordt dat dit dezelfde studie betreft als die waarvoor Schriks et al. (2010) een NOAEL van 8 mg/kg lg/dag hebben bepaald, maar waarbij niet duidelijk is hoe de conversie van ppm in voer naar mg/kg lg/dag tot stand is gekomen.

In het registratiedossier staat ook een orale 90-dagen studie in de rat beschreven, lijkend op OECD Guideline 408. De ratten werden via het voer blootgesteld aan 0, 20, 100, 500, of 2500 ppm trifenyfosfineoxide (overeenkomend met 0, 2, 10, 50 of 250 mg/kg lg/dag, gebruikmakend van een standaard conversiefactor van 10 voor ratten). Hieruit wordt een NOAEL vastgesteld van 10 mg/kg lg/dag op basis van verlaging van alkaline fosfatase activiteit, veranderingen in orgaangewicht (lever, nieren en bijnieren) en vacuolaire degeneratie van levercellen (ECHA, 2022).

In 2007 heeft US EPA een voorlopige evaluatie van de toxiciteit van trifenyfosfineoxide gepubliceerd (US EPA, 2007). Deze evaluatie put informatie uit een aantal ongepubliceerde studierapporten welke gekarakteriseerd worden door een laag aantal proefdieren, korte blootstellingsduur en een beperkt aantal doseringen. De informatie hieronder heeft dus een lage betrouwbaarheid.

In een neurotoxiciteitsstudie zijn honden (3/seks/groep) oraal via maagsonde blootgesteld aan 0 of 50 mg/kg lg/dag trifenyfosfineoxide gedurende 21 dagen, gevolgd door een observatieperiode van 4 weken. Vijf van de zes honden die trifenyfosfineoxide kregen toegediend (2 reuen en 3 teven) vertoonden hevige stuiptrekkingen, beven, ongecoördineerde lichaamsbewegingen, 'peddel- en zwembewegingen', overmatige speekselvorming, vocalisatie en kortademigheid na de eerste dosis. De symptomen traden ongeveer 1-2 uur na toediening op en verdwenen binnen 4 uur na toediening. Er waren geen aanwijzingen voor cholinesterase inhibitie in het plasma of hersenweefsel. Op basis van de klinische symptomen stelde EPA 50 mg/kg lg/d vast als LOAEL.

In de EPA evaluatie wordt tevens gesteld dat trifenyfosfineoxide een immunomodulerende stof is welke negatieve effecten heeft op de cellen

van het aangeboren immuunsysteem, maar niet actief is tegen de adaptieve immuunfuncties van de T- en B-lymfocyten.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Geen informatie beschikbaar.

Mutageniteit en carcinogeniteit

Voor trifenyfosfineoxide is een bacteriële reverse mutation assay lijkend op OECD Guideline 471 uitgevoerd. *Salmonella typhimurium* stammen TA 1537, TA 98 en TA 100 werden blootgesteld aan concentraties van 4 - 2500 µg/plaat. Trifenyfosfineoxide was met en zonder metabole activatie niet mutageen (ECHA, 2022).

Evaluatie

Het RIVM heeft in 2012 een limietwaarde voor drinkwaarde afgeleid voor trifenyfosfineoxide, op basis van de door Schriks et al. (2010) afgeleide (voorlopige) TDI van 0,008 mg/kg lg/dag (zie tabel 3). Rekening houdend met 10% allocatie van de TDI voor drinkwater en een consumptie van 2 L drinkwater per dag door een persoon van 70 kg, is een limietwaarde van 28 µg/L afgeleid voor drinkwater (RIVM, 2012). Deze kan niet één-op-één als i-drinkwaarde worden overgenomen, o.a. omdat in Schriks et al. (2010) de toenmalige standaard allocatiefactor van 10% is aangehouden, deze standaard waarde is door de WHO in 2011 bijgesteld naar 20% (WHO, 2011) en overgenomen in Van der Aa et al. (2017).

EPA heeft een RfD van 0,02 mg/kg lg/dag bepaald. Deze RfD is bepaald aan de hand van een LOAEL van 50 mg/kg lg/dag in een studie waarin dit de enige dosis was. EPA stelt zelf ook dat de informatie waar deze afleiding op berust niet betrouwbaar is, wat dit geen geschikte optie maakt voor het afleiden van een i-drinkwaterrichtwaarde.

Voor het vaststellen van een indicatieve Toelaatbare Dagelijkse Inname (i-TDI) worden de volgende twee optie doorerekend:

1. NOAEL uit de semi-chronische hondenstudie
2. NOAEL uit de semi-chronische rattenstudies.

Optie 1:

Voor de hondenstudies is gekozen voor de NOAEL van 5 i.p.v. 8 mg/kg lg/dag, omdat daarvoor duidelijk is hoe de conversie vanuit ppm in voer is gedaan. Voor de extrapolatie van gemiddelde hond naar gemiddelde mens is de interspecies factor opgebouwd uit een factor voor allometrische schaling (ASF) voor hond (1,4) en een factor voor resterende onzekerheid (2,5) (ECHA, 2012). Dit leidt tot een totale veiligheidsfactor van 700: 3,5 voor intraspecies verschillen, 10 voor interspecies, 2 voor semi-chronische, 10 voor het ontbreken van reproductie- en ontwikkelingsstudies. Toepassing van de totale veiligheidsfactor resulteert in een i-TDI van 7,1 µg/kg lg/dag.

Optie 2:

Vanuit de rattenstudie is een NOAEL van 10 mg/kg lg/dag afgeleid. Voor de extrapolatie van gemiddelde rat naar gemiddelde mens is de interspecies factor opgebouwd uit een factor voor allometrische schaling (ASF) voor rat (4) en een factor voor resterende onzekerheid (2,5) (ECHA, 2012). Dit leidt tot een totale veiligheidsfactor van 2000: 10 voor intraspecies verschillen, 10 voor interspecies, 2 voor semi-chronische, 10 voor het ontbreken van

reproductie- en ontwikkelingsstudies. Toepassing van de totale veiligheidsfactor resulteert in een i-TDI van 5 µg/kg lg/dag.

Voor de studie in ratten en de studie in honden resulteert dit in respectievelijk een i-TDI van 5 µg/kg lg/dag en 7,1 µg/kg lg/dag.

Uitgaande van de bovengenoemde informatie wordt er gekozen voor de meest kritische i-TDI van 5 µg/kg lg/dag.

Afleiding indicatieve drinkwaterrichtwaarde

De indicatieve drinkwaterrichtwaarde wordt afgeleid op basis van de i-TDI van 5 µg/kg lichaamsgewicht per dag voor een persoon van 70 kg die dagelijks 2 L water drinkt. Drinkwater mag voor 20% bijdragen aan de toelaatbare inname:

$$\text{i-drinkwaterrichtwaarde} = \frac{5 \times 70 \times 0,2}{2} = 35 \text{ µg/L}$$

Conclusies

In tabel E.3.4 wordt per stof de afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde weergegeven.

Tabel E.3.4 Afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor trifenyfosfineoxide.

Stof (Cas nr.)	indicatieve drinkwaterrichtwaarde
Trifenyfosfineoxide (791-28-6)	35 µg/L

Referenties

- De Poorter LRM, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE. 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2015-0057.
- Van der Aa NGFM, Van Leerdam RC, Van de Ven BM, Janssen PJCM, Smit CE, Versteegh JFM. 2017. Evaluatie signaleringsparameter nieuwe stoffen drinkwaterbeleid. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2017-0091.
- ECHA. 2022. REACH registratiedossier triphenylphosphine oxide. Europees Chemicaliën Agentschap (ECHA). Beschikbaar via <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/17507>, geraadpleegd 10-02-2022 ECHA. 2012. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. Helsinki, Finland: European Chemicals Agency. Rapport nr. ECHA-2010-G-19-EN.
- EPA. 2007. Provisional Peer Reviewed Toxicity Values for Triphenylphosphine oxide (CASRN 791-28-6). U.S. Environmental Protection Agency Cincinnati, OH 45268
- PubChem. 2023. Triphenylphosphine oxide. Beschikbaar via: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/13097>. Geraadpleegd op 16-11-2023.
- Schriks M, Heringa MB, Van der Kooi MME, De Voogt P, Van Wezel AP. 2010. Toxicological relevance of emerging contaminants for drinking water quality. Wat Res 44, 461-476.

RIVM. 2012. Specifieke verontreinigende en drinkwater relevante stoffen onder de Kaderrichtlijn water. Selectie van potentieel relevante stoffen voor Nederland. RIVM rapport 601714022/2012

Bijlage E.4

Lithium

Informatie over de stof

Kenmerken van de stof

In het REACH registratiedossier van lithium zijn voor de toxicologische eindpunten alleen studies aangeleverd met lithiumzouten (lithiumcarbonaat (CAS nr 554-13-2), lithiumchloride (CAS nr. 7447-41-8), lithiumhydroxide (CAS nr 1310-65-2), lithium hydroxide monohydrate (CAS nr 1310-66-3)) (ECHA, 2022). Deze read-across van lithium naar de lithiumzouten is gebaseerd op de aanwezigheid van gemeenschappelijke afbraakproducten die worden geproduceerd via fysische en biologische processen. Lithium reageert met water en vormt lithium-kation (Li^+) en het overeenkomstige hydroxide-anion (OH^-). Lithiumzouten dissociëren in waterige oplossingen in lithium-kation en het corresponderende anion. Wanneer het corresponderende anion van nature voorkomt in het lichaam, zoals bij carbonaat (CO_3^{2-}), chloride (Cl^-) of hydroxide (OH^-), wordt het onderdeel van de fysiologische processen en wordt de toxiciteit bepaald door het lithium-kation. Verondersteld wordt dat de systemische toxiciteit wordt veroorzaakt door lithium-kation en niet beïnvloed is door de anion (ECHA, 2021). Het lithium-kation blijft onveranderd in het lichaam aanwezig en vanwege overeenkomst met natrium- en kalium-kationen gebruikt het lithium-kation de natriumion kanalen om doelorganen te bereiken.

Voor een lithiumcarbonaat (CAS nr. 554-13-2), lithiumchloride (CAS nr. 7447-41-8) en lithiumhydroxide (1310-65-2) heeft ECHA op basis van een opinie van het RAC bij de Europese Commissie een vooral ingediend voor geharmoniseerde classificatie als Repr. 1A (H360FD) en Lact. (H362) (ECHA, 2021). Indien de Europese Commissie akkoord gaat met dit voorstel, zullen de drie lithiumzouten opgenomen worden in CLP Bijlage VI met een geharmoniseerde indeling als Repr. 1A (H360FD) en Lact. (H362).

In de tabellen E.4.1 en E.4.2 staan de kenmerken van lithium samengevat. De stofeigenschappen zijn overgenomen uit het REACH registratiedossier en uit de Classificatie en Labelling (C&L) inventaris.

Tabel E.4.1 Identiteit en status.

Stofnaam	Lithium
IUPAC-naam	Lithium
Synoniemen	-
CAS-nummer	7439-93-2
Geharmoniseerde classificatie ¹	Skin Corr. 1B (H314)
Zelfclassificatie in C&L inventaris ¹	Acute Tox. 3 (H301), Eye Dam. 1 (H318)
REACH / (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof ²	Lithium is niet aangemerkt als (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof. Lithiumcarbonaat (CAS nr. 554-13-2), lithiumchloride (CAS nr. 7447-41-8) en

Stofnaam	Lithium
	lithiumhydroxide (1310-65-2) zijn aangemerkt als (potentieel) ZZS omdat deze lithiumzouten zijn opgenomen op in de Register van Intenties (RoI) voor CMR-zorg.
Molecuulformule	Li
Smiles	[Li]
Structuurformule	

¹ Relevante classificatie voor gezondheidseffecten

² De lijst van pZZS en ZZS wordt twee keer per jaar bijgewerkt. De status van een stof kan veranderd zijn sinds de publicatie van dit advies. De actuele status is te vinden via <https://rvszoekstelsysteem.rivm.nl/>

Tabel E.4.2 Relevante fysisch-chemische eigenschappen en informatie over gedrag in het milieu.

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	6,9		
Oplosbaarheid in water [mg/L]	-	Reageert heftig met water.	ECHA, 2022
Dampspanning [Pa]	-	Niet van toepassing anorganisch ion	ECHA, 2022
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	-		
octanol/water partiticoëfficiënt [log Kow]	-		

Toepassing van de stof

Lithium wordt vooral binnen de keramiek- en glasindustrie gebruikt en in batterijen en accu's. Ook zit lithium als zoutvorm in medicijnen voor bipolaire stoornissen.

Toxicologische informatie

Boordelingen door het RIVM en andere instanties

In de tabel E.4.3 staan de beschikbare humaan-toxicologische evaluaties van deze stof samengevat. Dit zijn evaluaties van erkende (inter)nationale instanties.

Tabel E.4.3 Beschikbare beoordelingen van de stof.

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
KWR (2021)	Gezondheidskundige waarde: 0,0011 mg/kg lg per dag	De waarde is gebaseerd op de ondergrens van de therapeutische lithiumconcentratie.
US EPA (2008)	RfD: 0,002 mg/kg lg per dag.	De RfD is gebaseerd op de ondergrens van de therapeutische lithiumconcentratie.
US Geological Survey (USGS) (2018)	HBSL: 10 µg/L per dag	Niet wettelijke richtwaarde voor waterkwaliteit

De US EPA (2008) heeft een referentiedosis (reference dose, RfD) van 0,002 mg/kg lg per dag afgeleid op basis van de laagste therapeutische lithiumconcentratie in serum van 0,6 mmol/L. Deze 0,6 mmol/L komt overeen met een LOAEL van 2,1 mg/kg lg per dag. Vervolgens past US EPA een veiligheidsfactor van 1000 toe (10 voor intraspecies, 10 voor extrapolatie van LOAEL naar NOAEL en 10 voor onzekerheid in de database). De extra veiligheidsfactor 10 werd toegepast omdat niereffecten uitgebreid zijn onderzocht in mensen en dierstudies, maar veel minder informatie beschikbaar is over de effecten van lithium in andere systemen, waaronder het cardiovasculaire, neurologische en endocriene systeem, en er geen subchronische en chronische dierstudies beschikbaar zijn.

De US Geological Survey (USGS) heeft een Health Based Screening Level (HBSL = niet wettelijke richtwaarde voor waterkwaliteit) afgeleid op basis van de RfD van 0,002 mg/kg lg per dag voor een persoon van 80 kg die dagelijks 2,5 L water drinkt en een allocatie naar drinkwater van 20% (Norman et al., 2018). Dit leidt tot een HBSL van 10 µg/L per dag.

KWR (2021) heeft een indicatieve gezondheidskundige drinkwaterrichtwaarde afgeleid van 7,5 µg/L op basis van de laagste therapeutische dosering zoals gemeld door het Nederlandse Farmacotherapeutisch Kompas (2022). De laagste therapeutische dosering is 400 mg lithiumcarbonaat (Li₂CO₃) per dag voor ouderen, dit komt overeen met 75 mg lithium per dag (berekening: 400 mg Li₂CO₃/dag x (2 x 6,94 molecuulgewicht Li) ÷ 73,89 molecuulgewicht Li₂CO₃). Uitgaande van een onzekerheidsfactor van 1000 (vergelijkbaar met de US EPA (2008): 10 voor intraspecies, 10 voor extrapolatie van LOAEL naar NOAEL en 10 voor onzekerheid in de database) en een persoon van 70 kg die dagelijks 2 L water drinkt met een allocatie factor van 20% (in lijn met de Van der Aa et al., 2017), kan als volgt een indicatieve gezondheidskundige drinkwaterrichtwaarde afgeleid worden:

$$\frac{(75 \text{ mg/dag} \div 70 \text{ kg} \div 1000) \times 70 \times 0,2}{2 \text{ L/dag}} = 0,0075 \text{ mg/L (= 7,5 } \mu\text{g/L)}$$

Relevante toxicologische informatie

Voor deze stof is een REACH registratiedossier beschikbaar (ECHA, 2022). Voor de toxiciteit bij herhaalde blootstelling zijn klinische gegevens van mensen die langdurig behandeld werden met lithiumcarbonaat (CAS nr 554-12-2) ingevuld. Daarnaast is de mutageniteit onderzocht met lithiumhydroxide (CAS nr 1310-65-2) en lithium hydroxide monohydraat (CAS nr 1310-66-3). Verder is zowel de reproductietoxiciteit als de ontwikkelingstoxiciteit na orale blootstelling onderzocht voor lithiumcarbonaat. De kwaliteit van deze studies en enkele aanvullende studies met lithiumzouten is beoordeeld door het Comité risicobeoordeling (RAC) (ECHA, 2021). De read-cross van lithium naar de lithiumzouten is gebaseerd op de aanwezigheid van het lithium-kation (Li^+) die worden geproduceerd via fysische en biologische processen (zie Kenmerken van de stof).

Mutageniteit

De beschikbare in vitro en in vivo testen, waarbij lithiumzouten werden getest op mutageniteit, chromosoomafwijkingen, uitwisseling van zusterchromatiden en DNA-schade, waren voornamelijk negatief (ECHA, 2021). Er werden ook positieve resultaten gerapporteerd; echter meestal bij cytotoxische dosisniveaus. Er werd opgemerkt dat lithium apoptose remt door remming van het enzym glycogeen synthase kinase-3 (GSK3) en dat de waargenomen genotoxische effecten bij hogere doses te wijten kunnen zijn aan een verhoogde celoverleving (ECHA, 2021). Ondanks de talrijke negatieve in vitro en in vivo bevindingen kon dit eindpunt niet volledig worden beoordeeld vanwege de lage kwaliteit van de studies (ECHA, 2021).

Carcinogeniteit

Er zijn geen carcinogeniteits- of langdurige dierstudies volgens aanvaardbare testrichtlijnen beschikbaar. Een onvoldoende gedocumenteerde 2-jarige studie bij ratten liet geen toename van tumoren zien na blootstelling aan lithiumchloride (corresponderend met 0; 14,2; 28,3; 41,7 en 70,8 mg Li/kg lg/dag). Er werden vier niet-richtlijnstudies naar tumorpromotie beoordeeld; drie van deze onderzoeken lieten geen tumorbevorderende activiteit zien, terwijl het vierde onderzoek een toename van urineblaastumoren aangaf. Er wordt echter opgemerkt dat dit onderzoek niet adequaat kan worden beoordeeld.

Verschillende epidemiologische onderzoeken hebben geen verband aangetoond tussen blootstelling aan lithium (onbekend in welke zoutvorm is toegediend) en een verhoogde incidentie van tumoren. Eén studie vond echter een toename van niertumoren bij patiënten met cystische nierziekte die met lithium werden behandeld (onbekend in welke zoutvorm is toegediend). Opgemerkt wordt dat deze studie is bekritiseerd vanwege methodologische tekortkomingen, waaronder confounders die niet op de juiste manier zijn gecontroleerd en vooringenomenheid bij selectie van patiënten.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Voor de beoordeling van nadelige effecten op de voortplanting is een 2-generatie reproductietoxiciteitsstudie (OECD richtlijn 416) beschikbaar met lithiumcarbonaat bij ratten en verschillende niet-testrichtlijnstudies

die het effect van blootstelling aan lithiumzouten op het mannelijke voortplantingssysteem bij proefdieren beoordelen. In de 2-generatiestudie werd geen effecten op de voortplanting waargenomen bij ratten na blootstelling aan lithiumcarbonaat (corresponderend met 0; 0,9; 2,8; 8,5 mg Li/kg lg/dag). Verschillende onderzoeken gaven echter consequent aan dat lithium het mannelijke voortplantingssysteem aantastte en de effecten omvatten een verminderde spermatogenese en morfologische veranderingen van de voortplantingsorganen. Verder werd in een van de onderzoeken (90-d/paringsonderzoek bij ratten blootgesteld via de voeding) een daling van de vruchtbaarheidsindex gemeld bij de middelste en hoogste doseringsgroep (90%, 80%, 60%, 40% bij 0, 500, 800, 1100 mg/kg lithiumcarbonaat, corresponderend met 0; 3,8; 6,0; 8,3 mg Li/kg lg/dag). Er zijn geen betrouwbare gegevens over het effect van lithium op de fertiliteit bij mensen (ECHA, 2021).

Voor de ontwikkelingstoxiciteit zijn de uitgevoerde studies niet overtuigend vanwege de heterogeniteit van de resultaten en de algehele kwaliteit van de dataset. Verder werden gerapporteerde bevindingen in sommige van de studies bij mensen niet gezien in de dierstudies (geen toename van hartafwijkingen gezien in dierstudies), wat kan worden beschouwd als gerelateerd aan het verschil in werkingsmechanisme tussen knaagdieren en mensen. Echter, met name de homogeniteit van recente robuuste onderzoeken bij zwangerschappen met moeders blootgesteld aan lithium laat een toename aan hartafwijkingen zien bij de baby's (ECHA, 2021).

Op de bijsluiter van lithium-gebaseerde geneesmiddelen wordt vermeld dat uit waarnemingen bij de mens aanwijzingen zijn verkregen dat de stof schadelijk is voor de vrucht; er is iets meer kans op congenitale afwijkingen van het cardiovasculaire systeem (in het bijzonder Ebstein-anomalie) (Farmacotherapeutisch Kompas, 2022). Nadelige effecten zijn gezien na chronische blootstelling in utero tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap onder andere cyanosis, hypotonie, bradycardie, nefrogene diabetes insipidus en hypothyroïdie (Farmacotherapeutisch Kompas, 2022).

Effecten op nier- en schildklierfuncties zijn waargenomen bij ratten die via de moedermelk werden blootgesteld aan lithiumcarbonaat van dag 4 tot dag 21 na de bevalling. De moederratten werden blootgesteld aan lithium bij therapeutische concentraties voor de mens van ongeveer 0,5 mmol/L (corresponderend met 7,2 mg Li/kg lg/dag). In andere experimentele dierstudies kon niet duidelijk onderscheid worden gemaakt of de waargenomen effecten waren veroorzaakt door blootstelling tijdens de zwangerschap of tijdens de borstvoeding (ECHA, 2021). Lithium gaat in belangrijke mate over in de moedermelk en kan worden aangetoond in zuigelingenserum. De halfwaarde-tijd bij zuigelingen is langer dan bij de moeder vanwege het onvolgroeide excretiesysteem (ECHA, 2021; Farmacotherapeutisch Kompas, 2022). Bij zuigelingen zijn bijwerkingen gemeld, met name wanneer ook sprake was van koorts en dehydratatie. Het gebruik van lithium-geneesmiddelen tijdens het geven van borstvoeding wordt afgeraden (Farmaceutisch Kompas, 2022).

De classificatie met betrekking tot reproductietoxiciteit van de lithiumzouten, lithiumcarbonaat, lithiumchloride en lithiumhydroxide is gebaseerd op humane gegevens (ECHA, 2021).

Evaluatie

Vanwege een gebrek aan betrouwbare experimentele dierstudies voor lithiumzouten worden klinische gegevens gebruikt voor het afleiden van een indicatieve TDI (Toelaatbare Dagelijkse Inname). De klinische literatuur identificeert geen NOAEL voor bijwerkingen die verband houden met therapeutisch lithium. Gegevens die zijn gerapporteerd in onderzoeken bij mensen zijn niet voldoende om de relatie tussen serumlithiumconcentraties en de ontwikkeling of ernst van bijwerkingen te definiëren, hoewel algemeen wordt aangenomen dat de ernst van bijwerkingen verband houdt met serumlithiumconcentraties. Gezien het ontbreken van adequate dosis-responsgegevens, kan voor lithium geen NOAEL worden geïdentificeerd. Conform de aanpak van RIVM in eerdere beoordelingen voor geneesmiddelen wordt een indicatieve TDI afgeleid op basis van de laagste therapeutische dosis (Van der Aa et al, 2010). Vervolgens wordt een veiligheidsfactor van 1000 toegepast: 10 voor intraspecies, 10 voor LOAEL naar NOAEL omdat er geen informatie is over de dosis-respons en ernst van de effecten/bijwerkingen bij de therapeutische dosis; 10 vanwege onzekerheid in ontwikkelingstoxiciteit en ontbrekende data.

Een indicatieve TDI van lithium wordt afgeleid door de laagste therapeutische dosis van lithiumcarbonaat, omgerekend naar de molaire verhouding, te delen door een veiligheidsfactor 1000. De laagste therapeutische dosering is 400 mg lithiumcarbonaat per dag voor ouderen, dit komt overeen met 75 mg lithium per dag ((berekening: $400 \text{ mg/dag} \times (2 \times 6,94) \div 73,89$) (Farmaceutisch Kompas, 2022). Bij een lichaamsgewicht van 70 kg en met een onzekerheidsfactor van 1000, leidt dit tot een indicatieve TDI van 0,0011 mg/kg lg per dag.

Afleiding indicatieve drinkwaterrichtwaarde

De indicatieve drinkwaterrichtwaarde wordt afgeleid op basis van de i-TDI van 0,0011 mg/kg lichaamsgewicht per dag voor een persoon van 70 kg die dagelijks 2 L water drinkt. Voor de afleiding van de richtwaarde voor drinkwater wordt een allocatiepercentage van 20% gekozen conform Van der Aa et al (2017):

$$\text{i-drinkwaterrichtwaarde} = \frac{0,0011 \times 70 \times 0,2}{2} = 0,0077 \text{ mg/L}$$

Conclusies

In tabel E.4.4 wordt per stof de afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde weergegeven.

Tabel E.4.4 Afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor lithium.

Stof (Cas nr.)	indicatieve drinkwaterrichtwaarde
Lithium (CAS 7439-39-2)	7,7 µg/L

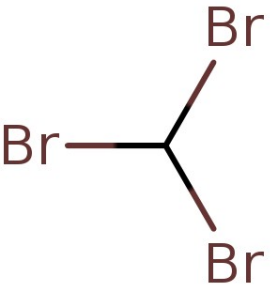
Referenties

- De Poorter LRM, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE. 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2015-0057.
- ECHA. 2022. REACH registratiedossier lithium. Europees Chemicaliën Agentschap (ECHA). Last modified 03 Aug 2021. Beschikbaar via <https://www.echa.europa.eu/nl/web/guest/registration-dossier/-/registered-dossier/14178>, geraadpleegd 14-01-2022.
- ECHA. 2021. Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of lithium carbonate [1] lithium chloride [2] lithium hydroxide [3] EC Number: 209-062-5 [1] 231-212-3 [2] 215-183-4 [3] CAS Number: 554-13-2 [1] 7447-41-8 [2] 1310-65-2 [3]. CLH-O-0000007034-82-01/F.
- Farmacotherapeutisch Kompas. 2022. Lithium. Beschikbaar via: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/l/lithium>, geraadpleegd op 20 januari 2022.
- KWR. 2021. Korte notitie toxiciteit lithium. KWR 2021.046.
- Norman JE, Toccalino PL, Morman SA. 2018. Health-Based Screening Levels for evaluating water-quality data (2d ed.). U.S. Geological Survey web page, accessible at <https://water.usgs.gov/water-resources/hbsl/>, doi:10.5066/F71C1TWP.
- US EPA. 2008. Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for Lithium. EPA/690/R-08/016F. Beschikbaar via: https://hhpprtv.ornl.gov/issue_papers/Lithium.pdf
- Van der Aa NGFM, Van Leerdam RC, Van de Ven BM, Janssen PJCM, Smit CE, Versteegh JFM. 2017. Evaluatie signaleringsparameter nieuwe stoffen drinkwaterbeleid. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2017-0091.
- Van der Aa NGFM, Dijkman E, Bijlsma L, Emke E, Van de Ven BM, Van Nuijs ALN. 2010. Drugs of abuse and tranquilizers in Dutch surface waters, drinking water and wastewater. Results of screening monitoring 2009 RIVM Report 703719064/2010.

Bijlage E.5**Tribroommethaan***Informatie over de stof***Kenmerken van de stof**

In de tabellen E.5.1 en E.5.2 staan de kenmerken van de stof samengevat. De stofeigenschappen zijn overgenomen uit het REACH registratiedossier en uit de Classificatie en Labelling (C&L) inventaris.

Tabel E.5.1 Identiteit en status.

Stofnaam	Tribroommethaan
IUPAC-naam	Tribromomethane
Synoniemen	Bromoform, methyl tribromide, methenyl tribromide
CAS-nummer	75-25-2
Geharmoniseerde classificatie ¹	Acute Tox. 4 (H302), Skin Irrit. 2 (H315), Eye Irrit. 2 (H319), Acute Tox. 3 (H331)
Zelfclassificatie in C&L inventaris ¹	Skin Corr. 1 (H314)
REACH / (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof ²	Tribroommethaan is niet aangemerkt als (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof.
Molecuulformule	CHBr ₃
Smiles	BrC(Br)Br
Structuurformule	

¹ Relevante classificatie voor gezondheidseffecten

² De lijst van pZZS en ZZS wordt twee keer per jaar bijgewerkt. De status van een stof kan veranderd zijn sinds de publicatie van dit advies. De actuele status is te vinden via <https://rvszoekstelsysteem.rivm.nl/>

Tabel E.5.2 Relevante fysisch-chemische eigenschappen en informatie over gedrag in het milieu.

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	252,73		PubChem, 2022
Oplosbaarheid in water [mg/L]	3100	bij 25 °C	ECHA, 2022
Dampspanning [Pa]	336	bij 25 °C	ECHA, 2022
Henry-coëfficiënt [atm m ³ /mol]	5,35 x 10 ⁻⁴	bij 25 °C	PubChem, 2022

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
octanol/water partitiecoëfficiënt [log Kow]	2,16	bij 30 °C	ECHA, 2022

Toepassing van de stof

Tribroommethaan wordt gebruikt als laboratoriumreagens, als chemische tussenproduct voor de synthese van organische verbindingen en als vloeistof voor de scheiding van minerale ertsen. Vroeger werd het ook gebruikt als oplosmiddelen voor vetten, wassen en harsen en als brandvertragers. Daarnaast werd het gebruikt als kalmeringsmiddel en hoestonderdrukker (ATSDR, 2005). Tegenwoordig kan het als bijproduct van broomhoudende desinfectiemiddelen teruggevonden worden in drinkwater.

Toxicologische informatie

Beoordelingen door het RIVM en andere instanties

In de tabel E.5.3 staan de beschikbare humaan-toxicologische evaluaties van deze stof samengevat. Dit zijn evaluaties van erkende (inter)nationale instanties.

Tabel E.5.3 Beschikbare beoordelingen van de stof.

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
WHO (2005)	Orale grenswaarde (TDI): 17,9 µg/kg lg/dag	Afgeleid op basis van een NOAEL van 25 mg/kg lg/dag voor de afwezigheid van histopathologische laesies in de lever van de rat in een 90-dagen studie (NTP, 1989). Voor de TDI is de NOAEL gecorrigeerd naar een blootstelling van zeven i.p.v. vijf dagen per week en gedeeld door een onzekerheidsfactor van 1000 (10 voor extrapolatie van dier naar mens, 10 voor variabiliteit bij de mens en 10 voor mogelijke carcinogeniteit en de korte duur van de studie).

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
ATSDR (2005)	MRL voor sub-chronische orale blootstelling: 0,2 mg/kg lg/dag	Afgeleid op basis van een NOAEL van 25 mg/kg lg/dag voor de afwezigheid van hepatocellulaire vacuolatie in een 13-weeken studie in ratten (NTP, 1989). De MRL is bepaald door de voor de blootstellingsduur gecorrigeerde NOAEL van 18 mg/kg/dag te delen door een onzekerheidsfactor van 100 (10 voor extrapolatie van dier naar mens en 10 voor variabiliteit bij de mens).
	MRL voor chronische orale blootstelling: 0,02 mg/kg lg/dag	Afgeleid op basis van een LOAEL van 100 mg/kg lg/dag voor de aanwezigheid van hepatocellulaire vacuolatie in een 2-jaar studie in ratten (NTP, 1989). De MRL is bepaald door de voor de blootstellingsduur gecorrigeerde LOAEL van 71 mg/kg lg/dag te delen door een onzekerheidsfactor van 300 (3 voor het gebruik van een minimale LOAEL, 10 voor extrapolatie van dier naar mens en 10 voor variabiliteit bij de mens), en een 'modifying' factor van 10 om rekening te houden met de vaststelling van een lagere LOAEL in de 13-weeken studie in ratten.
US EPA (1990) ¹	Oral slope factor: $7,9 \times 10^{-3}$ (per mg/kg lg/dag)	Neoplastische laesies in de dikke darm van vrouwelijke ratten.

¹ In een voorlopige herevaluatie heeft US EPA dezelfde oral slope factor aangehouden (US EPA, 2005).

Relevante toxicologische informatie

Tribroommethaan heeft t.a.v. gezondheidseffecten een geharmoniseerde classificatie als „Schadelijk bij inslikken“ (Acute Tox. 4), „Veroorzaakt huidirritatie“ (Skin Irrit. 2), „Veroorzaakt ernstige oogirritatie“ (Eye Irrit. 2) en „Giftig bij inademing“ (Acute Tox. 3). De stof is niet aangemerkt als (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof (ZZS).

Toxicokinetiek

Tribroommethaan wordt na orale blootstelling eenvoudig geabsorbeerd vanuit het maagdarmkanaal en kan snel door het lichaam worden verspreid. In de lever wordt tribroommethaan door het cytochroom P-450 oxidasesysteem gemetaboliseerd tot een zeer reactieve

dihalocarbonyl metaboliet, die uiteindelijk wordt gemetaboliseerd tot koolstofdioxide of koolstofmonoxide (ATSDR, 2005).

Orale studies met herhaalde blootstelling

In een sub-chronische studie waarin F344/N ratten (10/sekse/groep) gedurende 13 weken (5 dagen per week) via maagsonde zijn blootgesteld aan 0, 12, 25, 50, 100 of 200 mg/kg tribroommethaan werd bij de mannelijke ratten een dosis-gerelateerde toename van hepatocellulaire vacuolatie waargenomen (NTP, 1989). Volgens de WHO was deze toename statistisch significant ten opzichte van de controle vanaf een dosis van 50 mg/kg lg/dag (LOAEL), waardoor er een NOAEL is vastgesteld van 25 mg/kg lg/dag (WHO, 2005).

In dezelfde studie is ook gekeken naar effecten in B6C3F1 muizen (10/sekse/groep) na blootstelling aan 0, 25, 50, 100, 200 of 400 mg/kg lg/dag tribroommethaan. In beide geslachten werd een afname in lichaamsgewicht waargenomen maar dit was niet dosis-afhankelijk. In de mannelijke muizen werd hepatocellulaire vacuolatie gezien bij de doses 200 en 400 mg/kg lg/dag (NTP, 1989).

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

In een studie uit 1989 uitgevoerd volgens het RACB (Reproductive Assessment by Continuous Breeding) protocol zijn CD-1 muizen (20 paar per dosis) gedurende 14 weken via maagsonde blootgesteld aan 50, 100 of 200 mg/kg lg/dag tribroommethaan. Behandeling met de stof had bij de hoogste dosis geen effect op reproductie of vruchtbaarheid van zowel de F0 als de F1 generatie. Wel werden er bij de hoogste dosis minimale tot matige histopathologische veranderingen in de lever in de tweede generatie waargenomen. In het REACH registratiedossier werd geconcludeerd tot een NOAEL van 200 mg/kg lg/d voor reproductietoxiciteit (de hoogst geteste dosering) en tot een NOAEL van 100 mg/kg lg/dag voor levertoxiciteit (ECHA, 2022).

In een ontwikkelingstoxiciteitstudie lijkend op OECD 414 zijn vrouwelijke Sprague-Dawley ratten (15/groep) via maagsonde blootgesteld aan 0, 50, 100 of 200 mg/kg lg/dag tribroommethaan gedurende dag 6-15 van de dracht. Er is geen maternale toxiciteit waargenomen. Wel waren er aanwijzingen voor een dosis-gerelateerde toename van afwijkingen aan het sternebrae en afwijkingen aan het interpariëtaal bot bij foetussen bij 100 en 200 mg/kg lg/dag. Deze werden beschouwd als het resultaat van een foetaal toxisch effect en niet als gerelateerd aan teratogeniteit (Ruddick *et al.*, 1983, zoals beschreven in ATSDR, 2005). De auteurs van de studie hebben geen statistische analyse van de gegevens uitgevoerd. ATSDR heeft een onafhankelijke analyse gedaan van de gegevens met de Fisher Exact test, wat een significante toename van de incidentie (per foetus en aantal aangetaste nesten) van sternebra-afwijkingen aantoonde alleen bij de hoogste dosering (ATSDR, 2005). Op basis van de beschikbare gegevens kan een NOAEL worden bepaald van 100 mg/kg lg/dag.

Mutageniteit en carcinogeniteit

Uit genotoxiciteitstudies komt naar voren dat tribroommethaan mogelijk genotoxisch is, maar de gegevens zijn niet eenduidig (WHO, 2005). Zo was tribroommethaan positief voor:

- i) chromosoomafwijking in CHO-cellen met activering en in beenmergcellen van muizen *in vivo*
- ii) zusterchromatide-uitwisseling in menselijke lymfocyten, in CHO-cellen zonder activering en in beenmergcellen van muizen *in vivo*
- iii) genmutatie in lymfoomcellen in muizen.

Daarentegen waren de resultaten negatief voor zusterchromatide-uitwisseling in CHO-cellen met activering en waren de resultaten onduidelijk in een micronucleus-test. Ook was tribroommethaan positief in een Ames-test bij *Salmonella typhimurium* stam TA100 zonder activatie maar negatief of onduidelijk bij de stammen TA1535 en TA1937 met en zonder activatie (NTP, 1989).

In een 2-jaar carcinogeniteitstudie waarin tribroommethaan gedurende 5 dagen/week via maagsonde werd toegediend in een dosering van 0, 100 of 200 mg/kg lg/dag aan ratten en vrouwtjes muizen en in een dosering van 0, 50 of 100 mg/kg lg/dag aan mannetjes muizen, veroorzaakte tribroommethaan een kleine toename van relatief zeldzame tumoren van de dikke darm bij vrouwelijke ratten ('clear evidence') en in mindere mate bij mannelijke ratten ('some evidence'), maar veroorzaakte geen tumoren bij muizen (NTP, 1989). Voor niet-neoplastische effecten bedroeg de LOAEL in deze NTP studie 100 mg/kg lg/dag, op basis van hepatocellulaire vacuolatie en andere levereffecten in ratten (NTP, 1989). Theiss *et al.* (1977) dienden tribroommethaan (4, 48 of 100 mg/kg lg/dag) via i.p. injectie toe aan mannelijke A/St muizen (20/groep), 3 keer per week gedurende 8 weken, gevolgd door een additionele observatieperiode van 16 weken. Een significant verhoogde incidentie van longtumoren werd alleen gezien bij de middelste dosis. In een voedingsonderzoek met micro-geïnkepselde tribroommethaan werd geen carcinogeniteit waargenomen bij mannelijke of vrouwelijke Wistar-ratten die gedurende 24 maanden werden blootgesteld aan concentraties van 400, 1600 of 6500 ppm (NTP, 1989).

Het IARC concludeerde dat er onvoldoende gegevens over mensen en beperkte gegevens over dieren waren en heeft tribroommethaan ingedeeld in groep 3, 'niet classificeerbaar' (IARC, 1999). EPA heeft tribroommethaan ingedeeld als groep B2, 'waarschijnlijk carcinogeen voor de mens' (EPA, 1990). Deze classificatie is gebaseerd op onvoldoende gegevens over de mens maar voldoende aanwijzingen voor carcinogeniteit bij dieren. Daarnaast constateerde EPA dat tribroommethaan in verschillende genotoxiciteitstesten positief testte en dat tribroommethaan structureel verwant is aan andere trihalomethanen (bijv. chloroform, broomdichloormethaan, dibroomchloormethaan) die als waarschijnlijke of mogelijke carcinogenen zijn geverifieerd.

Evaluatie

Het RIVM heeft nog niet eerder een i-drinkwaterrichtwaarde afgeleid voor tribroommethaan. Wel heeft het RIVM in het verleden voor de som van een groep van trihalomethanen, bestaande uit chloroform, tribroommethaan, dibroomchloormethaan (DBCM) en broomdichloormethaan (BDCM), een zwemwaternorm bepaald van 50 µg/L, uitgedrukt als chloroform (RIVM, 2014). Stofspecifiek voor tribroommethaan heeft de WHO een TDI van 17,9 µg/kg lg/dag vastgesteld, gebaseerd op de NOAEL van 25 mg/kg lg/dag voor histopathologische laesies in de lever van de rat in de 13-weeken NTP studie. WHO corrigeert deze NOAEL naar een blootstelling van

zeven i.p.v. vijf dagen per week en gebruikt een onzekerheidsfactor van 1000 (100 voor intra- en interspecies variatie en 10 voor mogelijke carcinogeniteit en de korte duur van de studie), resulterend in een TDI van 17,9 µg/kg lg/dag. Gebruikmakend van een allocatiefactor van 20% en 2 L waterconsumptie/dag voor een persoon van 60 kg komt de WHO tot een drinkwaterrichtwaarde van (afgerond) 100 µg/L (WHO, 2005).

De ATSDR (2005) komt voor chronische blootstelling tot een Minimal Risk Level (MRL) van 0,02 mg/kg lg/dag (zie tabel 3). Deze MRL waarde is vergelijkbaar met de WHO TDI. Aangezien een MRL uitsluitend voor niet-kanker effecten wordt vastgesteld, is daarin geen rekening gehouden met carcinogene effecten. US EPA heeft dat wel gedaan, en is vanwege mogelijke genotoxiciteit van tribroommethaan uitgegaan van lineaire extrapolatie. Op basis van de darmtumoren in de vrouwelijke rat heeft EPA een orale slope factor afgeleid van $7,9 \times 10^{-3}$ per mg/kg lg/dag, overeenkomend met een drinkwater unit risk van $2,3 \times 10^{-7}$ per µg/L. Het gehalte in drinkwater dat geassocieerd is met een extra kankerrisico van 1 op 10^6 is daarmee 4 µg/L (berekening: is $1 \times 10^{-6} / 2,3 \times 10^{-7}$ per µg/L) (US EPA, 1990).

Rekening houdend met aanwijzingen voor carcinogeniteit van tribroommethaan, en met onduidelijkheden omtrent het mechanisme daarachter (genotoxisch danwel niet-genotoxisch), wordt bij het afleiden van een i-drinkwaterrichtwaarde voor tribroommethaan vooralsnog uitgegaan van een kankerrisicobenadering. Voor (mogelijk) genotoxische carcinogenen heeft de Europese Kaderrichtlijn Water voor orale blootstelling via drinkwater een acceptabel extra kankerrisico niveau van 1 op 10^6 per leven vastgesteld. Uitgaande van de slope factor van $7,9 \times 10^{-3}$ per mg/kg lg/dag zoals afgeleid door US EPA, is een orale dosis van 0,13 µg/kg lg/d tribroommethaan geassocieerd met een 1 op 10^6 extra kankerrisico (berekening: $1 \times 10^{-6} / 7,9 \times 10^{-3}$ per mg/kg lg/dag).

Uitgaande van de bovengenoemde informatie is de orale indicatieve humane limietwaarde voor kanker (i-HL_{kanker,oraal}) 0,13 µg/kg lg/dag.

Afleiding indicatieve drinkwaterrichtwaarde

De indicatieve drinkwaterrichtwaarde wordt afgeleid op basis van de i-HL_{kanker,oraal} van 0,13 µg/kg lichaamsgewicht per dag voor een persoon van 70 kg die dagelijks 2 L water drinkt. De WHO past bij genotoxisch carcinogenen geen allocatiefactor toe en dit is ook aangehouden in de methodiek voor het afleiden van drinkwaterrichtwaarden (Van der Aa et al. 2017). De allocatiefactor is echter bedoeld om rekening te houden met de inname via andere bronnen dan drinkwater. Aan zowel genotoxisch als niet-genotoxische stoffen wordt men via meerdere bronnen blootgesteld, een allocatiefactor zou voor beide stoffen van toepassing zijn. Daarom mag drinkwater voor 20% bijdragen aan toelaatbare inname:

$$\text{i-drinkwaterrichtwaarde} = \frac{0,13 \times 70 \times 0,2}{2} = 0,91 \text{ µg/L}$$

Conclusies

In tabel E.5.4 wordt per stof de afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde weergegeven.

Tabel E.5.4 Afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde tribroommethaan.

Stof (Cas nr.)	indicatieve drinkwaterrichtwaarde
Tribroommethaan (75-25-2)	0,91 µg/L

Referenties

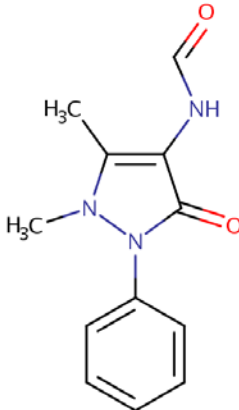
- ATSDR. 2005. Toxicological profile for bromoform and chlorodibromomethane. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- De Poorter LRM, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE. 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2015-0057.
- ECHA. 2022. REACH registratiedossier bromoform. Europees Chemicaliën Agentschap (ECHA). Beschikbaar via <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/27552>, geraadpleegd 20-01-2022
- IARC. 1999. Bromoform. In: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. Volume 71, part three. Lyon, France: World Health Organization (WHO), International Agency for Research on Cancer, 13091316.
- NTP. 1989. Toxicology and carcinogenesis studies of tribromomethane (bromoform) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program (TR 350).
- PubChem. 2022. Bromoform. Beschikbaar via: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5558>. Geraadpleegd op 20-01-2022.
- Ruddick JA, Villeneuve DC, Chu I, Valli VE. 1983. A teratological assessment of four trihalomethanes in the rat. J Environ Sci Health B. 1983;18(3):333-49. doi: 10.1080/03601238309372373. PMID: 6875216.
- RIVM. 2014. Normen en methoden voor kwaliteitsparameters in het te wijzigen Besluit hygiëne en veiligheid badinrichtingen en zwemgelegenheden. RIVM rapport 2014-0121.
- Theiss JC, Stoner GS, Shimkin MB, Weisburger EK. 1977. Test for carcinogenicity of organic contaminants of United States drinking waters by pulmonary tumor response in strain A mice. Cancer Res. 37(8): 2717-2720.
- US EPA. 1990. Bromoform. Integrated Risk Information System. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency. Beschikbaar via https://iris.epa.gov/ChemicalLanding/&substance_nmbr=214, geraadpleegd 10-02-2022.
- US EPA. 2005. Provisional Peer Reviewed Toxicity Values for Bromoform (CASRN 75-25-2).
- Van der Aa NGFM, Van Leerdam RC, Van de Ven BM, Janssen PJCM, Smit CE, Versteegh JFM. 2017. Evaluatie signaleringsparameter nieuwe stoffen drinkwaterbeleid. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2017-0091.

World Health Organization (2005) Trihalomethanes in Drinking-Water.
[https://cdn.who.int/media/docs/default-source/wash-
documents/wash-
chemicals/trihalomethanes.pdf?sfvrsn=3d3a90e3_4](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/wash-documents/wash-chemicals/trihalomethanes.pdf?sfvrsn=3d3a90e3_4)

Bijlage E.6**N-formyl-4-aminoantipyrene (FAA) (4- formylaminoantipyrene)***Informatie over de stof***Kenmerken van de stof**

In de tabellen E.6.1 en E.6.2 staan de kenmerken van de stof samengevat. De stofeigenschappen zijn overgenomen uit de Classificatie en Labelling (C&L) inventaris en van PubChem (2022).

Tabel E.6.1 Identiteit en status.

Stofnaam	4-Formylaminoantipyrene
IUPAC-naam	N-(1,5-Dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)formamide
Synoniemen	4-formylaminophenazone, N-(2,3-dihydro-1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)formamide, N-(1,5-Dimethyl-3-oxo-2-phenylpyrazol-4-yl)formamide, 4-formidoantipyrene
CAS-nummer	1672-58-8
Geharmoniseerde classificatie ¹	-
Zelfclassificatie in C&L inventaris ¹	Acute Tox. 4 (H302) Acute Tox. 1 (H330)
REACH / (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof ²	-
Molecuulformule	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₂
Smiles	CN1N(C(=O)C(NC=O)=C1C)C1=CC=CC=C1
Structuurformule	

¹ Relevante classificatie voor gezondheidseffecten

² De lijst van pZZS en ZZS wordt twee keer per jaar bijgewerkt. De status van een stof kan veranderd zijn sinds de publicatie van dit advies. De actuele status is te vinden via <https://rvszoekstelsysteem.rivm.nl/>

Tabel E.6.2 Relevante fysisch-chemische eigenschappen en informatie over gedrag in het milieu.

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	231,25		PubChem, 2022
Oplosbaarheid in water [mg/L]	Niet bekend		
Dampspanning [Pa]	Niet bekend		
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	Niet bekend		
octanol/water partiticoëfficiënt [log K _{ow}]	Niet bekend		

Toepassing van de stof

In een medicijn dat oraal ingenomen kan worden voor behandeling van hevige pijn en hoge koorts, zit de werkzame stof metamizol. Metamizol wordt in de maag omgezet naar de werkzame metaboliet 4-methylaminoantipyrine (4-MAA), dat verder wordt gemetaboliseerd in 4-aminoantipyrine (4-AA). Metamizol wordt voornamelijk uitgescheiden via de nieren in de vorm van onwerkzame metabolieten N-acetyl-4-aminoantipyrine (AAA) en 4-formylaminoantipyrine (4-FAA) (Geneesmiddeleninformatiebank, 2022).

Toxicologische informatie

Boordelingen door het RIVM en andere instanties

Er zijn geen humaan-toxicologische evaluaties door erkende (inter)nationale instanties van deze stof beschikbaar.

Relevante toxicologische informatie

Er is d.d mei 2022 geen humaan-toxicologische informatie over 4-FAA beschikbaar. Er is geen REACH-registratiedossier voor deze stof, en volgens de ITER-database¹³ zijn er geen eerdere afleidingen of toxicologische profielen opgesteld door (inter)nationale erkende instanties.

Met uitzondering van zeer beperkte informatie over chemische eigenschappen van 4-FAA, ontbreekt het aan relevante humaan-toxicologische informatie op onder meer eChemPortal¹⁴, PubChem¹⁵ en CompTox¹⁶. Omdat de stof niet farmacologisch actief is, zijn data voor metamizol niet bruikbaar als basis voor indicatieve richtwaarde voor 4-FAA. In 2018 heeft het RIVM een indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor AAA afgeleid op basis van de *Threshold of Toxicological Concern* (TTC) benadering vanwege ontbreken van toxicologische informatie. Dit resulteerde in een indicatieve drinkwaterrichtwaarde van 0,01 mg/L op basis van de TTC van 0,09 mg/persoon/dag, een allocatiefactor van 20% en een gemiddeld lichaamsgewicht van 70 kg (Van Leerdam et al., 2018).

¹³ <https://tera.org/sseus/iternew/searchres.php>

¹⁴ <https://www.echemportal.org/echemportal/substance-search>

¹⁵ <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4-Formylaminoantipyrine>

¹⁶ <https://comptox.epa.gov/dashboard/chemical/details/DTXSID10168241>

Voor het eventueel uitvoeren van een read-across is middels de SimilarityTool gekeken naar kandidaatstoffen met een vergelijkbare structuur als 4-FAA. Dit leverde geen resultaten op.

Evaluatie

Wegens gebrek aan eerder afgeleide referentiewaarden voor 4-FAA door erkende (inter)nationale instanties, als ook gebrek aan relevante vergelijkbare stoffen met beschikbare toxicologische informatie, is de mogelijkheid onderzocht om een indicatieve drinkwaterrichtwaarde af te leiden met behulp van de TTC-benadering.

Aan de hand van ToxTree (JRC, 2013) is bepaald dat een Cramer-klasse III van toepassing voor 4-FAA. Voor stoffen behorende tot Cramer-klasse III, is de drempelwaarde voor toxicologische zorg bij orale blootstelling 0,09 mg/persoon/dag. Dit komt overeen met 1,5 µg/kg lichaamsgewicht per dag voor een persoon van 70 kg.

Uitgaande van de bovengenoemde informatie is een indicatieve Toelaatbare Dagelijkse Inname (i-TDI) afgeleid van 1,5 µg/kg lg/dag.

Afleiding indicatieve drinkwaterrichtwaarde

De indicatieve drinkwaterrichtwaarde wordt afgeleid op basis van de iTDI van 1,5 µg/kg lg/dag voor een persoon van 70 kg die dagelijks 2 L water drinkt. Drinkwater mag voor 20% bijdragen aan de toelaatbare inname:

i-drinkwaterrichtwaarde =

$$\frac{1,5 \times 70 \times 0,2}{2} = 10,5 \text{ µg/L (afgerond 0,01 mg/L)}$$

Conclusies

In tabel E.6.3 wordt per stof de afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde weergegeven.

Tabel E.6.3 Afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde 4-Formylaminoantipyrine.

Stof (Cas nr.)	indicatieve drinkwaterrichtwaarde
4-Formylaminoantipyrine (1672-58-8)	10,5 µg/L

Referenties

- De Poorter LRM, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE. 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2015-0057.
- Geneesmiddeleninformatiebank. 2022. https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,124159. Geraadpleegd op 13-05-2022.
- JRC. 2013. https://eurl-ecvam.jrc.ec.europa.eu/laboratories-research/predictive_toxicology/qsar_tools/toxtree. EU Joint Research Centre. Geraadpleegd op 13-05-2022.
- PubChem. 2022. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4-Formylaminoantipyrine#section=Chemical-and-Physical-Properties>

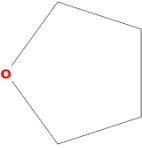
Van der Aa NGFM, Van Leerdam RC, Van de Ven BM, Janssen PJCM, Smit CE, Versteegh JFM. 2017. Evaluatie signaleringsparameter nieuwe stoffen drinkwaterbeleid. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2017-0091.

Van Leerdam RC, Janssen PJCM, Van der Aa NGFM, Versteegh JFM. 2018. Risicobeoordeling 42 opkomende stoffen in oppervlaktewaterbronnen voor drinkwaterbereiding. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. RIVM-briefrapport 2018-0080.

Bijlage E.7**Tetrahydrofuraan***Informatie over de stof***Kenmerken van de stof**

In de tabellen E.7.1 en E.7.2 staan de kenmerken van de stof samengevat. De stofeigenschappen zijn overgenomen uit het REACH-registratiedossier en uit de Classificatie en Labelling (C&L) inventaris.

Tabel E.7.1 Identiteit en status.

Stofnaam	Tetrahydrofuraan
IUPAC-naam	1,4-epoxybutaan, oxolane, 1-oxacyclopentaan
Synoniemen	Tetrahydrofuran, furanidine, THF, butylene oxide, diethylene oxide, cyclotetramethylene oxide
CAS-nummer	109-99-9
Geharmoniseerde classificatie ¹	Eye Irrit. 2 (H319) STOT SE 3 (H335) Carc. 2 (H351)
Zelfclassificatie in C&L inventaris ¹	Acute Tox. 4 (H302) Eye Dam. 1 (H318) STOT SE 3 (H336)
REACH / (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof ²	Verwijderd van lijst per 07-12-2021. Voldoet niet meer aan criteria voor opname op de pZZS lijst.
Molecuulformule	C ₄ H ₈ O
Smiles	C1CCOC1
Structuurformule	

¹ Relevante classificatie voor gezondheidseffecten

² De lijst van pZZS en ZZS wordt twee keer per jaar bijgewerkt. De status van een stof kan veranderd zijn sinds de publicatie van dit advies. De actuele status is te vinden via <https://rvszoekstelsysteem.rivm.nl/>

Tabel E.7.2 Relevante fysisch-chemische eigenschappen en informatie over gedrag in het milieu.

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	72,10		US EPA, 2012a
Oplosbaarheid in water [mg/L]	100.000	Bij 20 °C Mengbaar (miscible)	ECHA, 2022
Dampspanning [Pa]	17.000	Bij 20 °C	ECHA, 2022

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
octanol/water partitiecoëfficiënt [log Kow]	0,45	Bij 25 °C	ECHA, 2022
Henry-coëfficiënt [atm m ³ /mol]	7,05 x 10 ⁻⁵	Bij 25 °C	PubChem, 2022

Toepassing van de stof

Tetrahydrofuraan (THF) is een gesynthetiseerde organische stof. Het is een kleurloze, vluchtige vloeistof die mengbaar is in water en de meeste organische oplosmiddelen. THF heeft een etherische of aceton-achtige geur. Onder bepaalde omstandigheden kunnen explosieve peroxiden ontstaan.

THF wordt toegepast als oplosmiddel voor polyvinylchlorides, vinylideenchloride polymeren, en natuurlijke en gesynthetiseerde hars. Ook wordt THF toegepast in topcoating oplossingen, polymeercoatings, cellofaan, beschermende coatings, magnetische strips en printinkt. THF wordt gebruikt als tussenstap bij de synthese van chemicaliën, voornamelijk zuren, of voor de productie van poly(tetramethyleenether)glycol (PTMEG), polyurethaanelastomeren en elastische polymeren. Tot slot wordt THF toegepast in materiaalproductie van voedselverpakkingen, transport en opslag (US EPA, 2012a).

Toxicologische informatie

Beoordelingen door het RIVM en andere instanties

In de tabel E.7.3 staan de beschikbare humaan-toxicologische evaluaties van deze stof samengevat. Dit zijn evaluaties van erkende (inter)nationale instanties.

Tabel E.7.3 Beschikbare beoordelingen van de stof.

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
BAUA, 2017	DNEL (oraal, algemene bevolking, levenslange blootstelling): 7 mg/kg lg per dag	NOAEC: 600ppm/1800 mg/m ³ . Correctie voor blootstellingsduur (6/24 x 5/7) Omgerekend naar orale blootstelling (1,37 m ³ /h en 60 kg) AF 25 (2,5 interspecies x 10 intraspecies)

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
US EPA, 2012b	Chronische RfD: 0,9 mg/kg lg per dag	Gebaseerd op basis van BMDL _{1SD} ¹ : 928 mg/kg lg per dag op verminderd lichaamsgewicht in pups in een 2-generatiestudie bij ratten en een onzekerheidsfactor van 1000 (intra- en interspecies elk 10, 10 voor ontbreken van orale standaard tox en ontwikkelingsstudies.
RIVM, 1991, 2001	Voorlopige TDI: 0,01 mg/kg lg per dag	Bij gebrek aan orale data gebaseerd op route-to- route extrapolatie vanuit inhalatoire TCA van 35 µg/m ³ , zoals eerder door RIVM in 1991 afgeleid.

¹ BMDL_{1SD} = 95% lower confidence limit on the maximum likelihood estimate of the dose corresponding to a 1 SD (standard deviation) change from the control mean.

Relevante toxicologische informatie

Toxicokinetiek

THF wordt eenvoudig geabsorbeerd via meerdere routes, waarna het systemisch verspreidt en snel wordt gemetaboliseerd en uitgescheiden. Er is geen humane data beschikbaar over de snelheid of mate van absorptie van THF na orale blootstelling. Studies met ratten en muizen laten echter zien dat radioactief gelabeld THF eenvoudig wordt opgenomen uit het maagdarmkanaal na orale blootstelling. De snelle excretie van THF na orale blootstelling vindt voornamelijk plaats via uitgeademde lucht (US EPA, 2012a). THF ondergaat oxidatief metabolisme door CYP450-enzymen in de lever, waarbij koolstofdioxide (CO₂) de uiteindelijke metaboliet is. Tussenvolgende metabolieten zijn 5-hydroxy-THF en 4-hydroxybutanal, welke verder kunnen oxideren tot γ-butyrolacton (GBL), γ-hydroxybutyric zuur (GHB) en succinaldehyde (US EPA, 2012a).

Orale studies met herhaalde blootstelling

In het REACH-registratiedossier staat een orale studie met herhaalde blootstelling beschreven uit 1988. Ratten (10/sexe/dosis) werden 4 weken blootgesteld aan 1, 10, 100 en 1000 mg/L THF in drinkwater. De geschatte blootstelling aan THF was voor mannetjes en vrouwtjes respectievelijk 0,1, 0,8, 10,2, 95,5 (mg/kg lg/dag) en 0,1, 0,1¹⁷, 10,7, 111,3 (mg/kg lg/dag). Er werd een NOAEL van 1000 mg/L drinkwater bepaald, op basis van minimale tot milde veranderingen in de lever, nieren en schildklier, welke niet vergezeld gingen met biochemische of hematologische veranderingen en beschouwd werden als adaptief van aard (Komsta et al., 1988).

¹⁷ Volgens de orde van grootte van de blootstelling, moet deze waarde (0,1) waarschijnlijk 1,0 zijn.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Er is een één-generatie dose-range finding studie uitgevoerd in 1994 met THF (US EPA, 2012a). Mannelijke en vrouwelijke Wistar ratten (10/sexe/dosis) werden blootgesteld aan 0, 4000, 8000 of 12000 ppm THF in drinkwater gedurende 7 weken voorafgaand aan de paring en tijdens cohabitatie, dracht en lactatie. Er waren geen effecten voor reproductieve eindpunten. Het gemiddelde gewicht van mannelijke en vrouwelijke F1 pups was significant lager in de midden en hoog gedoseerde groepen (afname van gemiddeld 8% en 15% in mannelijke F1 pups voor respectievelijk midden en hoge dosis, en 11% en 15% in vrouwelijke F1 pups voor respectievelijk midden en hoge dosis). EPA identificeerde voor deze studie een NOAEL van 571 mg/kg lg/dag en een LOAEL van 1005 mg/kg lg/dag op basis van een afname in lichaamsgewichtstoename van de pups (US EPA, 2012a).

Op basis van de resultaten uit de één-generatie studie zijn mannelijke en vrouwelijke Wistar ratten (25 per sexe/dosis en generatie) in een twee-generatie studie blootgesteld aan 0, 1000, 3000 of 9000 ppm THF in drinkwater (US EPA, 2012a; Hellwig et al., 2002).

Zowel F1 als F2 generatie pups hadden een dosisafhankelijke verminderde gewichtstoename (10-12% bij hoge dosis in F1 pups, en respectievelijk 3-7% en 10% bij midden en hoge dosis in F2 pups), voornamelijk tijdens PND 7-14. In F2 pups waren er verder ook nog andere vertragingen in de ontwikkeling bij hoge dosisblootstelling, waaronder later openen van de ogen en vaker voorkomen van schuine snijtanden. US EPA concludeerde dat deze eindpunten duiden op een verlate of veranderde groei als gevolg van blootstelling aan THF. EPA leidde een NOAEL af van 3000 ppm en een LOAEL van 9000 ppm voor deze studie. De bijbehorende doses (mg/kg lg/dag) is afhankelijk van de generatie en blootstelling gerelateerde eindpunten. Zie tabel E.7.4.

Tabel E.7.4 Samenvatting van effect levels die zijn waargenomen in 2-generatie reproductiestudie in Wistar ratten die zijn blootgesteld aan THF via drinkwater (US EPA, 2012a; Hellwig et al., 2002).

Effect	NOAEL (mg / kg lg / dag)	LOAEL (mg / kg lg / dag)
F0 Mannen – toename in niergewicht	268	714
F0 Vrouwen – afname in lichaamsgewicht, toename in niergewicht	322	835
F1 Volwassen mannen – verminderde lichaamsgewichtstoename	293	788
F1 Volwassen vrouwen – verminderde lichaamsgewichtstoename	362	898
F1 Pups – verminderde lichaamsgewichtstoename	381	1071
F2 Pups – verminderde lichaamsgewichtstoename, verlaat openen van ogen en toename van aantal pups met schuine snijtanden	385	974

Voor het bepalen van de RfD heeft US EPA dosis-respons modellering uitgevoerd op de verminderde lichaamsgewichttoename in de F1 en F2 pups, resulterend in een laagste BMDL_{1SD} van 928 mg/kg lg/dag. Door een totale onzekerheidsfactor van 1000 toe te passen op deze BMDL_{1SD} werd een orale RfD vastgesteld van 0,9 mg/kg lg/dag (US EPA, 2012ab). De onzekerheidsfactor van 1000 bestaat uit een factor 10X10 voor inter- en intraspecies verschillen en een factor 10 voor het ontbreken van orale standaard toxiciteits- en ontwikkelingsstoxiciteitsstudies (US EPA, 2012ab).

Carcinogeniteit

Er zijn geen carcinogeniteitsstudies waarbij dieren oraal zijn blootgesteld aan THF. In een tweejarige inhalatoire carcinogeniteitsstudie met blootstellingen aan THF van 200, 600 en 1800 ppm (590, 1770 en 5310 mg/m³) werden hepatocellulaire adenomen en carcinomen gevonden in vrouwelijke muizen (statistisch significante toename in incidentie bij hoogste dosering, en statistisch significante trend) en kwamen adenomen en carcinomen in niertubuli vaker voor bij mannelijke ratten bij de midden en hoogste dosis (niet statistisch significant, maar wel met positieve trend) (NTP, 1998). In een heranalyse door een Pathology Working Group werden de niercarcinomen echter gediagnostiseerd als adenomen, en was de toename in incidentie daarvan beperkt tot de hoogste dosis groep. Deze werkgroep stelde twee mogelijke niet-genotoxische mechanismen voor die tot de niertumoren zouden kunnen leiden, beiden beschouwd als van verminderde relevantie voor de mens: chronische progressieve nefropathie en α 2u-globuline nefropathie. Het RAC heeft op basis van de studieresultaten en de heranalyse geoordeeld dat definitief bewijs voor één van deze twee mechanismen ontbreekt en dat humane relevantie van de niertumoren dus niet uitgesloten kan worden, hetgeen classificatie als Carc. 2 rechtvaardigt. De levertumoren in de vrouwelijke muis kwamen volgens RAC niet in aanmerking voor classificatie, omdat die van nature veel voorkomen in de geteste muizenstam (RAC, 2010).

Omdat het mechanisme achter de tumoren niet duidelijk is, zou US EPA normaliter een *inhalation unit risk* (IUR) afleiden voor THF op basis van lineaire extrapolatie. US EPA heeft dat echter niet gedaan, omdat dat mogelijk tot een overschatting van het risico op kanker zou leiden. THF lijkt namelijk niet genotoxisch te zijn, hetgeen misschien een drempelbenadering (dus niet-lineaire extrapolatie) mogelijk zou maken. Maar gegevens over de dosis-respons van een precursoreffect ontbreken, dus US EPA heeft daar geen RfC voor kunnen afleiden (US EPA, 2012ab).

In 2013 is tetrahydrofuran door Duitsland op de CoRAP lijst geplaatst onder andere vanwege verdenking op carcinogeniteit en wijdverspreid gebruik (werknemers en consumenten). In het conclusiedocument heeft Duitsland een DNEL_{oraal, algemene bevolking, levenslange blootstelling} van 7 mg/kg lg per dag afgeleid op basis van de NOAEC van 600 ppm/1800 mg/m³ geïdentificeerd in de tweejarige inhalatoire carcinogeniteitsstudie zoals hierboven beschreven (BAUA, 2017). Door een totale onzekerheidsfactor van 25 (2,5 interspecies x 10 intraspecies) toe te passen, te corrigeren voor blootstellingsduur (6/24 x 5/7) en om te reken naar orale blootstelling op basis van humane inhalatievolume van 1,37 m³/h en een

lichaamsgewicht van 60 kg (berekening: $((1800 \text{ mg/m}^3 / 25) \times (6/24 \times 5/7) \times (1,37 \text{ m}^3/\text{h} \times 24 \text{ h}))/60 \text{ kg}$). Het inhalatie volume dat door BUAU is gebruikt, wijkt af van wat in ECHA (2012) als standaard wordt aangegeven, namelijk 20 m³ per 24 uur gebruikt. Het conclusiedocument is opgesteld door de evaluerende lidstaat, in dit geval Duitsland (BAUA, 2017). Dit conclusiedocument is geen officieel door ECHA vastgesteld document, zoals bijvoorbeeld wel geldt voor opinies van het *Risk Assessment Committee* van ECHA.

Evaluatie

Het RIVM heeft niet eerder een i-drinkwaterrichtwaarde afgeleid voor tetrahydrofuraan. Wel heeft het RIVM in het verleden een TDI voor de stof afgeleid, maar die was 'voorlopig', omdat die bij gebrek aan orale data gebaseerd moest worden op route-to-route extrapolatie vanuit de inhalatoire TCA (RIVM, 1991, 2001).

Nadien zijn wel enkele orale studies beschikbaar gekomen, op basis waarvan de US EPA een orale RfD heeft vastgesteld van 0,9 mg/kg lg/dag op basis van puutoxiciteit in een twee-generatiestudie (zie 3.2). Om te zien of deze RfD ook de mogelijke, niet-genotoxische carcinogene eigenschappen van THF afdekt, is gekeken wat eventueel de orale TDI op basis van carcinogeniteit zou zijn, uitgaande van een drempelbenadering en route-to-route extrapolatie vanuit de inhalatoire NOAEC voor niertumoren van 1770 mg/m³. Na correctie van proefdierblootstelling naar humane blootstelling bedraagt de NOAEC 316 mg/m³ ($= 1770 \times 6\text{h}/24\text{h} \times 5\text{d}/7\text{d}$). Deze komt na route-to-route extrapolatie overeen met een orale NOAEL van 90 mg/kg lg/dag ($= 316 \times 20 \text{ m}^3 / 70 \text{ kg lg}$). Voor de toe te passen onzekerheidsfactor is gekeken naar welke factoren US EPA heeft gebruikt op de inhalatoire dataset t.b.v. de afleiding van een inhalatoire RfC. Dat waren een factor 10 voor intraspecies en 3 voor interspecies verschillen, 1 voor duur van de studie en 3 voor gebrekkige database vanwege het ontbreken van een twee-generatiestudie met inhalatoire blootstelling, resulterend in een totaleonzekerheidsfactor van (afgerond) 100 (US EPA, 2012ab). Toepassing van een onzekerheidsfactor van 100 op de NOAEL van 90 mg/kg lg/dag zou resulteren in een orale TDI van 0,9 mg/kg lg/dag op basis van carcinogeniteit. Overeenkomend dus met de orale RfD op basis van puutoxiciteit.

Op basis van bovenstaande wordt de orale RfD van 0,9 mg/kg lg/dag genomen als indicatieve Toelaatbare Dagelijkse Inname (i-TDI) voor THF.

Afleiding indicatieve drinkwaterrichtwaarde

De indicatieve drinkwaterrichtwaarde wordt afgeleid op basis van de i-TDI van 0,9 mg/kg lichaamsgewicht per dag voor een persoon van 70 kg die dagelijks 2 L water drinkt. Drinkwater mag voor 20% bijdragen aan toelaatbare inname:

$$\text{i-drinkwaterrichtwaarde} = \frac{0,9 \times 70 \times 0,2}{2} = 6,3 \text{ mg/L}$$

Conclusies

In tabel E.7.5 wordt per stof de afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde weergegeven.

Tabel E.7.5 Afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor tetrahydrofuraan.

Stof (Cas nr.)	indicatieve drinkwaterrichtwaarde
Tetrahydrofuraan (109-99-9)	6,3 mg/L

Referenties

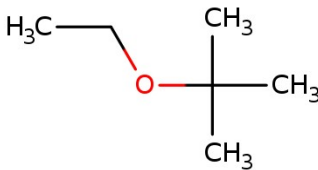
- De Poorter LRM, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE. 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2015-0057.
- DuPont Haskell Laboratory. (1980) Tetrahydrofuran (THF) inhalation: effect on the rat conceptus. E.I. DuPont de Nemours and Company, Newark, DE; HLR-750-82. Submitted under TSCA Section 8ECP; EPA Document No. 88-920001524; NTIS No. OTS0535908.
- ECHA. 2022. Registratiedossier tetrahydrofuran. Beschikbaar via <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/15474>. (Geraadpleegd op 19-01-2022)
- Hellwig, J, Gembardt, C, & Jasti, S. (2002). Tetrahydrofuran: two-generation reproduction toxicity in Wistar rats by continuous administration in the drinking water. Food and chemical toxicology, 40(10), 1515-1523.
- Komsta, E, Chu, I, Secours, VE, Valli, VE, Villeneuve, DC. 1988. Results of a short-term toxicity study for three organic chemicals found in Niagara river drinking water. Bulletin of environmental contamination and toxicology, 41, 515-522.
- NTP. 1998. Toxicology and carcinogenesis studies of tetrahydrofuran (CAS No. 109-99-9) in F344/N rats and B6C3F1 mice. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services; NTP TR- 475. Available from the National Institute of Environmental Health Services, Research Triangle Park, NC.
- PubChem. 2022. Tetrahydrofuran (Compound). Beschikbaar via <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/8028#section=LogKoa> Geraadpleegd op 22-02-2022.
- RAC. 2010. Opinion proposing harmonized classification and labelling at community level of tetrahydrofuran. Committee for Risk Assessment RAC. Beschikbaar via <https://echa.europa.eu/documents/10162/d964eb97-ffaa-e792-8ecd-4464f73d25a2> Geraadpleegd op 31-01-2022.
- RIVM. 2022. Zoeksysteem risicovolle stoffen. Beschikbaar via <https://rvszoeksysteem.rivm.nl/stof/detail/3445> (Geraadpleegd op 21-01-2022).
- RIVM. 2001. Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. Bilthoven, Nederland: RIVM. Report 711701 025.
- RIVM. 1991. Voorstel voor de human-toxicologische onderbouwing van C- (toetsings)waarden. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 725201005.
- US EPA. 2012a. IRIS Toxicological Review of Tetrahydrofuran (THF) (Final Report). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, EPA/635/R-11/006F. Beschikbaar via <https://iris.epa.gov/static/pdfs/1023tr.pdf> (Geraadpleegd op 19-01-2022).

- US EPA. 2012b. IRIS Summary of Tetrahydrofuran. Beschikbaar via https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/1023_summary.pdf (Geraadpleegd op 19-01-2022).
- Van der Aa NGFM, Van Leerdam RC, Van de Ven BM, Janssen PJCM, Smit CE, Versteegh JFM. 2017. Evaluatie signaleringsparameter nieuwe stoffen drinkwaterbeleid. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2017-0091.

Bijlage E.8**Ethyl-tertiair-butylether (ETBE)***Informatie over de stof***Kenmerken van de stof**

In de tabellen E.8.1 en E.8.2 staan de kenmerken van de stof samengevat. De stofeigenschappen zijn overgenomen uit het REACH registratiedossier en uit de Classificatie en Labelling (C&L) inventaris.

Tabel E.8.1 Identiteit en status.

Stofnaam	Ethyl- <i>tert</i> -butylether
IUPAC-naam	2-ethoxy-2-methylpropaan
Synoniemen	ETBE, ethyl tertiary butyl ether, <i>tert</i> -butyl ethyl ether, 2-methyl-2-ethoxypropaan
CAS-nummer	637-92-3
Geharmoniseerde classificatie ¹	-
Zelfclassificatie in C&L inventaris ¹	STOT SE 3 (H336 en H335) Eye Irrit. 2 (H319) Skin Irrit. 2 (H315) Asp. Tox. 1 (H304) Acute Tox. 3/4 (H331/332)
REACH / (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof ²	-
Molecuulformule	C ₆ H ₁₄ O
Smiles	O(CC)C(C)(C)C
Structuurformule	

¹ Relevante classificatie voor gezondheidseffecten

² De lijst van pZZS en ZZS wordt twee keer per jaar bijgewerkt. De status van een stof kan veranderd zijn sinds de publicatie van dit advies. De actuele status is te vinden via <https://rvszoekstelsysteem.rivm.nl/>

Tabel E.8.2 Relevante fysisch-chemische eigenschappen en informatie over gedrag in het milieu.

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	102,17		Pubchem, 2022
Oplosbaarheid in water [mg/L]	16400	Bij 20 °C	ECHA, 2022
Dampspanning [Pa]	17000	Bij 25 °C	ECHA, 2022

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Henry-coëfficiënt [atm m ³ /mol]	1,64 x 10 ⁻³	Bij 25 °C	Pubchem, 2022
octanol/water partitiecoëfficiënt [log K _{ow}]	1,48	Bij 20 °C	ECHA, 2022

Toepassing van de stof

Ethyl-*tert*-butylether (ETBE) wordt toegepast als additief in fossiele brandstoffen. Het wordt gefabriceerd uit ethanol en isobuteen (ECHA, 2022). ETBE kan vrijkomen in het milieu door lekkage of morsen van benzine of evaporatie. Mensen kunnen worden blootgesteld aan ETBE via drinkwater afkomstig van vervuild grondwater of door inhalatie van afgassen met ETBE (US EPA, 2021).

Toxicologische informatie

Beoordelingen door het RIVM en andere instanties

In tabel E.8.3 staan de beschikbare humaan-toxicologische evaluaties van deze stof samengevat. Dit zijn evaluaties van erkende (inter)nationale instanties.

Tabel E.8.3 Beschikbare beoordelingen van de stof.

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
US EPA, 2021	Orale RfD: 1 mg/kg lg/dag	Gebaseerd op basis van een <i>human equivalent dose</i> (HED) van 28,8 mg/kg lg/dag op basis van een BMDL ₁₀ * van 120 mg/kg lg/dag, als resultaat van toegenomen absoluut niergewicht in een drinkwaterstudie met ratten en een onzekerheidsfactor van 30 (factor 3 voor interspecies variatie en factor 10 voor intraspecies variatie).

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
RIVM, 2009	TDI: 0,25 mg/kg lg/dag	Gebaseerd op een NOAEL van 250 mg/kg lg/dag op basis van afgenomen lichaamsgewicht in ouderdieren in een twee-generatie rattenstudie, en een onzekerheidsfactor van 1000 (10 elk voor interspecies en intraspecies variatie, en 10 voor beperkingen in de database).

* Benchmark dose lower confidence limit corresponderende met een effectgrootte van 10% (BMDL₁₀).

Het RIVM heeft in 2009 een Toelaatbare Dagelijkse Inname (TDI) voor ETBE van 0,25 mg/kg lg/dag afgeleid op basis van een NOAEL van 250 mg/kg lg/dag voor afgenomen lichaamsgewicht in ouderdieren in een twee-generatie studie bij ratten. Op de NOAEL is een veiligheidsfactor van 1000 toegepast, welke is opgebouwd uit 10 voor interspecies verschillen, 10 voor intraspecies verschillen en 10 voor beperkingen in de dataset. Destijds waren er naast de door RIVM beschreven twee-generatie studie en ontwikkelingstoxiciteitsstudie geen andere (semi)chronische orale blootstellingsstudies of carcinogeniteitsstudies bekend. Na 2009 zijn meerdere (semi)chronische studies beschikbaar gekomen. US EPA (2021) heeft deze nieuwe studies meegenomen in zijn toxicologische evaluatie. Sectie 3.2 hieronder is een samenvatting van de voor drinkwaterrichtwaarde relevante onderdelen uit de evaluatie van US EPA, inclusief de afgeleide orale referentie dosis (RfD) (US EPA, 2021).

Relevante toxicologische informatie

Toxicokinetiek

ETBE wordt in proefdieren snel en vrijwel volledig (>90%) geabsorbeerd na orale blootstelling. Gegevens over orale absorptie in de mens zijn niet bekend. Na inhalatoire blootstelling is de absorptie minder in proefdieren en wordt in de mens geschat op 26%. ETBE en de primaire metaboliet *tert*-butanol (TBA) worden gedistribueerd door het lichaam na orale, inhalatoire en intraveneuze blootstelling. Na ETBE-blootstelling in ratten werd de stof gevonden in nieren, lever en bloed. Uit humane data betreffende excretie van ETBE blijkt dat eliminatie van ETBE na inhalatoire blootstelling plaatsvindt in twee fases via urine (met een halfwaardetijd van respectievelijk 8 minuten en 8,6 uur), en in vier fases via bloed (met halfwaardetijden van 2 minuten, 18 minuten, 1,7 uur en 28 uur). Van de opgenomen ETBE wordt 45-50% uitgeademd. Excretie van ETBE via urine bedraagt minder dan 0,2% van wat is opgenomen. Dit is een indicatie voor verdere metabolisatie van TBA of andere metabolisme- en eliminatieroutes (US EPA, 2021; Nihlén et al., 1998).

Orale studies met herhaalde blootstelling

Door US EPA (2021) zijn meerdere (semi)chronische orale studies met herhaalde blootstelling in ratten beschreven, met niertoxiciteit als overeenkomstig kritisch effect. De sterkste en meest consistente bevindingen na orale blootstelling waren absolute veranderingen in niergewicht in mannelijke en vrouwelijk ratten, urotheelcel hyperplasie in nierbekken in mannelijke ratten en verhoogde bloedconcentraties van totaal cholesterol, bloedureumstikstof en creatinine in mannelijke en vrouwelijk ratten.

US EPA (2021) heeft benchmark dose (BMD)-analyses uitgevoerd op verschillende aan niertoxiciteit gerelateerde eindpunten uit diverse orale studies met ratten. De laagste BMDL₁₀ (benchmark dose lower limit corresponderende met een effectgrootte van 10%) was 60,5 mg/kg lg/dag voor urotheelcel hyperplasie bij mannelijke ratten uit een 2-jaar drinkwaterstudie waarin ratten (50/sekse/dosis) blootgesteld werden aan 0, 625, 2500 of 10.000 ppm (w/w) ETBE, overeenkomend met een ETBE-inname van 0, 28, 121, 542 en 0, 46, 171, 560 mg/kg lg/dag voor respectievelijk mannelijke en vrouwelijke ratten. Echter, omdat het effect niet werd waargenomen bij vrouwelijke ratten of muizen bij beide geslachten, kan niet worden uitgesloten dat dit een specifiek effect is voor de mannelijke rat vanwege accumulatie van alfa-2u-globuline in de nier. Dit effect werd daarom door US EPA niet geschikt geacht voor het afleiden van een RfD voor mensen.

Een geschikter eindpunt voor het afleiden van een RfD was de BMDL₁₀ van 120 mg/kg lg/dag voor toename in het absolute niergewicht bij vrouwelijke ratten in dezelfde 2-jaar drinkwaterstudie. Deze toename was dosisafhankelijk, consistent in meerdere studies en werd niet verstoord door alfa-2u-globuline nefropathie. In de 2-jaar studie nam bij vrouwelijke ratten het absolute niergewicht toe bij 171 mg/kg lg/dag (+10%) en 560 mg/kg lg/dag (+14%), en bij alle concentraties nam het relatieve niergewicht significant toe (+14%, +23% en +37%). Ook bij mannelijke ratten in deze studie nam het absolute niergewicht statistisch significant toe bij 542 mg/kg lg/dag (+18%), net als het relatieve niergewicht bij 121 mg/kg lg/dag (+13%) en 542 mg/kg lg/dag (+32%). US EPA heeft de BMDL₁₀ van 120 mg/kg lg/dag d.m.v. allometrische schaling omgezet naar een humane equivalente dosis (HED) van 28,8 mg/kg lg/dag. Na toepassen van een veiligheidsfactor van 30, welke is opgebouwd uit 3 voor resterende interspecies verschillen en 10 voor intraspecies verschillen, resulteerde een RfD van 1 mg/kg lg/dag (US EPA, 2021).

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

US EPA (2021) heeft meerdere orale ratten- en muizenstudies onderzocht op effecten op mannelijke reproductietoxiciteit, waaronder een één- en twee-generatiestudie, twee 2-jarige carcinogeniteitsstudies en diverse semichronische studies. De één- en twee-generatiestudies lieten geen effect zien op copulatie-, vruchtbaarheids- of spermaparameters bij volwassen mannelijke ratten die werden blootgesteld aan ETBE via maagsonde in de hoogste geteste dosering van 1000 mg/kg lg/dag gedurende 10 weken voorafgaand aan de paring, noch bij F1-mannelijke nakomelingen die tijdens de dracht, lactatie en na het spenen in het dieet zijn blootgesteld. Er werden geen

dosisgerelateerde veranderingen in de histopathologie van de testikels waargenomen bij F0- of F1-mannetjes. Ook in diverse (semi)chronische orale studies werden geen dosisgerelateerde histopathologische veranderingen of significante veranderingen in het absolute gewicht van de mannelijke voortplantingsorganen gezien.

US EPA heeft voor effecten op het vrouwelijke voortplantingssysteem de volgende studies geëvalueerd: een één- en twee-generatiestudie, drie ontwikkelingstoxiciteitsstudies, twee 2-jarige carcinogeniteitsstudies en verschillende semichronische studies. Met uitzondering van één studie werden geen effecten op de gewichtstoename van de moederdieren, de vruchtbaarheid, paring, zwangerschapsparameters of het gewicht van de voortplantingsorganen gezien bij orale doseringen tot en met 1000 mg ETBE/kg lg/dag. Slechts één studie, een ontwikkelingstoxiciteitsstudie in ratten met blootstelling op dag 5-19 van de dracht, liet een verlaagd (gecorrigeerd) maternaal lichaamsgewicht zien bij 1000 mg/kg lg/dag. Dit werd niet waargenomen bij dezelfde dosering in een andere ontwikkelingstoxiciteitsstudie met ratten en in een ontwikkelingstoxiciteitsstudie met konijnen.

Voor effecten op de ontwikkeling heeft US EPA (2021) verschillende studies geëvalueerd waarbij ratten en konijnen via de maagsonde werden blootgesteld aan ETBE. De database bestond uit drie prenatale ontwikkelingstoxiciteitsstudies bij ratten en één bij konijnen, en één- en twee-generatiestudies bij ratten. Er is gering bewijs dat ETBE effect had op de prenatale of postnatale overleving. In een ontwikkelingsstudie met ratten werd een niet-significant verhoogd pre-implantatieverlies waargenomen bij 1000 mg/kg lg/dag (81,8%), bij 300 mg/kg lg/dag (21,2%) en bij 100 mg/kg lg/dag (37,9%). Verhoogd pre-implantatieverlies werd niet waargenomen in de andere beschikbare ontwikkelingstoxiciteitsstudies bij ratten of konijnen. In de één-generatiestudie werd een niet-significant verminderde levensvatbaarheid (10,5%) bij pups waargenomen op dag 4 na de geboorte bij 1000 mg/kg lg/dag. De verminderde levensvatbaarheid werd geassocieerd met ernstige maternale toxiciteit. Verandering in postnatale overleving werd niet waargenomen in de eerste of tweede generatie van de twee-generatiestudie bij ratten. Pre- en postnatale groei (lichaamsgewicht en ontwikkelingsoriëntatiepunten), anogenitale afstand, seksuele rijping en evaluatie van de neurologische functie (inclusief reflexontogenie en beoordelingen van akoestische schrikreactie, pupilvernauwing en motorische activiteit bij nakomelingen) werden niet beïnvloed door blootstelling aan ETBE. In ontwikkelingstoxiciteitstudie werden incidentele structurele (viscerale en skelet) foetale anomalieën waargenomen bij de hoogste geteste dosis (1000 mg/kg lg/dag). De bevindingen waren beperkt tot verhoogde incidenties van een gereduceerde lendenrib en een niet-verbeend 4e middenvoetsbeentje in twee rattenstudies en niet-verstard sprongbeen en afwezige rechter atrioventriculaire klep in een konijnenstudie. Deze effecten op het skelet werden niet bevestigd in andere diersoort.

US EPA (2021) concludeert dat de beschikbare orale studies niet lijken te wijzen op reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit als potentiële gevaarseigenschap van ETBE voor de mens.

Mutageniteit

ETBE was negatief in *in vitro* genmutatietesten (Amestest in bacteriën en met Chinese hamstercellen), in *in vitro* chromosoom aberratietest met Chinese hamstercellen en in vijf *in vivo* micronucleus testen met somatische cellen van muizen en ratten (ECHA, 2022; US EPA 2021). US EPA (2021) concludeert dat de meeste studies aangeven dat ETBE geen genotoxiciteit induceert in de geteste systemen. Echter, een definitieve conclusie is niet mogelijk omdat studies naar bijvoorbeeld chromosomale aberraties en deoxyribonucleïnezuur [DNA]-adducten ontbreken. Verder zijn de meeste studies ongepubliceerde rapporten zonder peer review. Recentere studies laten zien dat aldehyde dehydrogenase (ALDH) invloed heeft op de genotoxiciteit van ETBE (US EPA, 2012a). Verschillende *in vivo* en *in vitro* genotoxiciteitstesten lieten een verhoogde genotoxiciteit zien bij muizen waarbij ALDH2 afwezig was.

Carcinogeniteit

In een 2-jaar durende inhalatiestudie werden levertumoren waargenomen bij mannelijke (maar niet bij vrouwelijke) ratten bij de hoogste dosering (20900 mg/m³) (US EPA, 2021). Echter, er werden geen tumoren waargenomen in twee orale carcinogeniteitsstudies bij ratten. Hoewel één studie (met toediening van ETBE via maagsonde) daarvan niet bruikbaar was vanwege een hoge sterfte in de controlegroep (25-28% na twee jaar), was de andere carcinogeniteitsstudie (met toediening via drinkwater) goed ontworpen, uitgevoerd en gerapporteerd. In deze 2-jarige drinkwaterstudie werden mannelijke en vrouwelijke ratten (50/seksedosis) blootgesteld aan 0, 625, 2500 of 10.000 ppm (w/w) ETBE, overeenkomend met een ETBE-inname van 0, 28, 121, 542 en 0, 46, 171, 560 mg/kg lg/dag voor respectievelijk mannelijke en vrouwelijke ratten (ECHA, 2022; US EPA, 2021; Suzuki et al., 2012). Er was geen significante toename in tumoren waargenomen in welk orgaan of seksedosis dan ook.

US EPA (2021) concludeert dat het bewijs voor carcinogeniteit via inhalatie suggestief is aangezien levertumoren alleen werden waargenomen bij mannelijke ratten. Het bewijs voor carcinogeniteit bij orale blootstelling is onvoldoende aangezien er geen tumoren werden waargenomen in orale carcinogeniteitstudies met ratten. Derhalve heeft US EPA ook geen orale slope factor afgeleid.

Evaluatie

Het RIVM heeft in 2009 een Toelaatbare Dagelijkse Inname (TDI) bepaald voor ETBE van 0,25 mg/kg lg/dag op basis van een NOAEL van 250 mg/kg lg/dag voor afgenomen lichaamsgewicht in volwassen ratten in een 2-generatie reprotoxiciteitsstudie, en een onzekerheidsfactor van 1000 (10 elk voor interspecies en intraspecies variatie, en 10 voor een beperkte dataset). Er zijn echter na die tijd nieuwe studies beschikbaar gekomen waarop de US EPA (2021) benchmark dose (BMD)-analyses heeft uitgevoerd. Een BMDL heeft de voorkeur boven een NOAEL aangezien een BMDL een wetenschappelijk beter onderbouwde PoD is dan een NOAEL.

Deze nieuwe studies zijn meegenomen in een recente toxicologische evaluatie door US EPA (2021). US EPA heeft toegenomen absoluut

niergewicht bij vrouwelijke ratten geselecteerd als kritisch effect, omdat dit een gevoelige indicator is van niertoxiciteit en geïnduceerd werd op een dosis-afhankelijke manier. Effecten op nieren bij vrouwelijke ratten worden door US EPA geïdentificeerd als zijnde een potentieel gezondheidseffect voor mensen (US EPA, 2021). Door middel van benchmarkdose (BMD) modellering is een BMDL₁₀ (benchmark dose lower limit corresponderende met een effectgrootte van 10%) bepaald van 120 mg/kg lg/dag (US EPA, 2021). Deze BMDL is vervolgens omgezet in een humane equivalente dosis (HED) van 28,8 mg/kg lg/dag welke vervolgens is gedeeld door een onzekerheidsfactor van 30 ter compensatie voor resterende interspecies (factor 3) en intraspecies (factor 10) variatie, om zo te komen tot een orale RfD van 1 mg/kg lg/dag.

Uitgaande van de bovengenoemde informatie wordt de RfD van 1 mg/kg lg/dag gebruikt als i-TDI voor de afleiding van de indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor ETBE.

Afleiding indicatieve drinkwaterrichtwaarde

De indicatieve drinkwaterrichtwaarde wordt afgeleid op basis van de i-TDI van 1 mg/kg lichaamsgewicht per dag voor een persoon van 70 kg die dagelijks 2 L water drinkt. Drinkwater mag voor 20% bijdragen aan toelaatbare inname:

$$\text{i-drinkwaterrichtwaarde} = \frac{1 \times 70 \times 0,2}{2} = 7 \text{ mg/L}$$

Conclusies

In tabel E.8.4 wordt per stof de afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde weergegeven.

Tabel E.8.4 Afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor ethyl-tert-butylether.

Stof (Cas nr.)	indicatieve drinkwaterrichtwaarde
Ethyl-tert-butylether (CAS nr 637-92-3)	7 mg/L

Referenties

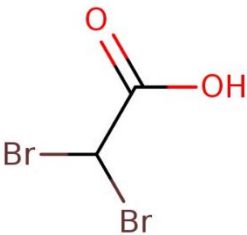
- De Poorter LRM, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE. 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2015-0057.
- ECHA. 2022. 2-Ethoxy-2-methylpropane. Beschikbaar via <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/15520>, geraadpleegd op 07-03-2022.
- Gaoua W. 2004. Ethyl tertiary-butyl ether (ETBE): Two-generation study (reproduction and fertility effects) by the oral route (gavage) in rats. Centre International de Toxicologie, Evreux, France. CIT study No. 24859 RSR, unpublished study for TotalFinaElf on behalf of the ETBE Producers' Consortium.
- Johanson, G, Nihlén, A, & Löf, A. 1995. Toxicokinetics and acute effects of MTBE and ETBE in male volunteers. Toxicology letters, 82, 713-718.

- Nihlén, A., Löf, A., & Johanson, G. (1998). Controlled Ethyltert-Butyl Ether (ETBE) Exposure of Male Volunteers: I. Toxicokinetics. *Toxicological Sciences*, 46(1), 1-10.
- Pubchem. 2022. Tert-Butyl ethyl ether. Beschikbaar via <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/12512>, geraadpleegd op 07-03-2022.
- RIVM. 2009. Re-evaluation of some human-toxicological Maximum Permissible Risk levels earlier evaluated in the period 1991-2001. National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven. RIVM rapport 711701092.
- Suzuki, M, Yamazaki, K, Kano, H, Aiso, S, Nagano, K, Fukushima, S. 2012. No carcinogenicity of ethyl tertiary-butyl ether by 2-year oral administration in rats. *The Journal of Toxicological Sciences*, 37(6), 1239-1246.
- US EPA. 2021. IRIS Toxicological Review of Ethyl Tertiary Butyl Ether (ETBE) (Final Report). US Environmental Protection Agency, Washington, DC, EPA/635/R-20/400Fa, 2021.
- Van der Aa NGFM, Van Leerdam RC, Van de Ven BM, Janssen PJCM, Smit CE, Versteegh JFM. 2017. Evaluatie signaleringsparameter nieuwe stoffen drinkwaterbeleid. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2017-0091.

Bijlage E.9**Dibroomazijnzuur***Informatie over de stof***Kenmerken van de stof**

In de tabellen E.9.1 en E.9.2 staan de kenmerken van de stof samengevat. De stofeigenschappen zijn overgenomen uit de Classificatie en Labelling (C&L) inventaris. Voor dibroomazijnzuur is geen registratiedossier aanwezig.

Tabel E.9.1 Identiteit en status.

Stofnaam	dibroomazijnzuur
IUPAC-naam	2,2-dibromoacetic acid
Synoniemen	dibromoacetic acid
CAS-nummer	631-64-1
Geharmoniseerde classificatie ¹	-
Zelfclassificatie in C&L inventaris ¹	Acute Tox. 4 (H302), Acute Tox. 4 (H312), Skin Corr. 1A/1B (H314), Acute Tox. 4 (H332)
REACH / (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof ²	-
Molecuulformule	C ₂ H ₂ Br ₂ O ₂
Smiles	C(C(=O)O)(Br)Br
Structuurformule	

¹ Relevante classificatie voor gezondheidseffecten

² De lijst van pZZS en ZZS wordt twee keer per jaar bijgewerkt. De status van een stof kan veranderd zijn sinds de publicatie van dit advies. De actuele status is te vinden via <https://rvszoekstelsysteem.rivm.nl/>

Tabel E.9.2 Relevante fysisch-chemische eigenschappen en informatie over gedrag in het milieu.

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	217,84		PubChem, 2022
Oplosbaarheid in water [mg/L]	2,11 * 10 ⁶	Bij 25 °C	PubChem, 2022
Dampspanning [Pa]	3,07	Bij 25 °C	PubChem, 2022
Henry-coëfficiënt [atm m ³ /mol]	4,42 x 10 ⁻⁹	Bij 25 °C	PubChem, 2022

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
octanol/water partitiecoëfficiënt [log Kow]	0,70		PubChem, 2022

Toepassing van de stof

Er is geen melding van industrieel gebruik van dibroomazijnzuur. Gebromeerde azijnzuren worden gevormd tijdens de desinfectie van water dat bromide-ionen en organisch materiaal bevat (WHO, 2004).

Toxicologische informatie

Beoordelingen door het RIVM en andere instanties

In tabel E.9.3 staan de beschikbare humaan-toxicologische evaluaties door erkende (inter)nationale instanties van deze stof samengevat.

Tabel E.9.3 Beschikbare beoordelingen van de stof.

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
IARC, 2013	mogelijk carcinogeen voor de mens (Groep 2B)	Op basis van tumoren in de muis en de rat (NTP, 2007).
US-EPA, 2005	Drinking water equivalent -	Voor dibroomazijnzuur is deze niet afgeleid vanwege te weinig beschikbare (chronische) data.
WHO, 2004	geen	Evaluatie gedaan van de beschikbare informatie maar geconcludeerd dat voor dibroomazijnzuur de gegevens ontoereikend waren voor het afleiden van een TDI.
IPCS, 2000	TDI: 20 µg/kg lg/dag voor dibroomazijnzuur	Op basis van een NOAEL van 2 mg/kg lg/dag in reproductiestudie met mannelijke ratten, gebaseerd op verandering in de vorming van de zaadbuisjes en ontwikkeling van spermatiden.

Relevante toxicologische informatie

Er is geen geharmoniseerde classificatie voor dibroomazijnzuur. Ook is de stof niet aangemerkt als (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof (ZZS).

Toxicokinetiek

Voor dibroomazijnzuur wordt de orale biobeschikbaarheid geschat op 30%. Beperkte *in vitro* data suggereren dat dibroomazijnzuur wordt gemetaboliseerd tot glyoxyaat, hetgeen verder gemetaboliseerd kan

worden tot glycolaat, oxalaat, glycine en koolstofdioxide. Het is niet duidelijk of de oorspronkelijke verbinding of een metaboliet het actieve toxicologische deel vormt. Metabolieten van dibroomazijnzuur lijken snel te worden uitgescheiden, en dibroomazijnzuur vertoont geen tekenen van bioaccumulatie (WHO, 2004).

Orale studies met herhaalde blootstelling

Mannelijke B6C3F1 muizen (zes per dosis) die gedurende 3 weken dibroomazijnzuur kregen toegediend via drinkwater (0, 25, 125 of 500 mg/kg lg/dag) vertoonden een toename van het absolute en relatieve levergewicht in de twee hoogste dosisgroepen (WHO, 2004). In vier verwante, maar onafhankelijke immunotoxiciteitsstudies, werden vrouwelijke B6C3F1 muizen via drinkwater gedurende 28 dagen blootgesteld aan dibroomazijnzuur (0, 14–20, 33–39, 68–73, 132–150 of 236–285 mg/kg lg/dag). De lichaamsgewichttoename en het thymusgewicht waren afgenomen in de hoogste dosisgroep, het levergewicht was toegenomen bij alle geteste doses en het niergewicht was verhoogd in de vier hoogste dosisgroepen. Vanaf de middelste dosis van 68–73 mg/kg lg/dag was het aantal miltmacrofagen dosisafhankelijk verhoogd, wat wijst op immunotoxiciteit. Ook was er een significante dosisafhankelijke vermindering van de IgM-antilichaamvormende celrespons in de milt, wat wijst op een afname van de humorale immuniteit. In deze studie werd een NOAEL voor immunotoxiciteit vastgesteld op 38 mg/kg lg/dag (WHO, 2004).

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

In een reproductiestudie werden mannelijke ratten (10 per dosis) via maagsonde blootgesteld aan 0, 2, 10 of 50 mg/kg lg/dag dibroomazijnzuur gedurende 79 dagen. Gedurende de behandeling werden blootgestelde mannetjes gekoppeld aan niet blootgestelde vrouwtjes. Er werden geen dosis-gerelateerde effecten waargenomen op het aantal vruchtbare mannetjes, de worpgrootte, het aantal jongen per worp of het foetusgewicht. Tijdens de laatste paringsperiode was er een dosisafhankelijke afname van het aantal mannetjes die twee nesten verwekten; dit was alleen significant bij de hoogste geteste dosis. Uit histopathologisch onderzoek kwam een vertraagde of veranderde zaadvorming bij dosis van 10 mg/kg lg/dag of hoger naar voren. Op basis van histologisch bewijs voor veranderingen in de vorming van de zaadbuisjes en een veranderde ontwikkeling van spermatiden, werd de NOAEL bepaald op 2 mg/kg lg/dag (IPCS, 2000). Ook in andere studies werd reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit bestudeerd voor dibroomazijnzuur. Zo beschrijft de WHO nog enkele ontwikkelings- en fertiliteitsstudies in ratten (WHO, 2004). In één studie werd op basis van verhoogde serumlevels van β -estradiol een NOAEL van 125 mg/kg lg/dag gevonden. In de overige studies kon geen NOAEL voor reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit worden vastgesteld. De laagst gerapporteerde maternale toxiciteit was 60 mg/kg lg/dag op basis van verminderde voedsel en waterconsumptie. In een 2-generatiestudie werden mannelijke en vrouwelijke Crl:CD Sprague-Dawley ratten (30/seksedosis) via drinkwater blootgesteld aan dibroomazijnzuur. Hierin werd voor maternale toxiciteit een NOAEL van 4 mg/kg lg/dag gevonden en voor reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit een NOAEL van 4 mg/kg lg/dag voor de P generatie en 4,5 mg/kg lg/dag voor de F1 generatie (US-EPA, 2005).

Mutageniteit en carcinogeniteit

Dibroomazijnzuur was mutageen in *S. typhimurium* en in de Ames-fluctuatietest met *S. typhimurium*-teststam TA100, met en zonder metabole activering, maar niet in stam TA98. Dibroomazijnzuur induceerde DNA-herstel in de SOS chromotest, met en zonder metabole activering. DNA schade secundair aan de productie van oxidatieve stress, zoals gemeten door verhoogde niveaus van 8-hydroxydeoxyguanosine-adducten in lever DNA en thiobarbituurzuur-reactieve stoffen, is gerapporteerd en was niet te wijten aan peroxisoom proliferatie (WHO, 2004). Dibroomazijnzuur induceerde DNA-adducten in de lever van muizen (na acute orale toediening of toediening in het drinkwater gedurende drie weken) en veroorzaakte DNA-beschadiging in bacteriën, en knaagdier- en menselijke cellijnen. Bovendien veroorzaakte het mutaties in bacteriën en een zoogdiercellijn, en micronucleusvorming bij mannelijke muizen *in vivo*. Glyoxylaate, een metaboliet van dibroomazijnzuur, is ook mutageen in bacteriën (IARC, 2013). Samenvattend zijn de resultaten uit *in vitro* mutageniteitstesten voornamelijk positief, en kan ook op basis van de positieve *in vivo* testen geconcludeerd worden dat dibroomazijnzuur genotoxisch is.

De NTP heeft voor dibroomazijnzuur 2-jaars carcinogeniteitsstudies uitgevoerd in ratten en muizen (NTP, 2007). Groepen van 50 mannelijke en 50 vrouwelijke F344/N ratten werden via drinkwater blootgesteld aan 0, 50, 500, of 1000 mg/L dibroomazijnzuur (overeenkomend met gemiddelde dosis van ongeveer 2, 20 en 40 mg/kg lg/dag voor mannetjes en 2, 25 en 40 mg/kg lg/dag voor vrouwtjes). De incidentie van maligne mesothelioom was significant verhoogd in mannelijke ratten 40 mg/kg lg/dag. Een positieve trend in de incidentie van mononucleaire celleukemie trad op bij vrouwelijke ratten, waarbij deze significant was verhoogd bij de hoogste dosis. Bij mannetjes daarentegen werd een negatieve trend waargenomen in de incidentie van mononucleaire celleukemie. De incidentie van cysteuze degeneratie van de lever was significant verhoogd in alle blootgestelde groepen van mannelijke ratten. De incidentie van alveolaire epitheliale hyperplasie was significant verhoogd in 25 en 40 mg/kg lg/dag vrouwtjes, en de incidentie van nefropathie was significant verhoogd in alle blootgestelde groepen vrouwtjes.

Ook groepen van 50 mannelijke en 50 vrouwelijke B6C3F muizen werden gedurende 2 jaar blootgesteld aan 0, 50, 500 en 1000 mg dibroomazijnzuur per liter drinkwater. Dit kwam overeen met een gemiddelde dosis van ongeveer 4, 45 en 87 mg/kg lg/dag voor mannetjes en 4, 35 en 65 mg/kg lg/dag voor vrouwtjes. De incidentie van leverneoplasma's trad op met positieve trends bij mannelijke en vrouwelijke muizen. De incidentie van hepatocellulair adenoom en van hepatocellulair adenoom of carcinoom (gecombineerd) was significant verhoogd in alle blootgestelde groepen mannetjes en in 35 en 65 mg/kg lg/dag vrouwtjes. De incidentie van hepatoblastoom was significant verhoogd bij 45 en 87 mg/kg lg/dag mannetjes, en de incidentie van hepatocellulair carcinoom was significant verhoogd bij 87 mg/kg lg/dag mannetjes en 35 mg/kg lg/dag vrouwtjes. De incidentie van alveolair/bronchiolair adenoom trad op met positieve trends in mannetjes en vrouwtjes, en de incidentie in 45 mg/kg lg/dag mannetjes was significant groter dan die in controles.

IARC heeft op basis van de resultaten uit de NTP studie dibroomazijnzuur geclassificeerd als mogelijk carcinogeen voor de mens (Groep 2B). Het mechanisme van het doen ontstaan van tumoren is niet volledig duidelijk, maar IARC noemt zowel oxidatieve stress als genotoxiciteit tot de mogelijkheden (IARC, 2013).

Evaluatie

Het RIVM heeft nog niet eerder een i-drinkwaterrichtwaarde afgeleid voor dibroomazijnzuur. Wel is de stof in het verleden geëvalueerd door de WHO, IPCS, US-EPA en IARC.

In de WHO evaluatie is kritisch gekeken naar de eerder door IPCS afgeleide TDI van 20 µg/kg lg/dag voor dibroomazijnzuur. Omdat in de studie waarop deze TDI gebaseerd is alleen maar is gekeken naar mogelijke reproductietoxische effecten in mannetjes, en er voor dibroomazijnzuur geen systemische toxiciteitsstudies met een subchronische duur of langer beschikbaar waren, noch toxicokinetische studies, een carcinogeniteitsstudie, een ontwikkelingsstudie bij een tweede soort en een multigeneratiestudie voor reproductietoxiciteit, werden voor dibroomazijnzuur de beschikbare gegevens door de WHO destijds ontoereikend geacht voor het afleiden van een TDI.

De carcinogeniteit van dibroomazijnzuur is later (2007) onderzocht door NTP, en dibroomazijnzuur bleek zowel in de muis als in de rat tumoren te induceren. IARC heeft dibroomazijnzuur op basis van de resultaten uit de NTP studie geclassificeerd als mogelijk carcinogeen voor de mens. Omdat dibroomazijnzuur als genotoxisch beschouwd moet worden, en een eventueel genotoxisch mechanisme achter het ontstaan van de tumoren niet uitgesloten kan worden, wordt voor dibroomazijnzuur de kankerrisicobenadering gevolgd. Uitgangspunt is de laagste tumorigene dosis van 4 mg/kg lg/dag in mannelijke muizen, op basis van een verhoogde incidentie van levertumoren (adenomen, en adenomen en carcinomen gecombineerd). Voor (mogelijk) genotoxische carcinogenen heeft de Europese Kaderrichtlijn Water voor orale blootstelling via drinkwater een acceptabel extra kankerrisico niveau van 1 op 10⁶ per leven vastgesteld. Met behulp van de kankerrisicobenadering kan voor dibroomazijnzuur een laagste i-HL_{kanker,oraal} van 1,49 ng/kg lg/dag berekend worden.

Berekening additioneel kankerrisico

De dosering dibroomazijnzuur die leidt tot een additioneel kankerrisico wordt berekend met de volgende vergelijkingen (gebaseerd op Linders, 1990; Gezondheidsraad, 2012 en ECHA, 2012):

$$D_h^x = \frac{I_{\text{human}}}{I_{\text{exp}}} \times \frac{t_{\text{exp}}}{t_{\text{life}}} \times \frac{t_{\text{exposure}}}{t_{\text{life}}} \times d_{\text{exp}}$$

$$d_{\text{exp}} = d_{\text{exp,animal}} \times \frac{1}{\text{ASF}}$$

waarin:

D_h^x : concentratie waarbij het voor de mens geaccepteerde kankerrisico bereikt wordt;

I_{human} : geaccepteerd extra kankerrisico (= 10⁻⁶ voor water)

I_{exp} : tumorincidentie bij laagste tumorigene dosis in het proefdierexperiment;

t_{exp} : duur van het proefdierexperiment in dagen;

t_{life} : levensduur van proefdieren in dagen (muis = 750);
 $t_{exposure}$: blootstellingsduur in dagen;
 d_{exp} : laagste tumorigene dosis, aangepast naar blootstellingsduur van algemene bevolking (7 dagen per week);
 $d_{exp, animal}$: laagste tumorigene dosis in proefdiereperiment;
 ASF : assessment factor (default 7 voor muis naar mens (ECHA, 2012))

De factor t_{exp}/t_{life} corrigeert voor de extra tumoren die gedurende het leven gevormd zouden zijn in het geval het experiment korter is dan de levensduur van het proefdier.

De factor $t_{exposure}/t_{life}$ corrigeert voor de extra tumoren die gedurende het leven gevormd zouden zijn in het geval de blootstellingsduur korter is dan de levensduur van het proefdier.

Dit levert de volgende resultaten op voor dibroomazijnzuur:
 Duur blootstelling en duur experiment: beiden 736 dagen, beschikbaar *ad libitum* in drinkwater

Laagste tumorigene dosis: 4 mg/kg/ lg/dag

Tumorincidentie leveradenomen (mannetjes): 37/50 vs 18/49

(controles) $\rightarrow I_{exp} = 35/50 - 18/49 = 0,37$; leveradenomen en -

carcinomen gecombineerd (mannetjes): 41/50 vs 28/49 (controles) $\rightarrow$

$I_{exp} = 41/50 - 28/49 = 0,25$

$$D_h^x = \frac{10^{-6}}{0,37} \times \frac{736}{750} \times \frac{736}{750} \times \frac{4 \times 1}{7} = 1,49 \text{ ng/kg lg per dag}$$

$$D_h^x = \frac{10^{-6}}{0,25} \times \frac{736}{750} \times \frac{736}{750} \times \frac{4 \times 1}{7} = 2,2 \text{ ng/kg lg per dag}$$

Afleiding indicatieve drinkwaterrichtwaarde

Voor dibroomazijnzuur wordt de indicatieve drinkwaterrichtwaarde afgeleid op basis van de i-HL_{kanker,oraal} van 1,49 ng/kg lichaamsgewicht per dag voor een persoon van 70 kg die dagelijks 2 L water drinkt. De WHO past bij genotoxisch carcinogenen geen allocatiefactor toe en dit is ook aangehouden in de methodiek voor het afleiden van drinkwaterrichtwaarden (Van der Aa et al., 2017). De allocatiefactor is echter bedoeld om rekening te houden met de inname via andere bronnen dan drinkwater, en dat kan voor zowel genotoxische als niet-genotoxische stoffen het geval zijn. Daarom mag drinkwater ook voor dibroomazijnzuur voor maximaal 20% bijdragen aan de toelaatbare inname:

$$i\text{-drinkwaterrichtwaarde} = \frac{1,49 \times 70 \times 0,2}{2} = 10,4 \text{ ng/L}$$

Conclusies

In tabel E.9.4 wordt per stof de afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde weergegeven.

Tabel E.9.4 Afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde dibroomazijnzuur.

Stof (Cas nr.)	indicatieve drinkwaterrichtwaarde
dibroomazijnzuur (631-64-1)	10,4 ng/L

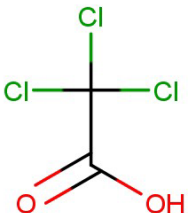
Referenties

- De Poorter LRM, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE. 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2015-0057.
- ECHA. 2012. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. Helsinki, Finland: European Chemicals Agency. Report nr. ECHA-2010-G-19-EN. Available via http://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r8_en.pdf.
- Gezondheidsraad. 2012. Leidraad berekening risicogetallen voor carcinogene stoffen. Den Haag, Gezondheidsraad. Publicatienr. 2012/16.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). 2013. Dibromoacetic acid. Volume 101. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 513-532.
- IPCS. 2000. Disinfectants and disinfectant by-products. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 216).
- Linders JBHJ. 1990. Risicobeoordeling voor de mens bij blootstelling aan stoffen. Uitgangspunten en veronderstellingen. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport nr. 725201003.
- National Toxicology Program (NTP). 2007. Toxicology and Carcinogenesis Studies of Dibromoacetic Acid (CAS No. 631-64-1) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Drinking Water Studies). NTP Technical Report Series No. 537. NIH Publication No. 07-4475. US Department of Health and Human Services, NTP, Research Triangle Park, NC.
- Pubchem. 2022. Dibromoacetic acid. Geraadpleegd op 08-03-2022. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/12433>
- United States Environmental Protection Agency (US-EPA). 2005. Drinking Water Criteria Document Brominated Acetic Acids. EPA-822-R-05-007. Office of Science and Technology, Washington, D.C.
- Van der Aa NGFM, Van Leerdam RC, Van de Ven BM, Janssen PJCM, Smit CE, Versteegh JFM. 2017. Evaluatie signaleringsparameter nieuwe stoffen drinkwaterbeleid. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2017-0091.
- WHO. 2004. Brominated Acetic Acids in Drinking-water. WHO/SDE/WSH/03.04/79. Geneva, Switzerland: World Health Organization.

Bijlage E.10**Trichloorazijnzuur***Informatie over de stof***Kenmerken van de stof**

In de tabellen E.10.1 en E.10.2 staan de kenmerken van de stof samengevat. De stofeigenschappen zijn overgenomen uit het REACH registratiedossier en uit de Classificatie en Labelling (C&L) inventaris.

Tabel E.10.1 Identiteit en status.

Stofnaam	trichloorazijnzuur
IUPAC-naam	trichloroacetic acid
Synoniemen	TCA; Trichloroacetate; Acetic acid, 2,2,2-trichloro-;
CAS-nummer	76-03-9
Geharmoniseerde classificatie ¹	Skin Corr. 1A (H314)
Zelfclassificatie in C&L inventaris ¹	Eye Irrit. 2 (H319), Skin Corr. 1B (H314), STOT SE 3 (H335), Acute Tox. 4 (H302)
REACH / (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof ²	Trichloorazijnzuur staat op de SZW-lijst als giftig voor de ontwikkeling (1B).
Molecuulformule	C ₂ HCl ₃ O ₂
Smiles	OC(=O)C(Cl)(Cl)Cl
Structuurformule	

¹ Relevante classificatie voor gezondheidseffecten

² De lijst van pZZS en ZZS wordt twee keer per jaar bijgewerkt. De status van een stof kan veranderd zijn sinds de publicatie van dit advies. De actuele status is te vinden via <https://rvszoekstelsysteem.rivm.nl/>

Tabel E.10.2 Relevante fysisch-chemische eigenschappen en informatie over gedrag in het milieu.

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	168,38		PubChem, 2022
Oplosbaarheid in water [g/L]	1300	20 °C	ECHA, 2022
Dampspanning [Pa]	8	25 °C	ECHA, 2022
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	0,36	25 °C	ECHA, 2022

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
octanol/water partitiecoëfficiënt [log K _{ow}]	1,44		ECHA, 2022

Toepassing van de stof

Trichloorazijnzuur wordt gebruikt als bodemsterilisator en als tussenproduct of reagens in medische en industriële toepassingen. Trichloorazijnzuur ontstaat als bijproduct bij de chloorbehandeling van water dat organische stoffen bevat en kan voorkomen in drinkwater of zwembaden na de ontsmetting met chloor van ongezuiverd water dat natuurlijke organische stoffen bevat (IARC, 2014).

Toxicologische informatie

Beoordelingen door het RIVM en andere instanties

In tabel E.10.3 staan de beschikbare humaan-toxicologische evaluaties door erkende (inter)nationale instanties van deze stof samengevat.

Tabel E.10.3 Beschikbare beoordelingen van de stof.

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
US EPA, 2011	Orale RfD: 0,02 mg/kg lg/dag	Op basis van een BMDL10 van 17.98 mg/kg lg/dag voor hepatocellulaire necrose in de muis (meer gevoelig dan effecten ontwikkelingstoxiciteit). Totale AF van 1000 (10 voor intraspecies, 10 voor interspecies en 10 voor database deficiënties zoals afwezigheid van histopathologie gegevens, een multigeneratie reproductiestudie en hoge dosering in de ontwikkelingstoxiciteit studies.
	Orale slope factor: 7×10^{-2} (per mg/kg lg/dag)	Op basis van hepatocellulaire adenomen of carcinomen in mannelijke muizen.
	Drinkwater unit risk: 2×10^{-6} (per µg/L)	Omgerekend vanuit orale slope factor, uitgaande van 2 L waterconsumptie per dag door persoon van 70 kg.

[illegible]

Relevante toxicologische informatie

Trichloorazijnzuur heeft t.a.v. gezondheidseffecten een geharmoniseerde classificatie als „Veroorzaakt ernstige brandwonden en oogletsel“ (Skin Corr. 1A). Trichloorazijnzuur staat op de SZW-lijst als giftig voor de ontwikkeling (1B). IARC (2014) heeft trichloorazijnzuur ingedeeld als carcinogeen 2B (mogelijk carcinogeen voor de mens).

Toxicokinetiek

Bij mens en dier wordt trichloorazijnzuur na orale blootstelling snel geabsorbeerd, maar slechts langzaam gemetaboliseerd, waarbij accumulatie tot een steady-state optreedt na opeenvolgende blootstellingen. Het grootste deel van de geabsorbeerde dosis wordt in de urine uitgescheiden als de oorspronkelijke verbinding. Het metabolisme dat wel optreedt, is voornamelijk oxidatief via cytochroom P450 tot dichloorazijnzuur via een dichloorazijnzuur-radicaal (IARC, 2014).

Orale studies met herhaalde blootstelling

In US EPA (2011) staan diverse orale studies met muizen en ratten beschreven. De studies van DeAngelo et al. 1997 (2-jaar rat) en

DeAngelo et al. 2008 (3-delige studie in muizen met 60-weeken en 2-jaar blootstelling) werden daarbij als key studies geïdentificeerd.

In de studie van DeAngelo et al. (1997) kregen groepen mannelijke F344-ratten trichloorazijnzuur toegediend in drinkwater in een concentratie van 0, 0,05, 0,5 of 5,0 g/liter (0, 3,6, 32,5 of 364 mg/kg lg/dag) gedurende 2 jaar. Bij de hoogste dosis waren de waargenomen effecten onder andere een afname van het lichaamsgewicht, afgenomen absoluut (maar niet relatief) levergewicht, toegenomen enzymactiviteit en verhoogde ernst van levernecrose. Er werden geen veranderingen in nier-, milt- of testis gewichten waargenomen. Op basis van niet-neoplastische effecten was de NOAEL voor deze studie 32,5 mg/kg lg/dag (WHO, 2004; US EPA, 2011).

In een driedelige studie door DeAngelo et al. (2008) werden mannelijke B6C3F1 muizen blootgesteld aan nominale concentraties van 0, 0,05, 0,5 of 5 g/L trichloorazijnzuur in het drinkwater (n=50/dosis bij aanvang van de studie; doseringen overeenkomend met 0, 8, 68 en 602 mg/kg lg/dag) gedurende 60 weken (studie 1); 0 of 4,5 g/L trichloorazijnzuur (58 dieren/groep; 572 mg/kg lg/dag) gedurende 104 weken (studie 2); of 0, 0,05 of 0,5 g/L trichloorazijnzuur (72/groep; 0, 7 en 81 mg/kg lg/dag) gedurende 104 weken (studie 3). Voor niet-neoplastische veranderingen bleek de 60-weeken studie het meest kritisch, met effecten in de lever (hepatocellulaire cytoplasmatische veranderingen, necrose en ontsteking) en testes (testiculaire degeneratie) bij de hoogste en soms ook de midden dosering. US EPA stelde de NOAEL voor deze effecten op 0,05 g/L (8 mg/kg lg/dag), maar deed ook een BMD analyse, resulterend in een BMDL₁₀ van (afgerond) 18 mg/kg lg/dag voor levernecrose als meest kritische effect (US EPA, 2011).

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Er zijn geen generatiestudies naar fertiliteit uitgevoerd met trichloorazijnzuur.

Groepen drachtige Long-Evans ratten kregen trichloorazijnzuur via een maagsonde toegediend in doses van 0, 330, 800, 1200 of 1800 mg/kg lg/dag op GD 6-15. Bij 800 mg/kg lg/dag en hoger waren de effecten onder andere een toename van het lichaamsgewicht van de moederdieren, dosisgerelateerde toename van het gewicht van de milt en de nieren in de moeders (ook bij 330 mg/kg lg/dag) en een verhoogd aantal totaal resorpties. Bij 330 mg/kg lg/dag en hoger waren het gewicht en de lengte van de foetus aanzienlijk verminderd, en werd een toename in de incidentie van weefsel- en skeletmalformaties waargenomen, voornamelijk in het cardiovasculaire en het renale systeem. De maternale LOAEL was 330 mg/kg lg/dag, gebaseerd op een toename van het milt- en niergewicht. De LOAEL voor de ontwikkeling was ook 330 mg/kg lg/dag, op basis van teratogene effecten en effecten op de groei van de foetus. De studie leverde dus geen NOAEL op voor ontwikkelingstoxiciteit. BMD-analyse resulteerde in BMDL₅'s van 84 en 534 mg/kg lg/dag voor respectievelijk afname in foetale gewicht en lengte (WHO, 2004; US EPA, 2011).

Drachtige Sprague-Dawley ratten kregen trichloorazijnzuur toegediend via drinkwater in concentraties van 0 of 2730 mg/L (0 of 290 mg/kg lg/dag) op GD 1-22. Er werd een significante afname van de

lichaamsgewichtstoename waargenomen bij behandelde moederdieren ten opzichte van de controlegroepen. De effecten op de voortplanting waren onder andere een toename in gemiddeld en totaal aantal resorpties en een verhoogde incidentie van hartmalformaties. De LOAEL voor zowel maternale als foetale toxiciteit is de enige geteste dosis, 290 mg/kg lg/dag (WHO, 2004; US EPA, 2011).

In verdere studies naar reproductie- en ontwikkelingsstudie welke zijn geëvalueerd door US EPA werden voor maternale en foetale toxiciteit LOAELs van ≥ 300 mg/kg lg/dag gevonden.

Mutageniteit

Trichloorazijnzuur is in een reeks *in vivo* en *in vitro* testen onderzocht op zijn genotoxisch potentieel. Een overzicht hiervan is opgesteld door IARC (2014). In Ames testen met verschillende bacteriestammen is in de meeste studies geen genotoxiciteit gerapporteerd. Ook *in vitro* studies naar het induceren van enkelstrengs DNA breuken waren veelal negatief, inclusief een test in humane lymfoblasten. Bij een *in vitro* genmutatietest op lymfoomcellen in muizen verdubbelde de mutatiefrequentie bij concentraties ≥ 2250 µg/mL met metabole activering. Zonder metabole activering nam de mutatiefrequentie bij trichloorazijnzuur pas met het tweevoudige of meer toe bij een concentratie van 2000 µg/mL. Bij een andere *in vitro* genmutatietest (met ovariumcellen van de Chinese hamster) deed trichloorazijnzuur de mutatiefrequentie duidelijk toenemen, maar was er bij geen enkele van de geteste doses (tot 1630 µg/mL) sprake van een statistisch significante stijging. *In vitro* induceerde trichloorazijnzuur chromosoomafwijkingen in humane lymfocyten als gevolg van lage pH; wanneer trichloorazijnzuur werd toegediend in geneutraliseerde vorm werden geen chromosoomafwijkingen gezien. Chromosoomafwijkingen in het beenmerg werden *in vivo* waargenomen na intraperitoneale of orale toediening van trichloorazijnzuur bij muizen, en na intraperitoneale toediening van trichloorazijnzuur bij kippen. Trichloorazijnzuur veroorzaakte micronucleusvorming in het beenmerg in een studie naar muizen en kippen die *in vivo* werden blootgesteld via intraperitoneale injectie. In een andere studie leidde de intraperitoneale toediening van trichloorazijnzuur echter niet tot de vorming van micronuclei in het beenmerg van C57BL-muizen bij doses tot 1080 mg/kg lichaamsgewicht/dag voor mannetjes en 1300 mg/kg lichaamsgewicht/dag voor vrouwtjes. Ook *in vivo* studies naar enkelstrengs DNA breuken lieten zowel positieve als negatieve resultaten zien in muizen en ratten. IARC (2014) concludeert dat het gewicht van het bewijsmateriaal uit deze studies erop wijst dat trichloorazijnzuur niet genotoxisch is. US-EPA (2011) stelt dat trichloorazijnzuur hoogstens zwak genotoxisch is. Ook de WHO concludeerde eerder dat de gegevens voor trichloorazijnzuur geen significant potentieel voor mutageniteit laten zien, en dat de stof geen structuur alerts daarvoor heeft (WHO, 2004).

Carcinogeniteit

In de studies met levenslange blootstelling (DeAngelo et al. (1997) en studie 2 en 3 van DeAngelo et al. (2008), hierboven beschreven onder *Orale studies met herhaalde blootstelling*) induceerde trichloorazijnzuur geen tumoren in mannelijke F344 ratten, terwijl in mannelijke B6C3F1

muizen een verhoogde incidentie van hepatocellulaire adenomen en carcinomen werd waargenomen bij 4,5 (studie 2) en 0,5 g/L (studie 3). Deze tumoren werden ook gezien in B6C3F1 muizen in drinkwaterstudies met een blootstellingsduur korter dan levenslang (51-82 weken), zowel in de mannetjes als in de vrouwtjes (in één van twee studies). Op basis van de bevindingen bij muizen heeft IARC (2014) geconcludeerd dat trichloorazijnzuur mogelijk carcinogeen is voor de mens (groep 2B). US EPA (2011) vindt het bewijs daarvoor niet sterk genoeg en concludeert tot "suggestive evidence of carcinogenic potential".

Het mechanisme achter de levertumoren is waarschijnlijk complex, met betrokkenheid van meerdere, niet-genotoxische mechanismen (US EPA, 2011; IARC, 2014). De rol van genotoxiciteit wordt klein tot afwezig geacht (WHO, 2004; US EPA, 2011; IARC, 2014). Omdat het mechanisme achter de levertumoren echter nog niet definitief is vastgesteld, heeft US EPA (2011) m.b.v. lineaire extrapolatie een orale slope factor afgeleid van (afgerond) 7×10^{-2} per mg/kg lg/dag (o.b.v. studie 3 van DeAngelo et al. (2008)).

Evaluatie

Het RIVM heeft nog niet eerder een i-drinkwaterrichtwaarde afgeleid voor trichloorazijnzuur. Voor de stof zijn in het verleden wel gezondheidkundige grenswaarden afgeleid door de WHO en US EPA. De WHO heeft een TDI van 32,5 µg/kg lg/dag afgeleid, gebaseerd op de NOAEL van 32,5 mg/kg lg/dag voor niet-neoplastische effecten in een 2-jaar drinkwaterstudie met ratten en een onzekerheidsfactor van 1000 (100 voor intra- en interspecies variatie en 10 voor deficiënties in de dataset). Gebruikmakend van een allocatiefactor van 20% en 2 L waterconsumptie/dag voor een persoon van 60 kg komt de WHO tot een drinkwaterrichtwaarde van (afgerond) 200 µg/L (WHO, 2004). US EPA (2011) heeft voor niet-carcinogene effecten een RfD van 0,02 mg/kg lg/dag afgeleid, op basis van een BMDL₁₀ van 18 mg/kg lg/dag voor levernecrose in een 60-weeken drinkwaterstudie met muizen en een onzekerheidsfactor van 1000 (100 voor intra- en interspecies variatie en 10 voor deficiënties in de dataset). US EPA heeft daarnaast op basis van de levertumoren in de muis ook nog een orale slope factor afgeleid van 7×10^{-2} per mg/kg lg/dag, overeenkomend met een drinkwater unit risk van 2×10^{-6} per µg/L. Het gehalte in drinkwater dat geassocieerd is met een extra kankerrisico van 1 op 10^6 is daarmee 0,5 µg/L (US EPA, 2011).

Rekening houdend met aanwijzingen voor carcinogeniteit van trichloorazijnzuur, en met het feit dat het mechanisme daarachter nog niet is vastgesteld, wordt bij het afleiden van een i-drinkwaterrichtwaarde voor trichloorazijnzuur vooralsnog uitgegaan van een kankerrisicobenadering. Voor (mogelijk) genotoxische carcinogenen heeft de Europese Kaderrichtlijn Water voor orale blootstelling via drinkwater een acceptabel extra kankerrisico niveau van 1 op 10^6 per leven vastgesteld. Uitgaande van de slope factor van 7×10^{-2} per mg/kg lg/dag, is een orale dosis van 14,3 ng/kg lg/dag trichloorazijnzuur geassocieerd met een 1 op 10^6 extra kankerrisico (berekening: $1 \times 10^{-6} / 7 \times 10^{-2}$ mg/kg lg/dag).

Uitgaande van de bovengenoemde informatie is de orale indicatieve humane limietwaarde voor kanker ($i\text{-HL}_{\text{kanker,oraal}}$) voor trichloorazijnzuur 14,3 ng/kg lg/dag.

Afleiding indicatieve drinkwaterrichtwaarde

Voor trichloorazijnzuur wordt de indicatieve drinkwaterrichtwaarde afgeleid op basis van de $i\text{-HL}_{\text{kanker,oraal}}$ van 14,3 ng/kg lichaamsgewicht per dag voor een persoon van 70 kg die dagelijks 2 L water drinkt. De WHO past bij (mogelijk) genotoxisch carcinogenen geen allocatiefactor toe en dit is ook aangehouden in de methodiek voor het afleiden van drinkwaterrichtwaarden (Van der Aa et al., 2017). De allocatiefactor is echter bedoeld om rekening te houden met de inname via andere bronnen dan drinkwater, en dat kan voor zowel genotoxische als niet-genotoxische stoffen het geval zijn. Daarom mag drinkwater ook voor trichloorazijnzuur voor maximaal 20% bijdragen aan de toelaatbare inname:

$$i\text{-drinkwaterrichtwaarde trichloorazijnzuur} = \frac{14,3 \times 70 \times 0,2}{2} = 0,1 \mu\text{g/L}$$

Conclusies

In tabel E.10.4 wordt per stof de afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde weergegeven.

Tabel E.10.4 Afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor trichloorazijnzuur.

Stof (Cas nr.)	indicatieve drinkwaterrichtwaarde
trichloorazijnzuur (76-03-9)	0,1 µg/L

Referenties

- De Poorter LRM, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE. 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2015-0057.
- DeAngelo AB, Daniel FB, Most BM, Olson GR. (1997). Failure of monochloroacetic acid and trichloroacetic acid administered in the drinking water to produce liver cancer in male F344/N rats. J Toxicol Environ Health 52:425-445.
- DeAngelo AB, Daniel FB, Wong DM, George MH. (2008). The induction of hepatocellular neoplasia by trichloroacetic acid administered in the drinking water of the male B6C3F1 mouse. J Toxicol Environ Health A 71: 1056-1068.
<http://dx.doi.org/10.1080/15287390802111952>.
- ECHA. 2022. REACH registratiedossier trichloroacetic acid. Europees Chemicaliën Agentschap (ECHA). Beschikbaar via <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/10519>, geraadpleegd 09-05-2022
- International Agency for Research on Cancer (IARC). 2014. Trichloroacetic acid. Volume 106. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 393-438.
- Pubchem. 2022. Trichloroacetic acid. Geraadpleegd op 09-05-2022.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Trichloroacetic-acid>

- United States Environmental Protection Agency (US EPA). 2011. TOXICOLOGICAL REVIEW OF TRICHLOROACETIC ACID (CAS No. 76-03-9) In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). September 2011. EPA/635/R-09/003F. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC
- Van der Aa NGFM, Van Leerdam RC, Van de Ven BM, Janssen PJCM, Smit CE, Versteegh JFM. 2017. Evaluatie signaleringsparameter nieuwe stoffen drinkwaterbeleid. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2017-0091.
- WHO. 2004. Trichloroacetic Acid in Drinking-water. WHO/SDE/WSH/03.04/120. Geneva, Switzerland: World Health Organization.

Bijlage E.11

Tetrafosfor

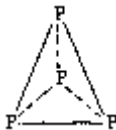
Informatie over de stof

Kenmerken van de stof

Volgens US EPA (1990) heeft CAS het nummer 7723-14-0 toegekend aan zowel rode als witte fosfor, en het nummer 12185-10-3 aan enkel witte fosfor. Onderstaande informatie gaat over witte fosfor.

In de tabellen E.11.1 en E.11.2 staan de kenmerken van de stof samengevat. De stofeigenschappen zijn overgenomen uit het REACH registratiedossier, de Classificatie en Labelling (C&L) inventaris, US EPA (1990) en RRD Toxicology Unit (2015).

Tabel E.11.1 Identiteit en status.

Stofnaam	Tetrafosfor
IUPAC-naam	phosphorus
Synoniemen	Witte fosfor, fosfor, white phosphorus, yellow phosphorus, molecular phosphorus
CAS-nummer	12185-10-3/7723-14-0
Geharmoniseerde classificatie ¹	Acute Tox. 2 (H300 en H330) Skin Corr. 1A (H314)
Zelfclassificatie in C&L inventaris ¹	Acute Tox. 1 (H300) Acute Tox. 4 (H312) Eye Dam. 1 (H318) STOT SE 1 (H370) STOT RE 2 (H373)
REACH / (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof ²	-
Molecuulformule	P of P ₄
Smiles	P12P3P1P23
Structuurformule	

¹ Relevante classificatie voor gezondheidseffecten

² De lijst van pZZS en ZZS wordt twee keer per jaar bijgewerkt. De status van een stof kan veranderd zijn sinds de publicatie van dit advies. De actuele status is te vinden via <https://rvszoekstelsysteem.rivm.nl/>

Tabel E.11.2 Relevante fysisch-chemische eigenschappen en informatie over gedrag in het milieu.

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	123,9		US EPA, 1990
Oplosbaarheid in water [mg/L]	3,3	Bij 20°C	RRD Toxicology Unit, 2015

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Dampspanning [Pa]	5,33	Bij 25°C	US EPA, 1990
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	2472	Bij 25°C	RRD Toxicology Unit, 2015
octanol/water partiticoëfficiënt [log K _{ow}]	4,2-4,9	Bij 15°C	US EPA, 1990

Toepassing van de stof

Witte fosfor is een wax-achtige vaste stof die onder invloed van licht een gele kleur krijgt. Om die reden wordt het ook wel gele fosfor genoemd. Het is één van de allotropen van het element fosfor (P). Afhankelijk van druk en temperatuur kan witte fosfor veranderen in zwarte, rode of violette fosfor. Witte fosfor bestaat uit vier atomen in een tetraëder, en wordt daarom ook tetrafosfor genoemd.

Tetrafosfor wordt gemaakt vanuit steen dat fosfor bevat om chemicaliën te maken die gebruikt worden in kunstmest, voedseladditieven en schoonmaakmiddelen. Vroeger werd tetrafosfor toegepast in onder meer lucifers, vuurwerk en pesticiden. Ook is tetrafosfor gebruikt in oorlogen om rookgordijnen te creëren.

Toxicologische informatie

Beoordelingen door het RIVM en andere instanties

In tabel E.11.3 staan de beschikbare humaan-toxicologische evaluaties door erkende (inter)nationale instanties van deze stof samengevat.

Tabel E.11.3 Beschikbare beoordelingen van de stof.

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
ATSDR, 1997	Intermediaire orale MRL: 2×10^{-4} mg/kg/dag	Gebaseerd op een NOAEL van 0,015 mg/kg lg/dag op basis van sterfte moederdieren tijdens bevalling, afgenomen aantal levensvatbare pups en toegenomen aantal doodgeboren pups in een 1-generatie reproductiestudie* met ratten, met een onzekerheidsfactor van 100 (10 elk voor interspecies en intraspecies variatie).

US EPA, 1990	Orale RfD: 2×10^{-5} mg/kg/dag	Gebaseerd op een NOAEL van 0,015 mg/kg/dag op basis van sterfte moederdieren tijdens de bevalling en haarverlies op voorpoten van gestorven dieren in een 1-generatie reproductiestudie* met ratten, met een onzekerheidsfactor van 1000 (10 voor elk interspecies en intraspecies variatie, en 10 voor beperkingen in de database)
	Drinking water equivalent level (DWEL): 0,5 µg/L	Omgerekend vanuit RfD, uitgaande van 100% allocatiefactor voor drinkwater en 2 L waterconsumptie per dag door persoon van 70 kg.
	Lifetime healthy advisory: 0,1 µg/L	Omgerekend vanuit RfD, uitgaande van 20% allocatiefactor voor drinkwater en 2 L waterconsumptie per dag door persoon van 70 kg.

* In zowel de beoordeling van witte fosfor door ATSDR (1997) als de beoordeling door US EPA (1990) wordt met de 1-generatie reproductiestudie dezelfde studie bedoeld.

Relevante toxicologische informatie

Toxicokinetiek

Tetrafosfor wordt inhalatoir, oraal en bij dermaal contact opgenomen. Er zijn geen studies beschikbaar die specifiek de absorptie, distributie, metabolisme of excretie van witte fosfor in mensen onderzoeken na orale blootstelling. Na orale toediening van ^{32}P -gelabeld witte fosfor wordt de stof of de afbraakproducten snel en volledig opgenomen in ratten, konijnen en muizen. Absorptie is hoog in de lever, nierschors, darmslijmvlies, epidermis, haarfollikels, pancreas en bijnierschors, en is laag in het brein, dwarsgestreept spierweefsel, myometrium, vet en botten. Distributie van ^{32}P -gelabeld witte fosfor na orale toediening is vergelijkbaar in ratten, konijnen en muizen. Van alle allotropen is witte fosfor de meest reactieve vorm, waar in de aanwezigheid van zuurstof spontane verbranding plaatsvindt waaruit P_4O_{10} en P_4O_6 gevormd worden, welke op hun beurt weer hydrateren in oxozuren van fosfor. Witte fosfor kan in een alkaline vloeibare omgeving in verhitte omstandigheden ook een mix vormen van hypofosfiet en fosfiet middels hydrolyse. Of er daadwerkelijk hitte voor nodig is, is onzeker. Ondanks dat de extreme thermale of pH-vereisten het onwaarschijnlijk maken dat de reacties plaatsvindt in humaan serum, is er indirect bewijs dat de reacties in humaan bloed plaatsvinden middels enzymatische katalyse.

Dierstudies laten snelle urinaire en fecale excretie zien van witte fosfor, metabolieten en niet-geabsorbeerde anorganische afbraakproducten. Vijf dagen na orale blootstelling had ongeveer 80% van het toegediende ³²P witte fosfor (0,3 mg/kg) het lichaam van ratten verlaten via urine of feces. (ATSDR, 1997).

Orale studies met herhaalde blootstelling

Mannelijke en vrouwelijke ratten (6/groep) werden via voeding blootgesteld aan een oplossing van witte fosfor in pindaolie (0, 0,2, 0,4, 0,8 en 1,6 mg/kg lg/dag) gedurende gemiddeld 420 dagen (exakte blootstellingsduur niet gegeven). Er was sprake van een vertraagde lichaamsgewichtstoename en de hoog gedoseerde dieren hadden een verminderde eetlust. Alle blootgestelde ratten hadden veranderingen in het bot, bestaand uit een verdikte epifyse lijn en verlenging van de trabecula. Afgezien van effecten op de longen (pneumonitis, bronchiale pneumonie, congestie en oedeem) werden op andere organen geen effecten gezien (maar onduidelijk welke precies bekeken zijn). Een NOAEL of LOAEL kon niet worden vastgesteld (US EPA, 1990). Deze studie is volgens ATSDR (1997) gelimiteerd door gebrek aan duidelijkheid over de duur van doseren en beperkt beoordelen van organen/weefsels. Onduidelijk is of de effecten op botten gevonden werden in jonge of oude dieren.

Reproductietoxiciteit

In een 1-generatie reproductiestudie met twee nestjes zijn ratten (15 mannelijke en 30 vrouwelijke Sprague-Dawley ratten/groep) met een maagsonde oraal blootgesteld aan 0,005, 0,015 en 0,075 mg/kg lg/dag witte fosfor in maïsolie vanaf 80 dagen voorafgaand aan paren tot en met spenen gedurende twee complete reproductiecycli. In mannelijke ratten vond blootstelling plaats vanaf 80 dagen voorafgaand aan paren tot en met einde levensduur. Laat in de dracht was er sprake van maternale sterfte bij de hoogste dosering (53%), vnl. tijdens de bevalling (13 van de 16 sterfgevallen). De gestorven moederdieren hadden haarverlies op de voorpoten. Er was een lichte, niet significante afname van het aantal levensvatbare pups in het F1a- en F1b-nest, als ook een toename van het aantal doodgeboren pups. Het lichaamsgewicht van de hoog gedoseerde mannetjes was lager dan de controlegroep vanaf 15 weken na het begin van de blootstelling.

Een 145-dagen durende blootstelling aan 0,075 mg/kg lg/dag witte fosfor in een andere 1-generatiestudie van vergelijkbare opzet, resulteerde in *slight-to-moderate* lever necrosis in stervende drachtige ratten, en tremoren. Effecten op de lever werden niet gezien in de overlevende drachtige ratten of in de mannelijke ratten (ATSDR, 1997), en ook niet in de hierboven beschreven reproductiestudie, ondanks vergelijkbare protocollen.

Orale blootstelling aan witte fosfor had geen effect op reproductieve prestaties in mannelijke en vrouwelijke ratten (0,075 mg/kg lg/dag). Daarnaast waren er geen histologische alteraties waargenomen in reproductieve organen van mannelijke ratten die via onderhuidse injecties werden blootgesteld aan witte fosfor (3,2 mg/kg/dag voor 1-11 dagen, 0,8 mg/kg/dag voor 140 dagen en 0,4 mg/kg/dag voor 340-610 dagen). Een gebrek aan effecten in reproductieve organen was ook

waargenomen in cavia's (0,4 mg/kg/dag via onderhuidse injectie voor 720 dagen) en mannelijke en vrouwelijke ratten (orale blootstelling van 0,075 mg/kg/dag voor 145 of 204 dagen). ATSDR (1997) merkt op dat de geteste doseringen relatief laag zijn, en de potentie van witte fosfor om reproductietoxische effecten te initiëren in mensen niet kan worden uitgesloten.

Ontwikkelingstoxiciteit

Er zijn, aldus US EPA (1990), geen dierstudies die mogelijke effecten van witte fosfor op ontwikkeling beschrijven.

Ontwikkelingseffecten op groei en de botten werden waargenomen bij kinderen na intermediaire orale blootstelling en bij jonge dieren na acute en intermediaire orale blootstelling. Bij een gezond kind dat ter preventie van rachitis aan witte fosfor werd blootgesteld, werd de laagste LOAEL van 0,083 mg/kg lg per dag afgeleid. Bij jonge konijnen en ratten werden effecten waargenomen bij blootstellingen van respectievelijk 0,3 mg/kg/dag en 1,25 mg/kg/dag (ATSDR, 1997).

Informatie over ontwikkelingstoxiciteit door blootstelling aan witte fosfor, anders dan effecten op groeiende botten, is beperkt tot twee 1-generatie orale blootstellingsstudies, welke een relatief lage dosis gebruikten. De niet-significante afname in het aantal levensvatbare pups en de toename van het aantal doodgeboren pups werd waargenomen bij een concentratie van 0,075 mg/kg/dag. Deze effecten werden niet gezien in een studie met ratten van vergelijkbare opzet bij een concentratie van 0,075 mg/kg/dag (ATSDR, 1997). ATSDR (1997) merkt op dat in beide geen significante veranderingen in het voorkomen van misvormingen en anomalieën werden gezien, maar dat de relatief lage doseringen wel een beperkende factor zijn in het voorspellen van eventuele ontwikkelingstoxiciteit bij blootstelling aan witte fosfor.

Carcinogeniteit

Er is, aldus US EPA (1990) en ATSDR (1997), geen literatuur beschikbaar over potentiële carcinogene effecten van witte fosfor in mensen of dieren. Volgens een *weight-of-evidence* karakterisatie van US EPA (2003) heeft witte fosfor op basis van dit gebrek aan data in mensen en dieren de classificatie D; niet classificeerbaar als kankerverwekkend voor de mens. Wel waren in de semi-chronische studies, zoals eerder hierboven beschreven, geen witte fosfor geïnduceerde laesies in de longen of andere organen (niet verder gespecificeerd) waargenomen in ratten met concentraties tot aan 1,6 mg/kg lg/dag (US EPA, 1990). De studie was echter geen echte carcinogeniteitsstudie, en is verder gelimiteerd door het gebruik van een klein aantal proefdieren (ATSDR, 1997).

Mutageniteit

In een standaard Ames mutageniteitstest zijn verschillende stammen (TA1535, TA1537, TA1538, TA98 en TA100) van *Salmonella typhimurium* blootgesteld aan een verzadigde oplossing van witte fosfor in gedestilleerd water. Er was geen significante toename in het aantal revertante kolonies wanneer dit werd vergeleken met het aantal spontane revertanten, met of zonder metabole activatie. US EPA (1990)

en ATSDR (1997) concludeerden dat witte fosfor niet genotoxisch is in dit testsysteem.

Humane data

Een chronische orale blootstelling aan witte fosfor van werknemers die werkzaam waren in fabrieken waar lucifers, vuurwerk of witte fosfor werd geproduceerd, is geassocieerd met een progressieve necrotische ziekte van het kaakbeen, ook wel bekend als 'phossy jaw'. Ondanks verschillende rapportages van deze ziekte, ontbreekt informatie over blootstellingsdosis en -duur (US EPA, 2003).

Evaluatie

Het RIVM heeft nog niet eerder een i-drinkwaterrichtwaarde afgeleid voor tetrafosfor. De stof is wel geëvalueerd door US EPA (1990) en ATSDR (1997), en beiden hebben een referentiewaarde bepaald aan de hand van een 1-generatie reproductiestudie met ratten, op basis van een NOAEL van 0,015 mg/kg/dag voor sterfte tijdens de bevalling als kritische effect. US EPA (1990) heeft een onzekerheidsfactor van 1000 toegepast, welke is opgebouwd uit een factor 10 voor elk interspecies en intraspecies variatie, en een factor 10 voor beperkingen in de database vanwege onvolledige reproductie- en ontwikkelingstoxiciteitsdata en geen/onvoldoende studie met levenslange blootstellingsduur. ATSDR (1997) paste een onzekerheidsfactor van 100 toe, bestaande uit een factor 10 voor elk interspecies en intraspecies variatie.

Volgens de ITER-database zijn er sinds de evaluaties van US EPA (1990) en ATSDR (1997) geen nieuwe evaluaties gepubliceerd van witte fosfor. US EPA heeft in 2003 een screening-level literatuurreview uitgevoerd en geen nieuwe kritische studies geïdentificeerd (RRD Toxicology Unit, 2015; US EPA, 2003).

Uitgaande van bovengenoemde informatie wordt, met inachtneming van beperkingen in de database, de RfD van 0,02 µg/kg lg/dag gebruikt als indicatieve Toelaatbare Dagelijkse Inname (i-TDI) voor de afleiding van de indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor tetrafosfor.

Afleiding indicatieve drinkwaterrichtwaarde

De indicatieve drinkwaterrichtwaarde wordt afgeleid op basis van de i-TDI van 0,02 µg/kg lichaamsgewicht per dag voor een persoon van 70 kg die dagelijks 2 L water drinkt. Drinkwater mag voor 20% bijdragen aan de toelaatbare inname:

$$\text{i-drinkwaterrichtwaarde} = \frac{0,02 \times 70 \times 0,2}{2} = 0,14 \text{ µg/L}$$

Conclusies

In tabel E.11.4 wordt per stof de afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde weergegeven.

Tabel E.11.4 Afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor tetrafosfor.

Stof (Cas nr.)	indicatieve drinkwaterrichtwaarde
Tetrafosfor (12185-10-3/7723-14-0)	0,14 µg/L

Referenties

- ATSDR. 1997. Toxicological profile for white phosphorus. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Georgia, 1997.
- De Poorter LRM, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE. 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2015-0057.
- ITER-database. Beschikbaar via <https://tera.org/sseus/iternew/chemdetail.php?rec=WHITE+PHOSPHORUS&hide1=00000000000000572&term1=white+phosphorus&kind1=name&orgs11=0&stype1=startwith> , geraadpleegd op 10-05-2022.
- RRD Toxicology Unit. 2015. Chemical Update Worksheet. Remediation and Redevelopment Division Toxicology Unit, Michigan Department of Environmental Quality, 2015.
- US EPA. 1990. Health Advisory on White Phosphorus. Office of Drinking Water, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, 1990.
- US EPA. 2003. White phosphorus. Chemical Assessment Summary. Integrated Risk Information System (IRIS), US Environmental Protection Agency, 1990, revised in 2003.
- Van der Aa NGFM, Van Leerdam RC, Van de Ven BM, Janssen PJCM, Smit CE, Versteegh JFM. 2017. Evaluatie signaleringsparameter nieuwe stoffen drinkwaterbeleid. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2017-0091.

Bijlage E.12

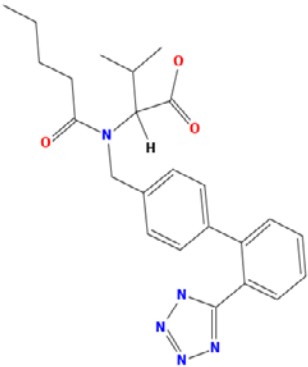
Valsartan, candesartan, valsartanzuur

Informatie over valsartan

Kenmerken van de stof

In de tabellen E.12.1 en E.12.2 staan de kenmerken van valsartan (CAS nr. 137862-53-4) samengevat. De stoffeigenschappen voor valsartan zijn overgenomen uit het REACH registratiedossier en uit de Classificatie en Labelling (C&L) inventaris.

Tabel E.12.1 Identiteit en status.

Stofnaam	Valsartan
IUPAC-naam	(2S)-3-Methyl-2-[N-({2'-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl} methyl)pentanamido]butanoic acid
Synoniemen	L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-(2H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-
CAS-nummer	137862-53-4
Geharmoniseerde classificatie ¹	-
Zelf-classificatie in C&L inventaris ¹	Repr. 1A/2 (H360/H361) Eye Irrit. 2 (H319) Skin Irrit. 2 (H315) STOT SE 3 (H335)
REACH / (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof ²	-
Molecuulformule	C ₂₄ H ₂₉ N ₅ O ₃
Smiles	<chem>CCCC(=O)N(CC1=CC=C(C=C1)C1=CC=CC=C1C1=NN=NN1)[C@H](C(C)C)C(O)=O</chem>
Structuurformule	

¹ Relevante classificatie voor gezondheidseffecten

² De lijst van pZZS en ZZS wordt twee keer per jaar bijgewerkt. De status van een stof kan veranderd zijn sinds de publicatie van dit advies. De actuele status is te vinden via <https://rvszoeksysteem.rivm.nl/>

Tabel E.12.2 Relevante fysisch-chemische eigenschappen en informatie over gedrag in het milieu.

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	435,5		PubChem, 2022a;
Oplosbaarheid in water [mg/L]	10,7	bij 20 °C	ECHA, 2022a
Dampspanning [Pa]	< 0	bij 20 °C	ECHA, 2022a
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	3,12x10 ⁻¹³	Geschat met EpiSuite	US EPA, 2000-2012
octanol/water partitiecoëfficiënt [log Kow]	1,2	bij 25 °C	ECHA, 2022a

Toepassing van de stof

Valsartan wordt voorgeschreven bij hoge bloeddruk, hartfalen en na een myocardinfarct (Farmacotherapeutisch Kompas, 2022a). Valsartan is een angiotensine-receptorblokker, het blokkeert de werking van angiotensine II met als gevolg dat de druk in de bloedvaten vermindert en de werking van het hart verbetert (Farmacotherapeutisch Kompas, 2022a). Er zijn geen andere toepassingen van valsartan bekend (ECHA, 2022a).

Toxicologische informatie

Beoordelingen door het RIVM en andere instanties

In tabel E.12.3 staan de beschikbare humaan-toxicologische evaluaties door erkende (inter)nationale instanties van valsartan samengevat. Onder de tabel wordt kort ingegaan op de in tabel 3 genoemde (inter)nationale beoordelingen en genoemde afkortingen.

Tabel E.12.3 Beschikbare beoordelingen van valsartan en valsartanzuur.

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
Khan en Nicell (2015)	ADI van 0,057 µg/kg lg/dag	Laagste orale therapeutische dosis (40 mg/d) met een AF van 10000 (10 voor gevoelige mensen, 10 voor zuigelingen en kinderen, 10 voor LOAEL naar NOAEL, 10 voor indeling in zwangerschaps categorie D).
Bannink en Slootweg (2018)	(p)GLV van 0,20 µg/L	Op basis van ADI van Khan en Nicell (2015) en een persoon van 70 kg die dagelijks 2 L water drinkt met een allocatie factor van 10%.

Khan en Nicell (2015) hebben voor valsartan een indicatieve ADI (Acceptabele Dagelijkse Inname) van 0,057 µg/kg lg/dag afgeleid op basis van de laagste therapeutische dosis van 40 mg/dag (overeenkomend met 0,57 mg/kg lg/dag voor een persoon van 70 kg) met een veiligheidsfactor van 10000. Khan en Nicell (2015) passen een standaard veiligheidsfactor van 1000 toe opgebouwd uit 10 voor gevoelige mensen, 10 voor zuigelingen en kinderen, 10 voor LOAEL naar NOAEL (WHO, 2012). Voor valsartan wordt een extra factor 10 toegepast omdat valsartan is ingedeeld in zwangerschaps categorie D door de Amerikaanse Food and Drug Administration (US FDA). Zwangerschaps categorie D betekent dat er aangetoonde risico's zijn voor de menselijke foetus, maar dat ondanks de mogelijke risico's, de mogelijke voordelen het gebruik van het geneesmiddel bij zwangere vrouwen kunnen rechtvaardigen.

RIWA-Maas (Vereniging van Rivierwaterbedrijven - sectie Maas) heeft voor valsartan een (voorlopige) drinkwaterrichtwaarde ((p)GLV) van 0,20 µg/L afgeleid op basis van de door Khan en Nicell (2015) voorgestelde ADI van valsartan. De berekening is als volgt: $0,057 \mu\text{g/kg lg/dag} \times 70 \text{ kg} \times 0,1 \text{)} / 2 \text{ L/dag}$ (Bannink en Slootweg, 2018). In deze berekening hebben Bannink en Slootweg (2018) een allocatiefactor voor drinkwater van 10% gebruikt.

Relevante toxicologische informatie

Voor geneesmiddelen, zoals valsartan, is er een toelatingsdossier. Dit dossier is niet openbaar beschikbaar en kan dus ook niet meegenomen worden in de afleiding. Geneesmiddelen zijn veilig bij gebruik volgens de voorschriften. De gebruiksvoorschriften en openbaar beschikbare informatie in de bijsluiter en het Farmacotherapeutisch kompas worden wel meegenomen in de afleiding. Verder is er voor valsartan een REACH registratiedossier beschikbaar (ECHA, 2022a). Voor de toxiciteit na herhaalde blootstelling is een studie beschikbaar waarbij ratten 6 of 12 maanden werden blootgesteld. Daarnaast is mutageniteit onderzocht *in vitro* en *in vivo* studies. Verder is de reproductietoxiciteit na orale blootstelling onderzocht in een 1-generatiestudie. Er zijn geen ontwikkelingstoxiciteit en carcinogene studies met proefdieren uitgevoerd. Verder zijn er klinische gegevens van mensen die valsartan voorgeschreven krijgen vanwege verhoogde bloeddruk, hartfalen of na myocardinfarct.

Kinetics

Valsartan wordt door mensen snel geabsorbeerd na orale blootstelling (ECHA, 2022a; PubChem, 2022a). Na orale toediening worden piekplasmaconcentraties binnen 2-3 uur bereikt. De gemiddelde biologische beschikbaarheid van valsartan varieert van 10-35%. Valsartan wordt in hoge mate gebonden aan de plasma-eiwitten (94-97%), voornamelijk serumalbumine. Valsartan wordt vooral uitgescheiden via de feces (ongeveer 83% van de dosis) en urine (ongeveer 13% van de dosis), voornamelijk als onveranderd geneesmiddel (ECHA, 2022a; PubChem, 2022a). Valsartan wordt gemetaboliseerd tot 4-OH-valsartan door humane levermicrosomen (Nakashima et al., 2005).

De biotransformatie van valsartan is *in vitro* bestudeerd met leverfractie (S12) van de muis, rat, konijn, hond en zijdeaapje, en *in vivo* in urine en feces van ratten, hond en zijdeaapjes, evenals in rattengal. Valsartan wordt voornamelijk onveranderd uitgescheiden in de urine en feces van ratten, hond en zijdeaapjes en in de gal van de rat. Valsartan wordt minimaal gemetaboliseerd, aangezien ongeveer 20% van de dosis als metabolieten wordt teruggevonden (ECHA, 2022a). In het plasma is een 4-hydroxyvaleryl metaboliet (4-OH valsartan) geïdentificeerd in lage concentraties.

Subchronische orale studies

In een subchronische orale toxiciteitsstudie (uit 1993) werden ratten blootgesteld aan valsartan via maagsonde gedurende 6 maanden of 12 maanden (aangevuld met een herstelperiode van 4 weken). Doseringen waren 0, 20, 60 en 200 mg/kg lg per dag. De volgende effecten werden waargenomen: verlaagd lichaamsgewicht van week 27 tot 52 en verminderde voerconsumptie (ongeveer 5% over de gehele test periode) bij 60 mg/kg lg per dag, verhoogde waterconsumptie tijdens de eerste vijf weken van de behandeling bij doseringen van 20 en 60 mg/kg lg per dag, verlaagd natriumgehalte in de urine bij 200 mg/kg lg per dag, verhoogd bloedureumstikstof (BUN) en kalium vanaf 60 mg/kg lg per dag, iets afgenomen cholesterol niveau op week 52 bij 20 mg/kg lg per dag, verlaagd triglyceride bij 60 mg/kg lg per dag en hoger, verlaagd totaal eiwit bij 200 mg/kg lg per dag, bloedarmoede bij 200 mg/kg lg per dag en renale arteriolaire hypertrofie bij 200 mg/kg lg per dag. De registrant beschouwt alle veranderingen als secundair aan de farmacologische activiteit van valsartan. De effecten waren niet waarneembaar na een herstelperiode van 4 weken. Op basis van deze studie heeft de registrant een NOAEL van 200 mg/kg lg per dag afgeleid. In het REACH registratiedossier zijn geen percentages van de verlagingen en verhogingen gegeven, waardoor het lastig is om de ernst van de effecten te kunnen inschatten.

Mutageniteit

De beschikbare data voor genotoxiciteit zijn negatief; dit betreft gegevens van een *in vitro* Ames test, *in vitro* onderzoek naar genmutaties bij Chinese hamster longcellen en een *in vivo* micronucleustest in beenmerg van ratten.

Carcinogeniteit

Er zijn geen carcinogeniteits- of langdurige dierstudies beschikbaar.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

De reproductietoxiciteit is onderzocht in een 1-generatiestudie (uit 1994) in ratten. In deze studie werd valsartan via maagsonde toegediend in doseringen van 0, 10, 50 of 200 mg/kg lg per dag. In deze studie werden effecten op speekselklieren (speekselvloed na dosering) en een significant verminderd lichaamsgewicht en voedselconsumptie in de ouderdieren gezien bij 200 mg/kg lg per dag (NOAEL 50 mg/kg lg per dag). Er werden geen effecten waargenomen op de reproductie- en ontwikkelingsparameters (NOAEL $\geq$ 200 mg/kg lg per dag).

Humane data

In behandeling van hoge bloeddruk en hartfalen wordt valsartan bij volwassenen oraal gegeven in doseringen vanaf 80 mg per dag (Farmacotherapeutisch Kompas, 2022a). Bij klinisch stabiele patiënten begint 12 uur na het myocardinfarct de behandeling bij een dosering vanaf 40 mg per dag. Voor kinderen van 1-5 jaar met hoge bloeddruk is de dosering 1 mg/kg lg per dag in vloeibare vorm. De systemische blootstelling en piekplasmaconcentratie van valsartan in vloeibare vorm is ongeveer 1,7 tot 2,2 keer hoger dan bij de tabletten. Bij kinderen en jongeren tot 18 jaar is de begintosis eenmaal daags 40 mg voor kinderen lichter dan 35 kg en eenmaal daags 80 mg voor kinderen die 35 kg of meer wegen (Farmacotherapeutisch Kompas, 2022a).

De meest frequent voorkomende bijwerkingen van valsartan bij de indicatie hoge bloeddruk zijn buikpijn, hoest, vermoeidheid en vertigo welke voorkomen bij 0,1-1% van de gebruikers (Farmacotherapeutisch Kompas, 2022a). Bij inname van valsartan bij de indicatie hartfalen en na een recent myocardinfarct zijn de meest voorkomende bijwerkingen (orthostatische) hypotensie, (orthostatische) duizeligheid, lever- en nierfunctiestoornis welke voorkomen bij 1-10% van de gebruikers.

Het gebruik van valsartan wordt tijdens het eerste trimester van de zwangerschap niet aanbevolen. Hoewel het epidemiologische bewijs voor het risico van teratogeniteit niet overtuigend is, kan het ook niet worden uitgesloten. Het gebruik is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester. Behandeling met een angiotensine-receptorblokker veroorzaakt tijdens het tweede en derde trimester bij de mens foetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, vertraging van de ossificatie van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) (Farmacotherapeutisch Kompas, 2022a).

Valsartan heeft een zelfclassificatie voor reproductietoxiciteit (zie tabel 2.1) omdat het behoort tot de groep van angiotensine-receptorblokkers (ECHA, 2022a).

Evaluatie

Het RIVM heeft nog niet eerder een i-drinkwaterrichtwaarde afgeleid voor valsartan. RIWA-Maas heeft dat wel gedaan, resulterend in een voorlopige drinkwaterrichtwaarde van 0,20 µg/L. Deze waarde is gebaseerd op een voorlopige ADI van 0,057 µg/kg lg/dag voor valsartan, welke is afgeleid op basis van de laagste therapeutische dosis van 40 mg/dag en een veiligheidsfactor van 10000 (zie 2.3.1).

De beperkt beschikbare toxicologische gegevens van valsartan uit dierproeven wijzen op effecten op speekselklieren en een verminderd lichaamsgewicht en voerconsumptie bij 50 mg/kg lg per dag. Verder is er geen reprotoxiciteit bij 200 mg/kg lg/dag, de hoogst geteste dosering, en lijkt valsartan niet genotoxisch. Conform de aanpak van RIVM in eerdere beoordelingen voor geneesmiddelen wordt een indicatieve TDI (i-TDI) afgeleid op basis van de laagste therapeutische dosis (Van der Aa et al., 2010). De laagste therapeutische dosis is 40 mg per dag, wat overeenkomt met 0,57 mg/kg lg/dag voor een persoon van 70 kg. Vervolgens wordt een veiligheidsfactor van 1000 toegepast: 10 voor intraspecies verschillen, 10 voor LOAEL naar NOAEL extrapolatie

omdat er geen informatie is over de dosis-respons en ernst van de effecten/bijwerkingen bij de therapeutische dosis, en 10 vanwege mogelijke blootstelling tijdens de zwangerschap, in combinatie met ontwikkelingstoxiciteit en mogelijke teratogeniteit. Khan en Nicell (2015) passen nog een extra factor 10 toe voor zuigelingen en kinderen de reden hiervoor is onduidelijk. Standaard wordt aangenomen dat een intraspecies factor van 10 voldoende is om het grootste deel van de bevolking te beschermen, inclusief kinderen en ouderen. Dit leidt tot een i-TDI van 0,57 µg/kg lg per dag.

Afleiding indicatieve drinkwaterrichtwaarde

De indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor valsartan wordt afgeleid op basis van de i-TDI van 0,57 µg/kg lg per dag voor een persoon van 70 kg die dagelijks 2 L water drinkt. Drinkwater mag voor 20% bijdragen aan de toelaatbare inname:

$$\text{i-drinkwaterrichtwaarde} = \frac{0,57 \times 70 \times 0,2}{2} = 4 \text{ µg/L}$$

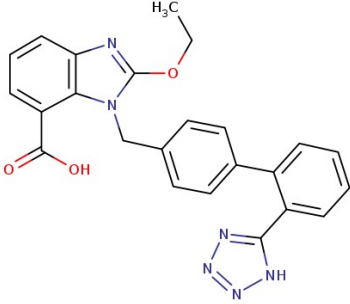
Informatie over candesartan

Kenmerken van de stof

In de tabellen E.12.4 en E.12.5 staan de kenmerken van de stof samengevat. De stofeigenschappen zijn overgenomen uit het REACH registratiedossier en uit de Classificatie en Labelling (C&L) inventaris.

Tabel E.12.4 Identiteit en status.

Stofnaam	Candesartan
IUPAC-naam	2-ethoxy-1-{[2'-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl}-1H-1,3-benzodiazole-7-carboxylic acid
Synoniemen	1H-Benzimidazole-7-carboxylic acid, 2-ethoxy-1-[[2'-(2H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]- 2-ethoxy-3-[[4-[2-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]phenyl]methyl]benzimidazole-4-carboxylic acid
CAS-nummer	139481-59-7
Geharmoniseerde classificatie ¹	-
Zelfclassificatie in C&L inventaris ¹	Repr. 2 (H361), Acute Tox. 4 (H332)
REACH / (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof ²	-
Molecuulformule	C ₂₄ H ₂₀ N ₆ O ₃
Smiles	CCOC1=NC2=CC=CC(=C2N1CC3=CC=C(C=C3)C4=CC=CC=C4C5=NNN=N5)C(=O)O

Stofnaam	Candesartan
Structuurformule	

¹ Relevante classificatie voor gezondheidseffecten

² De lijst van pZZS en ZZS wordt twee keer per jaar bijgewerkt. De status van een stof kan veranderd zijn sinds de publicatie van dit advies. De actuele status is te vinden via <https://rvszoeksysteem.rivm.nl/>

Tabel E.12.5 Relevante fysisch-chemische eigenschappen en informatie over gedrag in het milieu.

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	440,5		PubChem, 2022b
Oplosbaarheid in water [mg/L]	0,14	bij 25 °C (geschat met EpiSuite)	US EPA, 2000-2012
Dampspanning [Pa]	$2,4 \times 10^{-16}$	bij 25 °C (geschat met EpiSuite)	US-EPA, 2000-2012
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	$8,8 \times 10^{-14}$	bij 25 °C (geschat met EpiSuite)	US EPA, 2000-2012
octanol/water partitiecoëfficiënt [log Kow]	4,79	Geschat met EpiSuite	US EPA, 2000-2012

Toepassing van de stof

Candesartancilexetil is een geneesmiddel dat wordt voorgeschreven bij hoge bloeddruk, hartfalen en bij migraine (Farmacotherapeutisch Kompas, 2022b). Candesartancilexetil is een prodrug die wordt omgezet in candesartan. Candesartan is een angiotensine-receptorblokker, het blokkeert de werking van angiotensine II met als gevolg dat de druk in de bloedvaten vermindert en de werking van het hart verbetert. Candesartan behoort tot de groep angiotensine-receptorblokkers (sartanen), zoals valsartan, irbesartan en losartan. Onder REACH is candesartan alleen als intermediair geregistreerd (ECHA, 2022b).

Toxicologische informatie

Beoordelingen door het RIVM en andere instanties

In tabel E.12.6 staan de beschikbare humaan-toxicologische evaluaties door erkende (inter)nationale instanties van deze stof samengevat.

Tabel E.12.6 Beschikbare beoordelingen van de stof.

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
Khan en Nicell (2015)	ADI van 0,0014 µg/kg lg/dag	"In-house OEL" van 0,001 mg/m ³ (AstraZeneca MSDS) vermenigvuldigd met het ademvolume werker/8h en gedeeld door een AF van 100 (niet gespecificeerd hoe deze is).

Khan en Nicell (2015) hebben voor candesartan een indicatieve ADI (Acceptabele Dagelijkse Inname) van 0,0014 µg/kg lg per dag afgeleid op basis van een OEL (occupational exposure limit) van 0,001 mg/m³. Deze wordt eerst omgezet naar een orale waarde, uitgaande van een ademvolume van 10 m³ per 8-urige werkdag voor een werker van 70 kg, en vervolgens gedeeld door een veiligheidsfactor van 100 (niet gespecificeerd hoe opgebouwd). Berekening is als volgt:

$$\frac{0,001 \text{ mg/m}^3 \times 10 \text{ m}^3}{100 \times 70 \text{ kg}} = 0,0014 \text{ µg/kg lg per dag}$$

Relevante toxicologische informatie

Voor geneesmiddelen, zoals cadesartan, is er een toelatingsdossier. Dit dossier is niet openbaar beschikbaar en kan dus ook niet meegenomen worden in de afleiding. Geneesmiddelen zijn veilig bij gebruik volgens de voorschriften. De gebruiksvoorschriften en openbaar beschikbare informatie in de bijsluiter en het Farmacotherapeutisch kompas worden wel meegenomen in de afleiding.

Er is voor candesartan een REACH registratiedossier beschikbaar (ECHA, 2022b), maar deze bevat t.a.v. de toxiciteit geen studiesamenvattingen maar slechts de eindconclusies van de uitgevoerde studies, onder verwijzing naar een betrouwbaar geachte secundaire bron. Verder zijn er klinische gegevens na voorgeschreven gebruik van candesartan.

Kinetics

In mensen wordt candesartancilexetil na absorptie in het maagdarmkanaal snel en volledig gehydrolyseerd tot de werkzame stof candesartan (PubChem, 2022b). Na orale toediening van candesartancilexetil werd de absolute biologische beschikbaarheid van candesartan geschat op 15% en een piekplasmaconcentratie bereikt na 3-4 uur. Candesartan wordt in hoge mate gebonden aan de plasma-eiwitten (99%) en voornamelijk onveranderd uitgescheiden via de feces (ongeveer 67% van de dosis) en urine (ongeveer 33% van de dosis) (PubChem, 2022b).

Mutageniteit

Volgens het REACH registratiedossier (ECHA, 2022b) testte candesartan negatief in een *in vivo* micronucleustest met muizen en in verschillende

in vitro testen: Ames test, en genmutatietesten in muis lymfoom cellen en in eierstokcellen van Chinese hamster. Candesartan testte volgens het REACH registratiedossier positief in een chromosoomabberratie test in longcellen van Chinese hamster.

Carcinogeniteit

Volgens het REACH registratiedossier is er geen bewijs van carcinogeniteit gevonden bij ratten die gedurende 104 weken via maagsonde werden blootgesteld aan de prodrug candesartancilexetil bij doseringen tot 1000 mg/kg lg per dag en bij muizen die gedurende 104 weken via voeding werden blootgesteld aan deze stof bij doseringen tot 100 mg/kg lg per dag (ECHA, 2022b).

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Volgens het REACH registratiedossier werden geen effecten op de fertiliteit waargenomen in mannelijke en vrouwelijke ratten bij een dosering van 300 mg/kg lg per dag (ECHA, 2022b). T.a.v. ontwikkelingstoxiciteit worden een aantal studies met ratten, muizen en konijnen genoemd, maar de details zijn net als voor de eerder genoemde eindpunten zeer summier. Iets meer informatie is te vinden in PubChem (2022b). Bij nakomelingen van ratten die aan het einde van de zwangerschap en tijdens lactatie werden blootgesteld aan candesartancilexetil (10 mg/kg lg per dag) was een verminderde overleving en een verhoogde incidentie van hydronefrose (nierstuwings) waargenomen. Er werden geen maternale toxiciteit of nadelige effecten op de ontwikkeling van de foetus waargenomen wanneer candesartancilexetil oraal werd toegediend aan drachtige muizen in doseringen tot 1000 mg/kg lg per dag. Orale toediening van 3 mg/kg lg per dag candesartancilexetil aan drachtige konijnen veroorzaakte maternale toxiciteit (verminderd lichaamsgewicht en sterfte) maar had geen nadelige effecten op de overleving van de foetus, het foetale gewicht of de uitwendige, viscerale of skeletontwikkeling (PubChem, 2022b).

Orale herhaalde blootstelling

Andere studies met herhaalde blootstelling worden niet vermeld in ECHA (2022b) en PubChem (2022b).

Humane data

In behandeling van hartfalen wordt candesartan bij volwassenen oraal gegeven in doseringen vanaf 4 mg per dag (Farmacotherapeutisch Kompas, 2022b). Bij hoge bloeddruk is de gebruikelijke start- en onderhoudsdosering 8 mg per dag. Voor kinderen van 6-18 jaar met hoge bloeddruk is de startdosering 4 mg per dag (Farmacotherapeutisch Kompas, 2022b).

De meest frequent voorkomende bijwerkingen van candesartan bij de indicatie hoge bloeddruk zijn (draai-)duizeligheid, hoofdpijn en luchtweginfecties welke voorkomen bij 1-10% van de gebruikers (Farmacotherapeutisch Kompas, 2022b). Bijwerkingen bij kinderen zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen bij volwassenen, ze treden echter op met een hogere frequentie. Daarnaast zijn de volgende bijwerkingen alleen bij kinderen gemeld: sinusaritmie, nasofaryngitis, koorts, orofaryngeale pijn. Wanneer candesartan wordt ingenomen vanwege

hartfalen zijn de meest voorkomende bijwerkingen hypotensie, hyperkaliëmie, verminderde nierfunctie (incl. nierfalen), welke voorkomen bij 1-10% van de gebruikers.

Het gebruik van candesartan wordt tijdens het eerste trimester van de zwangerschap niet aanbevolen en heeft een contra-indicatie tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (Farmacotherapeutisch Kompas, 2022b). Hoewel gebruik tijdens het eerste trimester geen risico op ernstige afwijkingen suggereert, kan gebruik tijdens het tweede en derde trimester ernstige foetale en neonatale toxiciteit veroorzaken. Foetale en/of neonatale toxische effecten kunnen zijn: gestoorde nierfunctie, nierfalen, oligohydramnion, hypotensie en hyperkaliëmie.

Candesartan heeft een zelfclassificatie voor reproductietoxiciteit (zie tabel 3.1).

Ondanks dat candesartan kan worden gebruikt bij kinderen met hoge bloeddruk, is het niet goedgekeurd voor gebruik bij kinderen jonger dan 1 jaar, aangezien geneesmiddelen die rechtstreeks inwerken op het renine-angiotensinesysteem (RAS) effecten kunnen hebben op de ontwikkeling van onvolgroeide nieren (PubChem, 2022b).

Evaluatie

Het RIVM heeft nog niet eerder een i-drinkwaterrichtwaarde afgeleid voor candesartan. Khan en Nicell (2015) hebben voor candesartan een indicatieve ADI (Acceptabele Dagelijkse Inname) van 0,0014 µg/kg lg per dag afgeleid op basis van een OEL van 0,001 mg/m³ (zie 3.3.1). De afleidingswijze van de OEL is niet gerapporteerd.

De beperkt beschikbare toxicologische gegevens van candesartancilexetil wijzen op ontwikkelingstoxiciteit bij ratten bij 10 mg/kg lg per dag, op maternale toxiciteit bij konijnen bij 3 mg/kg lg per dag en lieten geen maternale toxiciteit of ontwikkelingstoxiciteit zien bij muizen bij 1000 mg/kg lg per dag. Candesartancilexetil lijkt niet genotoxisch en niet carcinogeen bij ratten en muizen bij doseringen tot respectievelijk 1000 en 100 mg/kg lg per dag.

Conform de aanpak van RIVM in eerdere beoordelingen voor geneesmiddelen wordt een i-TDI afgeleid op basis van de laagste therapeutische dosis (Van der Aa et al., 2010). De laagste therapeutische dosis is 4 mg per dag, wat overeenkomt met 0,057 mg/kg lg per dag voor een persoon van 70 kg. Vervolgens wordt een veiligheidsfactor van 1000 toegepast: 10 voor intraspecies verschillen, 10 voor LOAEL naar NOAEL extrapolatie omdat er geen informatie is over de dosis-respons en ernst van de effecten/bijwerkingen bij de therapeutische dosis, en 10 vanwege mogelijke blootstelling tijdens de zwangerschap, in combinatie met ontwikkelingstoxiciteit en mogelijke teratogeniteit. Dit leidt tot een i-TDI van 0,057 µg/kg lg per dag.

Afleiding indicatieve drinkwaterrichtwaarde

De indicatieve drinkwaterrichtwaarde wordt afgeleid op basis van de i-TDI van 0,057 µg/kg lichaamsgewicht per dag voor een persoon van 70 kg die dagelijks 2 L water drinkt. Drinkwater mag voor 20% bijdragen aan de toelaatbare inname:

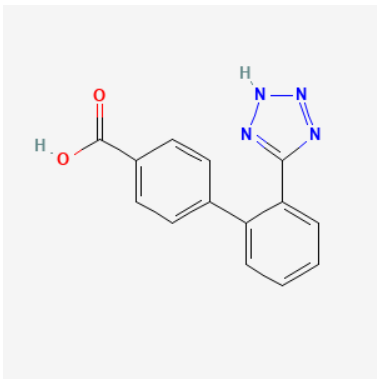
$$i\text{-drinkwaterrichtwaarde} = \frac{0,057 \times 70 \times 0,2}{2} = 0,4 \mu\text{g/L}$$

Informatie over valsartanzuur

Kenmerken van de stof

In de tabellen E.12.7 en E.12.8 staan de kenmerken van valsartanzuur (CAS nr. 164265-78-5) samengevat. Voor valsartanzuur is geen REACH registratiedossier beschikbaar, ook is de stof niet opgenomen in de C&L inventaris.

Tabel E.12.7 Identiteit en status.

Stofnaam	Valsartanzuur
IUPAC-naam	4-[2-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]benzoic acid
Synoniemen	2'-(2H-Tetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylic acid
CAS-nummer	164265-78-5
Geharmoniseer de classificatie ¹	-
Zelf-classificatie in C&L inventaris ¹	-
REACH / (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof ²	-
Molecuulformule	C ₁₄ H ₁₀ N ₄ O ₂
Smiles	C1=CC=C(C(=C1)C2=CC=C(C=C2)C(=O)O)C3=NNN=N3
Structuurformule	

¹ Relevante classificatie voor gezondheidseffecten

² De lijst van pZZS en ZZS wordt twee keer per jaar bijgewerkt. De status van een stof kan veranderd zijn sinds de publicatie van dit advies. De actuele status is te vinden via <https://rvszoekstelsysteem.rivm.nl/>

Tabel E.12.8 Relevante fysisch-chemische eigenschappen en informatie over gedrag in het milieu.

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	266,3		PubChem, 2022c
Oplosbaarheid in water [mg/L]	527,4	Geschat met EpiSuite	US-EPA, 2000-2012
Dampspanning [Pa]	$1,1 \times 10^{-8}$	Geschat met EpiSuite	US-EPA, 2000-2012
Henry-coëfficiënt [$\text{Pa m}^3/\text{mol}$]	$5,7 \times 10^{-9}$	Geschat met EpiSuite	US-EPA, 2000-2012
octanol/water partitiecoëfficiënt [$\log K_{ow}$]	1,83	Geschat met EpiSuite	US-EPA, 2000-2012

Toepassing van de stof

Valsartanzuur is een afbraakproduct in het milieu van valsartan en van andere angiotensine-receptorblokkers (sartanen), zoals candesartan, irbesartan, olmesartan en losartan (PubChem, 2022c; Nödler et al., 2013; Bannink en Slootweg, 2018). Nödler et al. (2013) concluderen dat valsartanzuur voornamelijk aanwezig is na behandeling in afvalzuiveringsinstallaties en in mindere mate in ongezuiverd afvalwater. Volgens de auteurs is valsartanzuur niet geïdentificeerd als humane metaboliet van sartanen.

Toxicologische informatie

Beoordelingen door het RIVM en andere instanties

In tabel E.12.9 staan de beschikbare humaan-toxicologische evaluaties door erkende (inter)nationale instanties van valsartanzuur samengevat. Onder de tabel wordt kort ingegaan op de in tabel 3 genoemde (inter)nationale beoordelingen en genoemde afkortingen.

Tabel E.12.9 Beschikbare beoordelingen van valsartan en valsartanzuur.

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
Bannink en Slootweg (2018)	(p)GLV van 0,10 $\mu\text{g/L}$	Op basis van TTC (threshold of toxicological concern)

Voor valsartanzuur heeft RIWA-Maas een (p)GLV afgeleid van 0,10 $\mu\text{g/L}$ op basis van TTC (threshold of toxicological concern) vanwege het gebrek aan toxicologische gegevens (Bannink en Slootweg, 2018). Hierbij is uitgegaan van de "threshold of regulation" van de US FDA (1995) van 1,5 μg per persoon per dag voor niet-genotoxische stoffen. Berekening is als volgt: $(1,5 \mu\text{g}/\text{persoon}/\text{dag} \times 0,1)/2 \text{ L}/\text{dag} = 0,1$ (afgeronde waarde) (Mons et al., 2013).

Relevante toxicologische informatie

Voor valsartanzuur zijn geen gegevens beschikbaar over de kinetiek in dieren en mensen. Ook is er geen toxicologische of epidemiologische informatie beschikbaar. Voor afleiden van een i-drinkwaterrichtwaarde wordt onderzocht of read-across naar andere sartanen mogelijk is.

Read-across sartanen en valsartanzuur

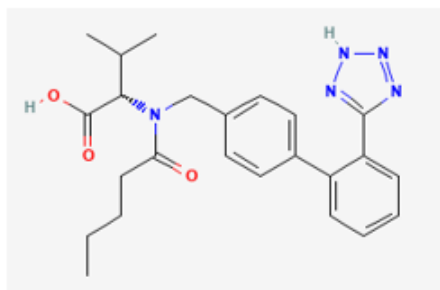
Valsartanzuur is een afbraakproduct in het milieu van angiotensine-receptorblokkers zoals valsartan, candesartan, irbesartan, olmesartan en losartan (PubChem, 2022c; Nödler et al., 2013).

Om te beoordelen of valsartanzuur de farmacofoor kan bevatten die het receptorantagonisme mogelijk maakt en de werking van angiotensine II blokkeert, zijn de structuren van verschillende van angiotensine-receptorblokkers naast elkaar gezet. Op basis van de structuurvergelijkingen lijkt het erop dat de twee benzeenringen met de hetero-5-ring de farmacofoor is in deze groep geneesmiddelen, aangezien dit het overeenkomstige deel in de structuurformules is. Op basis van structuurformules zou valsartanzuur ook de werking van angiotensine II kunnen blokkeren, maar wat de potentie hiervan is valt niet te zeggen.

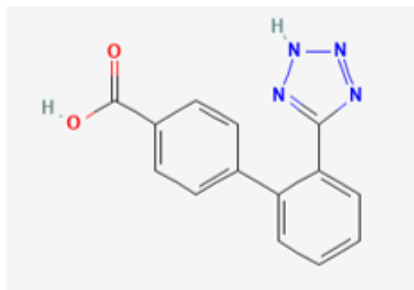
Telmisartan en eprosartan zijn niet in het overzicht meegenomen omdat deze geneesmiddelen niet in het milieu afbreken tot valsartanzuur (Nödler et al., 2013).

Figuur E.12.1 Structuren van angiotensine-receptorblokkers en Valsartanzuur.

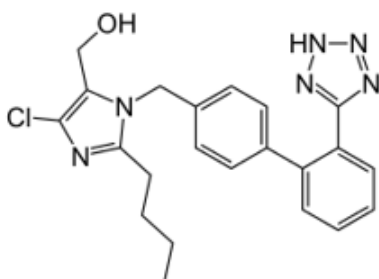
Valsartan



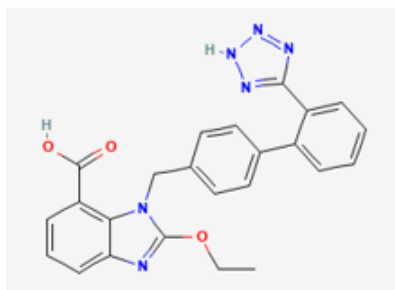
Valsartanzuur



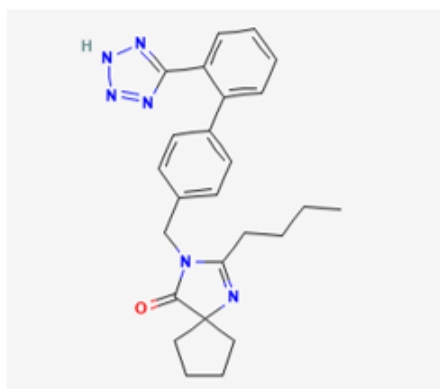
Losartan



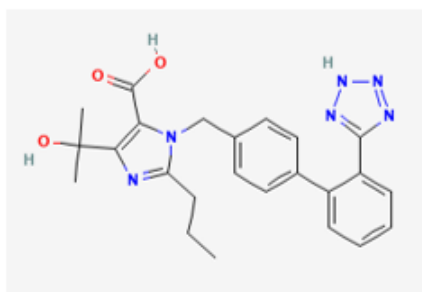
Candesartan



Irbesartan



Olmesartan



Evaluatie

Het RIVM heeft nog niet eerder een i-drinkwaterrichtwaarde afgeleid voor valsartanzuur. RIWA-Maas heeft dat wel gedaan, resulterend in een voorlopige drinkwaterrichtwaarde van 0,10 µg/L. Deze waarde is tot stand gekomen via de TTC-benadering. De TTC-benadering is de laatste optie om tot een i-drinkwaterrichtwaarde te komen voor een stof waarvoor is geen toxicologische informatie beschikbaar. Daarvoor moet eerst worden onderzocht of op basis van read-across een i-drinkwaterrichtwaarde kan worden afgeleid.

Op basis van stuctuurformules zou valsartanzuur ook de werking van angiotensine II kunnen blokkeren, aangezien alle structuren twee benzeenringen hebben met een hetero-5-ring. Echter, vanwege het

gebrek aan toxicologische data kan niets gezegd worden over de potentie.

Op grond van de structurele overeenkomst en verwachte werking, wordt voor de afleiding van een i-TDI voor valsartanzuur gekozen voor read across vanuit de meest potente sartanen. Uit een vergelijking van de laagste therapeutische doseringen voor de in figuur 1 genoemde sartanen (40, 150, 12,5, 10 en 4 mg per dag voor respectievelijk valsartan, irbesartan, losartan, olmesartan en candesartan) lijkt candesartan het meest potent te zijn. Derhalve wordt voor valsartanzuur de i-TDI van 0,057 µg/kg lg per dag voor candesartan als basis genomen, gecorrigeerd voor het verschil in molecuulgewicht. Dit resulteert in een i-TDI van 0,034 µg/kg lg per dag (berekening: 0,057 µg/kg lg per dag x 266,3 ÷ 440,5).

Afleiding indicatieve drinkwaterrichtwaarde

De indicatieve drinkwaterrichtwaarde wordt afgeleid op basis van de i-TDI van 0,034 µg/kg lichaamsgewicht per dag voor een persoon van 70 kg die dagelijks 2 L water drinkt. Drinkwater mag voor 20% bijdragen aan de toelaatbare inname:

$$\text{i-drinkwaterrichtwaarde} = \frac{0,034 \times 70 \times 0,2}{2} = 0,24 \text{ µg/L}$$

Conclusies

In tabel E.12.10 wordt per stof de afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde weergegeven.

Tabel E.12.10 Afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarden voor valsartan, candesartan en valsartanzuur.

Stof (Cas nr.)	indicatieve drinkwaterrichtwaarde
Valsartan (CAS nr. 137862-53-4)	4 µg/L
Candesartan (CAS nr. 139481-59-7)	0,4 µg/L
Valsartanzuur (CAS nr. 164265-78-5)	0,24 µg/L

Deze indicatieve drinkwaterrichtwaarden voor de individuele stoffen houden geen rekening met een mogelijk additief effect wanneer meerdere sartanen en valsartanzuur worden gemeten in het drinkwater.

Referenties

- Bannink AD, Slootweg T. 2018. An update of the lists with compounds that are relevant for the production of drinking water from the river Meuse-2018. Beschikbaar via: https://www.riwa-maas.org/wp-content/uploads/2018/11/An_update_of_the_lists_with_compounds_that_are_relevant_for_the_drinking_water_production_from_the_river_Meuse_2018.pdf
- De Poorter LRM, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE. 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2015-0057.

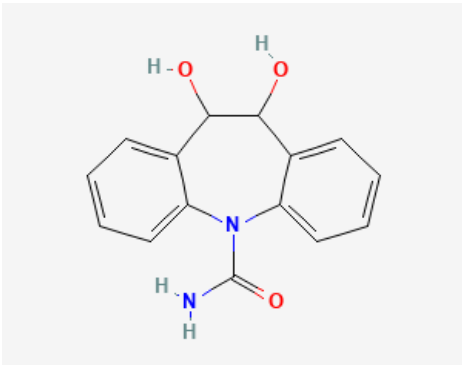
- ECHA. 2022a. REACH registratiedossier L-Valine, N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-(2H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-. Europees Chemicaliën Agentschap (ECHA). Last modified 12 Feb 2020. Beschikbaar via <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/5855/>, geraadpleegd 01-03-2022.
- ECHA. 2022b. REACH registratiedossier 2-ethoxy-1-{[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl}-1H-benzimidazole-7-carboxylic acid. Europees Chemicaliën Agentschap (ECHA). Last modified 7 March 2019. Beschikbaar via <https://www.echa.europa.eu/web/guest/registration-dossier/-/registered-dossier/11979/>, geraadpleegd 07-04-2022.
- Farmacotherapeutisch Kompas. 2022. Geneesmiddelenoverzicht ARB's. Beschikbaar via: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/arb_s, geraadpleegd op 29 april 2022.
- Farmacotherapeutisch Kompas. 2022a. Valsartan. Beschikbaar via: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/v/valsartan>, geraadpleegd op 2 maart 2022.
- Farmacotherapeutisch Kompas. 2022b. Candesartan. Beschikbaar via: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/c/candesartan>, geraadpleegd 07-04-2022.
- FDA (US Food and Drug Administration). 1995. Food additives: threshold of regulation for substances used in food-contact articles. Final rule. Federal Register 60 (136): 36582-36594.
- Khan U, Nicell J. 2015. Human Health Relevance of Pharmaceutically Active Compounds in Drinking Water. AAPS J 17(3): 558-85
- McClellan KJ, Goa KL. 1998. Candesartan Cilexetil. Drugs 56: 847-869. <https://doi.org/10.2165/00003495-199856050-00013>
- Mons MN, Heringa MB, van Genderen J, Puijker LM, Brand W, van Leeuwen CJ, Stoks P, van der Hoek JP, van der Kooij D. 2013. Use of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach for deriving target values for drinking water contaminants. Water Research 47(4): 1666-1678.
- Nakashima A, Kawashita H, Masuda N, Saxer C, Niina M, Nagae Y, Iwasaki K. 2005. Identification of cytochrome P450 forms involved in the 4-hydroxylation of valsartan, a potent and specific angiotensin II receptor antagonist, in human liver microsomes. Xenobiotica 35 (6): 589-602. doi: 10.1080/00498250500158175. PMID: 16192110.
- Nödler K, Hillebrand O, Idzik K, Strathmann M, Schiperski F, Zirlwagen J, Licha T. 2013. Occurrence and fate of the angiotensin II receptor antagonist transformation product valsartan acid in the water cycle – A comparative study with selected β -blockers and the persistent anthropogenic wastewater indicators carbamazepine and acesulfame. Water Research 47 (17): 6650-6659. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2013.08.034>.
- PubChem. 2022a. PubChem compound summary for CID 60846, Valsartan. National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information. Last modified 26 March 2022. Beschikbaar via: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/60846>, geraadpleegd 29-03-2022.

- PubChem. 2022b. PubChem compound summary for CID 2541, Candesartan. National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information. Last modified 2 April 2022. Beschikbaar via: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Candesartan>, geraadpleegd 07-04-2022.
- PubChem. 2022c. PubChem compound summary for CID 19388302, 4-[2-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]benzoic acid. National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information. Last modified 26 March 2022. Beschikbaar via: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/19388302>, geraadpleegd 29-03-2022.
- US-EPA. 2000-2012. EPI Suite (computer programma). Versie 4.11. Washington, DC. US Environmental Protection Agency (EPA) Office of Pollution Prevention Toxics and Syracuse Research Company (SRC).
- Van der Aa NGFM, Dijkman E, Bijlsma L, Emke E, Van de Ven BM, Van Nuijs ALN. 2010. Drugs of abuse and tranquilizers in Dutch surface waters, drinking water and wastewater. Results of screening monitoring 2009 RIVM Report 703719064/2010.
- Van der Aa NGFM, Van Leerdam RC, Van de Ven BM, Janssen PJCM, Smit CE, Versteegh JFM. 2017. Evaluatie signaleringsparameter nieuwe stoffen drinkwaterbeleid. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2017-0091.
- WHO (World Health Organization). 2012. Pharmaceuticals in drinking-water. ISBN: 978 9241502085. Beschikbaar via: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241502085>

Bijlage E.13**10,11-cisdiol carbamazepine***Informatie over de stof***Kenmerken van de stof**

Er is geen REACH registratiedossier en geen Classificatie en Labelling (C&L) inventaris van deze stof. In de tabellen E.13.1 en E.13.2 staan de kenmerken van de stof samengevat. De stofeigenschappen zijn overgenomen uit PubChem (2022) of geschat met US EPA (2014).

Tabel E.13.1 Identiteit en status.

Stofnaam	10,11-cisdiol carbamazepine
IUPAC-naam	5,6-dihydroxy-5,6-dihydrobenzo[b][1]benzazepine-11-carboxamide
Synoniemen	Dihydroxycarbamazepine, 10,11-dihydro-10,11-dihydroxy-5H-dibenzazepine-5-carboxamide ¹ , 10,11-dihydro-10,11-dihydroxycarbamazepine, carbamazepine-10,11-diol, carbamazepine-10,11-transdiol, CBZ-diol
CAS-nummer	35079-97-1 ²
Geharmoniseerde classificatie ³	-
Zelfclassificatie in C&L inventaris ³	-
REACH / (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof ⁴	-
Molecuulformule	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₃
Smiles	<chem>C1=CC=C2C(=C1)C(C(C3=CC=CC=C3N2C(=O)N)O)O</chem>
Structuurformule	

¹ PubChem (2022) vermeldt tevens 10,11-dihydro-10,11-dihydroxy-5H-dibenzazepine-5-carboxamide, (cis)-isomeer en 10,11-dihydro-10,11-dihydroxy-5H-dibenzazepine-5-carboxamide, (trans)-isomeer als synoniemen voor CAS nr. 35079-97-1.

² Onduidelijk of dit CAS nr., gezien synoniemen, daadwerkelijk de cis isomeer betreft.

³ Relevante classificatie voor gezondheidseffecten

⁴ De lijst van pZZS en ZZS wordt twee keer per jaar bijgewerkt. De status van een stof kan veranderd zijn sinds de publicatie van dit advies. De actuele status is te vinden via <https://rvszoeksysteem.rivm.nl/>

Tabel E.13.2 Relevante fysisch-chemische eigenschappen en informatie over gedrag in het milieu.

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	270,28		PubChem, 2022
Oplosbaarheid in water [mg/L]	103,9	Bij 25 °C (geschat met EpiSuite)	US EPA, 2000-2012 ¹⁸
Dampspanning [Pa]	4,05x10 ⁻¹⁰	Bij 25 °C (geschat met EpiSuite)	US EPA, 2000-2012 ³
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	7,54x10 ⁻¹¹	Bij 25 °C (geschat met EpiSuite)	US EPA, 2000-2012 ³
octanol/water partitievoëfficiënt [log Kow]	-0,21	Geschat met EpiSuite	US EPA, 2000-2012 ³

Toepassing van de stof

Er is geen informatie beschikbaar over 10,11-cisdiol carbamazepine. In de gevonden literatuur wordt alleen melding gemaakt van de trans-variant, als zijnde één van de metabolieten van de anti-epileptica carbamazepine en oxcarbazepine (Puranik et al., 2013). Aan deze trans-variant wordt geen farmacologische activiteit toegeschreven (Puranik et al., 2013; Yoshimura et al., 1998). De cis-variant wordt mogelijk alleen in het milieu gevormd onder invloed van fotolyse (Jelic et al., 2013; Bellucci et al., 1987).

Toxicologische informatie

Beeoordelingen door het RIVM en andere instanties

Er zijn geen humaan-toxicologische evaluaties door erkende (inter)nationale instanties van deze stof beschikbaar.

Relevante toxicologische informatie

Er is d.d juni 2022 geen humaan-toxicologische informatie over 10,11-cisdiol carbamazepine beschikbaar. Er is geen REACH-registratiedossier voor deze stof, en volgens de ITER-database¹⁹ zijn er geen eerdere afleidingen of toxicologische profielen opgesteld door (inter)nationale erkende instanties.

Met uitzondering van zeer beperkte informatie over chemische eigenschappen van 10,11-cisdiol carbamazepine, ontbreekt het aan relevante humaan-toxicologische informatie op onder meer eChemPortal²⁰, PubChem²¹ en CompTox²². In 2018 heeft het RIVM een indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor 10,11-dihydro-10,11-dihydroxycarbamazepine (CAS nr. 58955-93-4, de trans-variant) afgeleid (Van Leerdam et al., 2018): onder de aanname dat de trans-variant een farmacologische activiteit heeft conform de moederstof

¹⁸ De schattingen zijn gebaseerd op de SMILES van 10,11-cisdiol carbamazepine. Het is onduidelijk of de geschatte waarden over de e cis- of trans-variant van de stof gaan.

¹⁹ <https://tera.org/sseus/iternew/searchres.php>

²⁰ <https://www.echemportal.org/echemportal/substance-search>

²¹ <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dihydroxycarbamazepine>

²² <https://comptox.epa.gov/dashboard/chemical/details/DTXSID30891504>

carbamazepine (CAS nr 298-46-4), werd de in 2007 door RIVM afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde van 0,05 mg/L voor carbamazepine van toepassing verklaard op de som van carbamazepine en de trans-variant. Deze indicatieve drinkwaterrichtwaarde is gebaseerd op de laagste therapeutische dosering voor volwassenen van 100 mg per dag. Uitgaande van een veiligheidsfactor van 100 en een persoon van 70 kg die dagelijks 2 L water drinkt en een allocatiefactor van 10%, is als volgt een indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor 10,11-dihydro-10,11-dihydroxycarbamazepine (CAS nr. 58955-93-4, de trans-variant) afgeleid (Versteegh et al., 2007):

$$\frac{(100 \text{ mg/dag} \div 70 \text{ kg} \div 100) \times 70 \times 0,1}{2 \text{ L/dag}} = 0,05 \text{ mg/L (= } 50 \text{ } \mu\text{g/L)}$$

Voor het eventueel uitvoeren van een read-across is middels de SimilarityTool gekeken naar kandidaatstoffen met een vergelijkbare structuur als 10,11-cisdiol carbamazepine. Dit leverde geen resultaten op.

Evaluatie

Wegens gebrek aan relevante beschikbare toxicologische informatie van 10,11-cisdiol carbamazepine is het onduidelijk of de toxicologische eigenschappen van de cis- en trans-varianten verschillend zijn.

Aangezien er aan de trans-variant geen farmacologische activiteit wordt toegeschreven, de cis-variant mogelijk niet *in vivo* bij zoogdieren wordt gevormd, maar enkel in het milieu (en daardoor ook in het milieu wordt gemeten), en omdat er een gebrek is aan toxicologische informatie, is de mogelijkheid onderzocht om een indicatieve drinkwaterrichtwaarde af te leiden middels de TTC (Toxicological Threshold of Concern)-benadering.

Aan de hand van ToxTree (JRC, 2013) is bepaald dat een Cramer-klasse III van toepassing is voor 10,11-cisdiol carbamazepine. Voor stoffen behorende tot Cramer-klasse III is de drempelwaarde voor toxicologische zorg bij orale blootstelling 1,5 µg/kg lichaamsgewicht per dag.

Uitgaande van de bovengenoemde informatie is een indicatieve Toelaatbare Dagelijkse Inname (i-TDI) afgeleid van 1,5 µg/kg lg/dag.

Afleiding indicatieve drinkwaterrichtwaarde

De indicatieve drinkwaterrichtwaarde wordt afgeleid op basis van de iTDI van 1,5 µg/kg lichaamsgewicht per dag voor een persoon van 70 kg die dagelijks 2 L water drinkt. Drinkwater mag voor 20% bijdragen aan de toelaatbare inname:

$$\text{i-drinkwaterrichtwaarde} = \frac{1,5 \times 70 \times 0,2}{2} = 10,5 \text{ } \mu\text{g/L}$$

Conclusies

In tabel E.13.3 wordt per stof de afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde weergegeven.

Tabel E.13.3 Afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor 10,11-cisdiol carbamazepine.

Stof (Cas nr.)	indicatieve drinkwaterrichtwaarde
10,11-cisdiol carbamazepine (35079-97-1)	10,5 µg/L

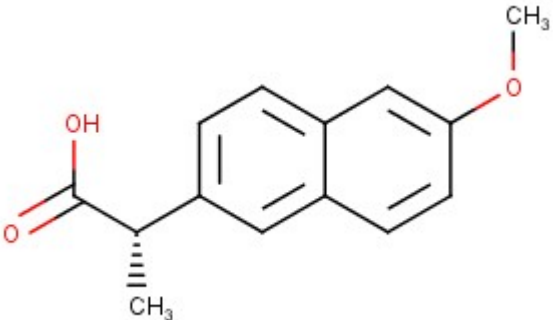
Referenties

- Bellucci G, Berti G, Chiappe C, Lippi A, Marioni F. 1987. The metabolism of carbamazepine in humans: steric course of the enzymic hydrolysis of the 10, 11-epoxide. *Journal of medicinal chemistry*, 30(5), 768-773.
- De Poorter LRM, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE. 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2015-0057.
- Jelic A, Michael I, Achilleos A, Hapeshi E, Lambropoulou D, Perez S, Petrovic M, Fatta-Kassinos D, Barcelo D. (2013). Transformation products and reaction pathways of carbamazepine during photocatalytic and sonophotocatalytic treatment. *Journal of hazardous materials*, 263, 177-186.
- JRC. 2013. https://eurl-ecvam.jrc.ec.europa.eu/laboratories-research/predictive_toxicology/qsar_tools/toxtree. EU Joint Research Centre. Geraadpleegd op 13-06-2022.
- PubChem. 2022. Beschikbaar via <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dihydroxycarbazepine>. Geraadpleegd op 13-06-2022.
- Puranik YG, Birnbaum AK, Marino SE, Ahmed G, Cloyd JC, Rummel RP, Leppik IE, Lamba JK. 2013. Association of carbamazepine major metabolism and transport pathway gene polymorphisms and pharmacokinetics in patients with epilepsy. *Pharmacogenomics*, 14(1), 35-45.
- US EPA. 2000-2012. EPI suite (computer programma). Versie 4.11. Washington, DC. US Environmental Protection Agency (EPA) Office of Pollution Prevention Toxics and Syracuse Research Company (SCR).
- Van der Aa NGFM, Van Leerdam RC, Van de Ven BM, Janssen PJCM, Smit CE, Versteegh JFM. 2017. Evaluatie signaleringsparameter nieuwe stoffen drinkwaterbeleid. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2017-0091.
- Van Leerdam RC, Janssen PJCM, Van der Aa NGFM, Versteegh JFM. 2018. Risicobeoordeling 42 opkomende stoffen in oppervlaktewaterbronnen voor drinkwaterbereiding. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. RIVM-briefrapport 2018-0080.
- Versteegh JFM, Van der Aa, NGFM, Dijkman, E. 2007. Geneesmiddelen in drinkwater en drinkwaterbronnen. Resultaten van het meetprogramma 2005/2006. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 703719016/2007.
- Yoshimura R, Yanagihara N, Terao T, Minami K, Toyohira Y, Ueno S, Uezono Y, Abe K, Izumi F. 1998. An active metabolite of carbamazepine, carbamazepine-10, 11-epoxide, inhibits ion channel-mediated catecholamine secretion in cultured bovine adrenal medullary cells. *Psychopharmacology*, 135(4), 368-373.

Bijlage E.14**Naproxen***Informatie over de stof***Kenmerken van de stof**

In de tabellen E.14.1 en E.14.2 staan de kenmerken van de stof samengevat. De stofeigenschappen zijn overgenomen uit het REACH registratiedossier (ECHA, 2022a) en uit de Classificatie en Labelling (C&L) inventaris (ECHA, 2022b).

Tabel E.14.1 Identiteit en status.

Stofnaam	Naproxen
IUPAC-naam	(2S)-2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)propanoic acid
Synoniemen	(+)-(S)-6-Methoxy-alpha-methyl-2-naphthaleneacetic acid (+)-2-(6-Methoxy-2-naphthyl)propionic acid
CAS-nummer	22204-53-1
Geharmoniseerde classificatie ¹	Geen
Zelfclassificatie in C&L inventaris ¹	Acute Tox. 4 (H302), Skin Irrit. 2 (H315), Eye Irrit. 2 (H319), Repr. 2 (H361), STOT SE 3 (H335), Acute Tox. 3 (H301), Acute Tox. 4 (H332), STOT RE 2 (H373), Repr. 1B (H360), Acute Tox. 4 (H312), Carc. 2 (H351), Acute Tox. 3 (H331), STOT RE 1 (H372), Lact. (H362) Zelfclassificatie als Repr. 1B door 3 van de 134 notifiers
REACH / (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof ²	-
Molecuulformule	C ₁₄ H ₁₄ O ₃
Smiles	<chem>COC1=CC2=CC=C(C=C2C=C1)[C@H](C)C(O)=O</chem>
Structuurformule	

¹ Relevante classificatie voor gezondheidseffecten

² De lijst van pZZS en ZZS wordt twee keer per jaar bijgewerkt. De status van een stof kan veranderd zijn sinds de publicatie van dit advies. De actuele status is te vinden via <https://rvszoeksysteem.rivm.nl/>

Tabel E.14.2 Relevante fysisch-chemische eigenschappen en informatie over gedrag in het milieu.

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	230		PubChem, 2022
Oplosbaarheid in water [mg/L]	15,9	bij 25 °C	PubChem, 2022
Dampspanning [Pa]	0,00017	bij 25 °C (geschat met EpiSuite)	US EPA, 2000-2012
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	3,43x10 ⁻⁵	bij 25 °C (geschat met EpiSuite)	US EPA, 2000-2012
octanol/water partitiecoëfficiënt [log K _{ow}]	3,18		PubChem, 2022

Toepassing van de stof

Naproxen is een medicijn dat oorspronkelijk is ontwikkeld voor de behandeling van reumatische gewrichtsklachten. Naproxen behoort tot de groep van niet-steroïde anti-ontstekingsremmers (NSAID's (Farmaceutische Kompas, 2022)). Naproxen kan gebruikt worden ter verlichting van hoofdpijn, reumatische pijn, spierpijn, spit, menstruatiepijn, tand- en kiespijn, pijn en koorts bij griep en verkoudheid en pijn en koorts bij vaccinatie.

Onder REACH is naproxen geregistreerd als intermediair en zijn er geen andere toepassingen bekend (ECHA, 2022a).

Toxicologische informatie

Beoordelingen door het RIVM en andere instanties

In tabel E.14.3 staan de beschikbare humaan-toxicologische evaluaties door erkende (inter)nationale instanties van deze stof samengevat.

Tabel E.14.3 Beschikbare beoordelingen van de stof.

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
Khan en Nicell (2015)	Indicatieve ADI: 1,43 µg/kg lg per dag	Gebaseerd op OEL van 1 mg/m ³ (Roche MSDS) vermenigvuldigd met het ademvolume werker/8h en gedeeld door een AF van 100 (niet gespecificeerd hoe deze is).
Bull et al. (2011)	DWEL ^a : 50.000 µg/L per dag	Uitgaande van de laagste therapeutische dosis van 100 mg/dag en een drinkwater consumptie van 2 L.

^a DWEL = drinking water equivalent level required to achieve minimum therapeutic dose in a 2 L volume.

Khan en Nicell (2015) hebben voor naproxen een indicatieve ADI (Acceptabele Dagelijkse Inname) van 1,43 µg/kg lg per dag afgeleid op basis van een, door de industrie vastgestelde, OEL ("Occupational Exposure Limit") van 40 mg/m³. Deze wordt eerst omgezet naar een orale waarde, uitgaande van een ademvolume van 10 m³ per 8-urige werkdag voor een werker van 70 kg, en vervolgens gedeeld door een veiligheidsfactor van 100 (niet gespecificeerd hoe opgebouwd). Berekening is als volgt:

$$\frac{1 \text{ mg/m}^3 \times 10 \text{ m}^3}{100 \times 70 \text{ kg}} = 1,43 \text{ µg/kg lg per dag}$$

Bull et al. (2011) hebben voor naproxen op basis van de laagste therapeutische dosis van 100 mg per dag een Drinking Water Equivalent Level (DWEL) afgeleid van 50 mg per liter, uitgaande van een consumptie van 2 liter water per dag. Deze laagste therapeutische dosis komt overeen met 1,43 mg/kg lg per dag voor een persoon van 70 kg.

Relevante toxicologische informatie

Proefdierstudies

Voor geneesmiddelen, zoals naproxen, is het toelatingsdossier niet openbaar beschikbaar en kan dus ook niet meegenomen worden in de afleiding. Geneesmiddelen zijn veilig bij gebruik volgens de voorschriften. De gebruiksvoorschriften en openbaar beschikbare informatie in de bijsluiter en het Farmacotherapeutisch Kompas worden wel meegenomen in de afleiding.

Voor naproxen is een REACH registratiedossier beschikbaar (ECHA, 2022a), maar deze is uiterst summier voor wat betreft toxicologische informatie. Voor de meeste eindpunten is geen enkele informatie gegeven, voor genotoxiciteit en reproductietoxiciteit alleen wat concluderende zinnen, zonder studiesamenvattingen. In het dossier wordt aangegeven dat er geen genotoxiciteit is waargenomen in een Amestest en in een muis lymfoom test. Ten aanzien van reproductietoxiciteit wordt vermeld dat bij drachtige konijnen bij doseringen tot 60 mg/kg lg per dag geen effecten werden waargenomen op de vruchtbaarheid, de dracht of het aantal levende foetussen. Bij drachtige ratten werd bij toediening van 10 mg/kg lg per dag een lichte toename van de draagtijd en een significante toename van het aantal doodgeboren pups waargenomen. Dit laatste werd toegeschreven aan dystocia (niet vorderende bevalling) en niet aan een direct toxisch effect van naproxen op de foetussen. Dystocia wordt ook waargenomen bij ratten na toediening van andere veelgebruikte niet-steroïde anti-inflammatoire middelen vanwege remming van de prostaglandineproductie en daarmee de uteruscontractie.

PubChem (2022) vermeldt dat in een carcinogeniteitsstudie bij ratten geen aanwijzingen voor een carcinogene werking werden gevonden bij doseringen tot 24 mg/kg lg per dag.

Humane data

Naproxen wordt voorgeschreven door de arts bij onder andere gewrichtspijn, reumatoïde artritis, artrose, acute jichtaanval en primaire dysmenorroe (Farmaceutisch Kompas, 2022). Daarnaast is naproxen in

tabletten van 200 mg, 250 mg en 500 mg ook zonder recept verkrijgbaar bij apotheek of drogist. Naproxen wordt dan gebruikt bij hoofdpijn, tand- en kiespijn, menstruatiepijn, spit, spierpijn en reumatische pijn. Voor volwassenen is een gebruik van 2 tabletten van 250-500 mg per dag aanbevolen en kan maximaal 10 dagen achtereenvolgend gebruikt worden zonder een arts te raadplegen.

De meest voorkomende bijwerkingen van naproxen zijn van het maag-darmstelsel en van het cardiovasculaire en cerebrovasculaire systeem (Farmaceutisch Kompas, 2022). In 1-10% van de gebruikers komt zuurbranden, misselijkheid, maagpijn, buikpijn, obstipatie, hoofdpijn, slaperigheid, duizeligheid, licht gevoel in het hoofd en oorsuizen voor. Bij ouderen die worden behandeld met hoge doseringen en met ulceraties in de voorgeschiedenis is er meer kans op gastro-intestinale complicaties, met name bloedingen en (mogelijk fatale) perforaties. Langdurig gebruik kan in verband worden gebracht met een verhoogd risico op cardiovasculaire en cerebrovasculaire gebeurtenissen, zoals arteriële trombose. Bij patiënten met een geschiedenis van hypertensie en/of hartfalen is voorzichtigheid geboden (overleg met arts of apotheker) vooraf aan de behandeling.

Bij zwangerschap wordt geadviseerd naproxen uitsluitend tijdens de eerste twee trimesters te gebruiken op strikte indicatie in een zo laag mogelijke dosering en zo kort mogelijk. Gebruik is gecontra-indiceerd tijdens het 3^e trimester. Naproxen kan problemen bij het ongeboren kind of complicaties tijdens de bevalling veroorzaken. Gebruik in de late zwangerschap moet worden vermeden vanwege mogelijk verminderde weeënactiviteit en versterkt bloedverlies tijdens de baring, vroegtijdige sluiting van de ductus arteriosus en persisterende pulmonale hypertensie bij de neonaat (Farmaceutisch Kompas, 2022; PubChem, 2022). Opgemerkt wordt dat vrijwel alle notifiers naproxen een zelfclassificatie voor reproductietoxiciteit hebben gegeven (zie tabel 1).

Het gebruik van dit geneesmiddel tijdens het geven van borstvoeding wordt ontraden.

Evaluatie

Het RIVM heeft nog niet eerder een i-drinkwaterrichtwaarde afgeleid voor naproxen. Khan en Nicell (2015) hebben voor naproxen een indicatieve ADI van 1,43 µg/kg lg/dag afgeleid op basis van een inhalatoire grenswaarde voor werknemers (zie tabel 3). De afleidingswijze van de inhalatoire grenswaarde voor werknemers is niet gerapporteerd. Bull et al. (2011) hebben de laagste therapeutische dosis van 100 mg per dag omgerekend naar een concentratie in drinkwater van 50 mg/L, uitgaande van een consumptie van 2 liter water per dag (zie tabel 3).

Vanwege een gebrek aan (informatie over) toxicologische proefdiergegevens wordt voor naproxen een indicatieve TDI (i-TDI) afgeleid op basis van de laagste therapeutische dosis, conform de aanpak van RIVM in eerdere beoordelingen voor geneesmiddelen (Van der Aa et al., 2010). De laagste aanbevolen begindosering van naproxen is 375 mg per dag (Farmacotherapeutisch Kompas, 2022). Deze dosering wordt als laagste therapeutische dosis aangehouden, wat

overeenkomt met 5,4 mg/kg lg per dag voor een persoon van 70 kg. Vervolgens wordt een veiligheidsfactor van 1000 toegepast: 10 voor intraspecies verschillen, 10 voor LOAEL naar NOAEL extrapolatie omdat er geen informatie is over de dosis-respons en ernst van de effecten/bijwerkingen bij de therapeutische dosis, en 10 vanwege mogelijke blootstelling tijdens de zwangerschap, in combinatie met ontwikkelingstoxiciteit en mogelijke teratogeniteit. Dit leidt tot een i-TDI van 5,4 µg/kg lg per dag.

Afleiding indicatieve drinkwaterrichtwaarde

De indicatieve drinkwaterrichtwaarde wordt afgeleid op basis van de i-TDI van 5,4 µg/kg lichaamsgewicht per dag voor een persoon van 70 kg die dagelijks 2 L water drinkt. Drinkwater mag voor 20% bijdragen aan de toelaatbare inname:

$$\text{i-drinkwaterrichtwaarde} = \frac{5,4 \times 70 \times 0,2}{2} = 37,8 \text{ µg/L}$$

Conclusies

In tabel E.14.4 wordt per stof de afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde weergegeven.

Tabel E.14.4 Afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor naproxen.

Stof (Cas nr.)	indicatieve drinkwaterrichtwaarde
Naproxen (CAS nr. 22204-53-1)	37,8 µg/L

Referenties

- Bull RJ, Crook J, Whittaker M, Cotruvo JA. 2011. Therapeutic dose as the point of departure in assessing potential health hazards from drugs in drinking water and recycled municipal wastewater. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2011;60(1):1–19.
- De Poorter LRM, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE. 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2015-0057.
- ECHA. 2022a. REACH registratiedossier Naproxen. Europees Chemicaliën Agentschap (ECHA). Last modified 24 May 2018. Beschikbaar via <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/16517/>, geraadpleegd 05-04-2022.
- ECHA. 2022b. Summary of Classification and Labelling Naproxen. Europees Chemicaliën Agentschap (ECHA). Beschikbaar via <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/34843>, geraadpleegd 05-04-2022.
- Farmacotherapeutisch Kompas. 2022. Naproxen. Beschikbaar via: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/n/naproxen>, geraadpleegd op 5 april 2022.
- Khan U, Nicell J. 2015. Human Health Relevance of Pharmaceutically Active Compounds in Drinking Water. *AAPS J* 17(3): 558-85
- PubChem. 2022. PubChem compound summary for CID 156391, Naproxen. National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information. Last modified 2 April 2022. Beschikbaar via: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Naproxen>, geraadpleegd 05-04-2022.

- US EPA. 2000-2012. EPI Suite (computer programma). Versie 4.11. Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA) Office of Pollution Prevention Toxics and Syracuse Research Company (SRC).
- Van der Aa NGFM, Dijkman E, Bijlsma L, Emke E, Van de Ven BM, Van Nuijs ALN. 2010. Drugs of abuse and tranquilizers in Dutch surface waters, drinking water and wastewater. Results of screening monitoring 2009 RIVM Report 703719064/2010.
- Van der Aa NGFM, Van Leerdam RC, Van de Ven BM, Janssen PJCM, Smit CE, Versteegh JFM. 2017. Evaluatie signaleringsparameter nieuwe stoffen drinkwaterbeleid. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2017-0091.

Bijlage E.15

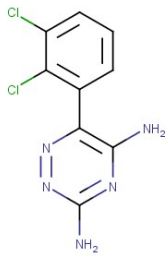
Lamotrigine

Informatie over de stof

Kenmerken van de stof

In de tabellen E.15.1 en E.15.2 staan de kenmerken van de stof samengevat. Wegens het ontbreken van een REACH registratie zijn de stofeigenschappen overgenomen uit ECHA stofinformatie kaart (ECHA, 2022a) en uit de Classificatie en Labelling (C&L) inventaris (ECHA, 2022b). Lamotrigine met CAS nr. 84057-84-1 heeft twee entries in de C&L inventaris met verschillende EC nummers: EC nr. 281-901-8 bevat informatie van 221 notifiers, en EC nr. 658-035-8 bevat informatie van één notifier.

Tabel E.15.1 Identiteit en status.

Stofnaam	Lamotrigine
IUPAC-naam	3,5-diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-as-triazine
Synoniemen	3,5-Diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)- 1,2,4-triazin 6-(2,3-Dichlorophenyl)-1,2,4-triazine-3,5-diamine
CAS-nummer	84057-84-1
Geharmoniseerde classificatie ¹	Geen
Zelfclassificatie in C&L inventaris ¹	EC nr. 281-901-8: Acute Tox 3 (H301) EC nr. 658-035-8: Eye Irrit. 2 (H319), STOT SE 3 (H336), Repr. 2 (H361), Lact. (H362)
REACH / (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof ²	Geen
Molecuulformule	C ₉ H ₇ Cl ₂ N ₅
Smiles	C1=CC(=C(C(=C1)Cl)Cl)C2=C(N=C(N=N2)N)N
Structuurformule	

¹ Relevante classificatie voor gezondheidseffecten

² De lijst van pZZS en ZZS wordt twee keer per jaar bijgewerkt. De status van een stof kan veranderd zijn sinds de publicatie van dit advies. De actuele status is te vinden via <https://rvszoeksysteem.rivm.nl/>

Tabel E.15.2 Relevante fysisch-chemische eigenschappen en informatie over gedrag in het milieu.

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	256,09		PubChem, 2022
Oplosbaarheid in water [mg/L]	170	bij 25 °C	PubChem, 2022
Dampspanning [Pa]	1,25x10 ⁻⁶	bij 25 °C (geschat)	PubChem, 2022
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	2,25x10 ⁻⁶	bij 25 °C (geschat)	PubChem, 2022
octanol/water partitiecoëfficiënt [log Kow]	2,57		PubChem, 2022

Toepassing van de stof

Lamotrigine is een geneesmiddel dat voorgeschreven wordt voor behandeling van bepaalde vormen van epilepsie bij kinderen en volwassenen en voor het voorkomen van depressie of manie bij bipolaire stoornis (Farmacotherapeutisch Kompas, 2022).

Toxicologische informatie

Beoordelingen door het RIVM en andere instanties

In tabel E.15.3 staan de beschikbare humaan-toxicologische evaluaties door erkende (inter)nationale instanties van deze stof samengevat.

Tabel E.15.3 Beschikbare beoordelingen van de stof.

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
Khan en Nicell (2015)	Indicatieve ADI: 0,15 µg/kg lg per dag	Volgens Khan en Nicell (2015) gebaseerd op OEL van 0,2 mg/m ³ (GSK MSDS) vermenigvuldigd met het ademvolume werker/8h en gedeeld door een AF van 100 (niet gespecificeerd hoe deze is opgebouwd). Maar dat lijkt niet te kloppen want dit resulteert in een ADI van 0,29 µg/kg lg per dag (zie berekening onder tabel). Bovendien geven auteurs middels voetnoot aan dat de ADI gebaseerd is op de laagste therapeutische dosering voor kinderen (niet gespecificeerd wat dat is en welke AF daarop is toegepast).

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
Cunningham et al. (2009)	ADI: 11,9 µg/kg lg per dag PNECdw: 170 µg/L, gebaseerd op ADI, een kind van 14 kg die 1 liter water per dag drinkt	Gebaseerd op therapeutische dosis van 25 mg per dag voor een volwassene en een AF van 30 (10 voor gevoelige mensen en 3 voor LOAEL naar NOAEL).

Khan en Nicell (2015) hebben voor lamotrigine een indicatieve ADI (Acceptabele Dagelijkse Inname) van 0,15 µg/kg lg per dag afgeleid. Khan en Nicell geven aan dat dit gebaseerd is op een, door de industrie vastgestelde, OEL ("Occupational Exposure Limit) van 0,2 mg/m³. Deze wordt eerst omgezet naar een orale waarde, uitgaande van een ademvolume van 10 m³ per 8-urige werkdag voor een werker van 70 kg, en vervolgens gedeeld door een veiligheidsfactor van 100 (niet gespecificeerd hoe opgebouwd). Dit leidt echter tot een indicatieve ADI van 0,29 µg/kg lg per dag:

$$\frac{0,2 \text{ mg/m}^3 \times 10 \text{ m}^3}{100 \times 70 \text{ kg}} = 0,29 \text{ µg/kg lg per dag}$$

Waarschijnlijk is de ADI van 0,15 µg/kg lg per dag gebaseerd op de laagste therapeutische dosis voor een kind, zoals ook door de auteurs aangegeven middels een voetnoot bij de afleiding. Onbekend is echter van welke dosis is uitgegaan, en welke AF daarop is toegepast.

Cunningham et al. (2009) hebben voor lamotrigine op basis van de laagste therapeutische dosis voor volwassenen van 25 mg per dag een ADI afgeleid van 11,9 µg/kg lg per dag. Deze ADI is omgerekend naar een *Predicted No Effect Concentration for drinking water* (PNECdw) van 170 µg/L met behulp van parameters voor kinderen (lichaamsgewicht van 14 kg, drinkwater consumptie van 1 liter per dag), omdat die tot een conservatievere waarde leiden (op kg lichaamsgewicht basis is de waterconsumptie voor kinderen namelijk groter dan voor volwassenen).

Relevante toxicologische informatie

Proefdierstudies

Voor geneesmiddelen, zoals lamotrigine, is het toelatingsdossier niet openbaar beschikbaar en kan dus ook niet meegenomen worden in de afleiding. Geneesmiddelen zijn veilig bij gebruik volgens de voorschriften. De gebruiksvoorschriften en openbaar beschikbare informatie in de bijsluiter en het Farmacotherapeutisch kompas worden wel meegenomen in de afleiding.

Voor lamotrigine is geen REACH-registratiedossier beschikbaar (ECHA, 2022a). PubChem (2022) beschrijft zeer summier enkele toxicologische gegevens. Er wordt aangegeven dat er geen genotoxiciteit is waargenomen *in vitro* in een Ames test, een muis lymfoom test en een test met humane lymfocyten, en *in vivo* in een micronucleustest in

beenmerg van ratten. In een 90-dagen orale studie in ratten werden geen effecten waargenomen bij blootstelling twee keer per dag via maagsonde aan 5 mg/kg lg lamotrigine. Verder vermeldt PubChem (2022) dat in carcinogeniteitsstudies bij muizen en ratten geen aanwijzingen voor een carcinogene werking werden gevonden bij een dosering in muizen van 30 mg/kg lg per dag en in ratten van 10-15 mg/kg lg per dag. Ten aanzien van reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit worden verschillende studies bij ratten, muizen en konijnen summier vermeldt. Effecten op maternale en ontwikkelingstoxiciteit (maar geen teratogeniteit) werden waargenomen bij ratten en muizen in enkele studies maar niet consequent in alle studies. De orale doseringen zijn weergegeven op basis van mg/m² ten opzichte van de humane onderhoudsdosering. Wat dan de orale dosis in de studies is, wordt niet duidelijk aangegeven (PubChem, 2022).

Humane data

Lamotrigine wordt voorgeschreven door de arts bij epilepsie en bij manische depressie (bipolaire stoornis) om depressie en manie te voorkomen (Farmaceutisch Kompas, 2022). Voor volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar met epilepsie en bij volwassenen met bipolaire stoornis begint de behandeling met een dosering van 25 mg per dag gedurende 2 weken, waarna de dosering stapsgewijs kan worden verhoogd tot 500 mg per dag. Voor kinderen tussen de 2 en 12 jaar met epilepsie wordt de behandeling begonnen met een dosering van 0,3 mg/kg lg per dag in 1–2 doses gedurende 2 weken, en wordt daarna opgebouwd tot maximaal 200 mg per dag.

De meest voorkomende bijwerkingen zijn: huiduitslag en hoofdpijn welke voorkomen bij meer dan 10% van de gebruikers (Farmaceutisch Kompas, 2022). Bij 1-10% van de gebruikers komt voor: irritatie, agressie, slaperigheid, slapeloosheid, agitatie, duizeligheid, tremor, misselijkheid, maag-darmklachten (incl. braken en diarree), droge mond, artralgie, (rug)pijn, vermoeidheid. Een levensbedreigende huidaandoening, Stevens-Johnsonsyndroom, komt voor bij minder dan 0,1% van de gebruikers en andere ernstige huidreacties, zoals overgevoeligheidssyndroom (DRESS-syndroom) en toxische epidermale necrolyse, bij minder dan 0,01% van de gebruikers. Deze ernstige huidreacties kunnen zich vaker voordoen bij dragers van het HLA-B*5801-allel. Verder kan bij 0,01% van de gebruikers een hemofagocytair lymfocytose, een zeldzame, maar zeer ernstige immuunsysteemreactie, optreden (Farmaceutisch Kompas, 2022).

Lamotrigine is één van de voorkeursmiddelen voor behandeling van epilepsie tijdens de zwangerschap (Lareb, 2022). Andere anti-epileptica tijdens zwangerschap leiden tot een verhoogde kans op aangeboren afwijkingen. Voor het gebruik van dit geneesmiddel tijdens het geven van borstvoeding wordt geadviseerd de nadelen en voordelen van borstvoeding voor zuigelingen af te wegen (Farmaceutisch Kompas, 2022).

Evaluatie

Het RIVM heeft nog niet eerder een i-drinkwaterrichtwaarde afgeleid voor lamotrigine. Khan en Nicell (2015) hebben voor lamotrigine een indicatieve ADI van 0,15 µg/kg lg per dag afgeleid op waarschijnlijk de

laagste therapeutische dosis voor kinderen (zie tabel 3). Cunningham et al. (2009) hebben de laagste therapeutische dosis van 25 mg per dag omgerekend naar een ADI van 11,9 µg/kg lg per dag welke is door gerekend naar een drinkwaternorm van 170 µg/L (zie tabel 3).

De beperkt beschikbare toxicologische gegevens van lamotrigine wijzen uit op maternale en ontwikkelingstoxiciteit (maar geen teratogeniteit) bij ratten en muizen in enkele studies maar niet consequent in alle studies. Lamotrigine lijkt niet genotoxisch en niet carcinogeen bij ratten en muizen bij doseringen tot respectievelijk 10-15 en 30 mg/kg lg per dag. Conform de aanpak van RIVM in eerdere beoordelingen voor geneesmiddelen wordt een indicatieve TDI (i-TDI) afgeleid op basis van de laagste therapeutische dosis (Van der Aa et al., 2010). De aanbevolen begin dosering van lamotrigine is 25 mg per dag voor volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar, wat overeenkomt met 0,36 mg/kg lg per dag voor een persoon van 70 kg. Vervolgens wordt een veiligheidsfactor van 1000 toegepast: 10 voor intraspecies verschillen, 10 voor LOAEL naar NOAEL extrapolatie omdat er geen informatie is over de dosis-respons en ernst van de effecten/bijwerkingen bij de therapeutische dosis, en 10 ter bescherming van mensen die gevoelig zijn voor ernstige huidreacties. Dit leidt tot een i-TDI van 0,36 µg/kg lg per dag.

Afleiding indicatieve drinkwaterrichtwaarde

De indicatieve drinkwaterrichtwaarde wordt afgeleid op basis van de i-TDI van 0,36 µg/kg lichaamsgewicht per dag voor een persoon van 70 kg die dagelijks 2 L water drinkt. Drinkwater mag voor 20% bijdragen aan de toelaatbare inname:

$$\text{i-drinkwaterrichtwaarde} = \frac{0,36 \times 70 \times 0,2}{2} = 2,5 \text{ µg/L}$$

Conclusies

In tabel E.15.4 wordt per stof de afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde weergegeven.

Tabel E.15.4 Afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor lamotrigine.

Stof (Cas nr.)	indicatieve drinkwaterrichtwaarde
Lamotrigine (CAS nr. 84057-84-1)	2,5 µg/L

Referenties

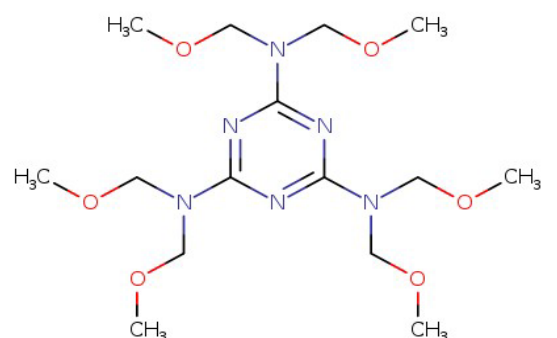
- Cunningham VL, Binks SP, Olson MJ. 2008. Human Health Risk Assessment from the Presence of Human Pharmaceuticals in the Aquatic Environment. 2009. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 53 (1): 39-45. 10.1016/j.yrtph.2008.10.006.
- De Poorter LRM, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE. 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2015-0057.
- ECHA. 2022a. ECHA stofinformatie kaart Lamotrigine (EC nr. 281-901-8). Europees Chemicaliën Agentschap (ECHA). Beschikbaar via <https://echa.europa.eu/nl/substance-information/-/substanceinfo/100.074.432>, geraadpleegd op 13-06-2022.

- ECHA. 2022b. Summary of Classification and Labelling Lamotrigine (EC nr. 281-901-8). Europees Chemicaliën Agentschap (ECHA). Beschikbaar via <https://echa.europa.eu/nl/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/127029>, geraadpleegd 13-06-2022.
- Farmacotherapeutisch Kompas. 2022. Lamotrigine. Beschikbaar via: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/l/lamotrigine>, geraadpleegd op 13-06-2022.
- Khan U, Nicell J. 2015. Human Health Relevance of Pharmaceutically Active Compounds in Drinking Water. AAPS J 17(3): 558-85
- Lareb. 2022. Diverse anti-epileptica tijdens de zwangerschap. Laatst bijgewerkt op 16-04-2020. Beschikbaar via: <https://www.lareb.nl/mvm-kennis-pagina?id=455&pagina=1&zoekterm=N03AX09&isSinglePageResult=true&zwangerschap=true&borstvoeding=false&naam=Diverse%20anti-epileptica%20tijdens%20de%20zwangerschap>, geraadpleegd op 14-06-2022.
- PubChem. 2022. PubChem compound summary for CID 3878, Lamotrigine. National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information. Last modified 11 June 2022. Beschikbaar via: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lamotrigine>, geraadpleegd 13-06-2022.
- Van der Aa NGFM, Dijkman E, Bijlsma L, Emke E, Van de Ven BM, Van Nuijs ALN. 2010. Drugs of abuse and tranquilizers in Dutch surface waters, drinking water and wastewater. Results of screening monitoring 2009 RIVM Report 703719064/2010.
- Van der Aa NGFM, Van Leerdam RC, Van de Ven BM, Janssen PJCM, Smit CE, Versteegh JFM. 2017. Evaluatie signaleringsparameter nieuwe stoffen drinkwaterbeleid. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2017-0091.

Bijlage E.16**Hexa(methoxymethyl)melamine***Informatie over de stof***Kenmerken van de stof**

In de tabellen E.16.1 en E.16.2 staan de kenmerken van de stof samengevat. De stofeigenschappen zijn overgenomen uit de Classificatie en Labelling (C&L) inventaris (2022) en PubChem (2022) of geschat met US EPA (2014).

Tabel E.16.1 Identiteit en status.

Stofnaam	Hexa(methoxymethyl)melamine
IUPAC-naam	1,3,5 Triazine-2,4,6 triamine-N, N,N',N'',N''', - hexakis (methoxymethyl); 1,3,5-Triazine-2,4,6-triamine, N2,N2,N4,N4,N6,N6-hexakis(methoxymethyl)-; Hexakis(methoxymethyl)melamine,
Synoniemen	-
CAS-nummer	3089-11-0
Geharmoniseerde classificatie ¹	-
Zelfclassificatie in C&L inventaris ¹	Eye Irrit. 2 (H319) Acute Tox. 4 (H302) Skin Irrit. 2 (H315) Skin Sens. 1 (H317) Carc. 2 (H351) ³ Muta. 2 (H341) ⁴
REACH / (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof ²	-
Molecuulformule	C ₁₅ H ₃₀ N ₆ O ₆
Smiles	<chem>COCN(COC)C1=NC(=NC(=N1)N(COC)COC)N(COC)COC</chem>
Structuurformule	

¹ Relevante classificatie voor gezondheidseffecten

² De lijst van pZZS en ZZS wordt twee keer per jaar bijgewerkt. De status van een stof kan veranderd zijn sinds de publicatie van dit advies. De actuele status is te vinden via <https://rvszoeksysteem.rivm.nl/>

³ Classificatie (op grond van onzuiverheden/additieven) door slechts één van in totaal 627 notifiers aangegeven

⁴ Classificatie door slechts één van in totaal 645 notifiers aangegeven

Tabel E.16.2 Relevante fysisch-chemische eigenschappen en informatie over gedrag in het milieu.

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	390,40		PubChem, 2022
Oplosbaarheid in water [mg/L]	149,3	Bij 25 °C (geschat met EpiSuite)	US EPA, 2000-2012
Dampspanning [Pa]	$1,41 \times 10^{-6}$	Bij 25 °C (geschat)	US EPA, 2000-2012
Henry-coëfficiënt [$\text{Pa m}^3/\text{mol}$]	$2,83 \times 10^{-7}$	Bij 25 °C (geschat)	US EPA, 2000-2012
octanol/water partitiecoëfficiënt [$\log K_{ow}$]	1,61	Geschat	US EPA, 2000-2012

Toepassing van de stof

Hexa(methoxymethyl)melamine wordt toegepast als additief in verf en coatings (Pubchem, 2022). De stof behoort tot de chemische stofgroep alifatische amines (RIVM, 2022).

Toxicologische informatie

Beeoordelingen door het RIVM en andere instanties

Er zijn geen humaan-toxicologische evaluaties door erkende (inter)nationale instanties van deze stof beschikbaar.

Relevante toxicologische informatie

Er is d.d. juni 2022 geen humaan-toxicologische informatie over hexa(methoxymethyl)melamine beschikbaar. Er is geen REACH-registratiedossier voor deze stof, en volgens de ITER-database²³ zijn er geen eerdere afleidingen of toxicologische profielen opgesteld door (inter)nationale erkende instanties.

Met uitzondering van zeer beperkte informatie over chemische eigenschappen van hexa(methoxymethyl)melamine, ontbreekt het aan relevante humaan-toxicologische informatie op onder meer eChemPortal²⁴, PubChem²⁵ en CompTox²⁶.

Het RIVM heeft eerder in 2003 getracht een MTR-(maximaal toelaatbaar risico) waarde voor humane blootstelling af te leiden voor hexa(methoxymethyl)melamine in sediment en oppervlaktewater, maar dat bleek niet mogelijk vanwege ontoereikende informatie (Otte et al., 2003).

Voor het eventueel uitvoeren van een read-across is middels de SimilarityTool²⁷ gekeken naar kandidaatstoffen met een vergelijkbare structuur als hexa(methoxymethyl)melamine. Dit leverde geen resultaten op.

²³ <https://tera.org/sseus/iternew/searchres.php>

²⁴ <https://www.echemportal.org/echemportal/substance-search>

²⁵ https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Hexa_methoxymethyl_melamine

²⁶ <https://comptox.epa.gov/dashboard/chemical/details/DTXSID9027520>

²⁷ <https://vsvzoekstool.rivm.nl/ZzsSimilarityTool>

Evaluatie

Wegens gebrek aan eerder afgeleide referentiewaarden voor hexa(methoxymethyl)melamine door erkende (inter)nationale instanties, als ook gebrek aan relevante data van de stof en van vergelijkbare stoffen met beschikbare toxicologische informatie, is de mogelijkheid onderzocht om een indicatieve drinkwaterrichtwaarde af te leiden met behulp van de TTC-benadering.

Aan de hand van ToxTree (JRC, 2013) is bepaald dat een Cramer-klasse III van toepassing is voor hexa(methoxymethyl)melamine. Voor stoffen behorende tot Cramer-klasse III, is de drempelwaarde voor toxicologische zorg bij orale blootstelling 1,5 µg/kg lichaamsgewicht per dag.

Uitgaande van de bovengenoemde informatie is een indicatieve Toelaatbare Dagelijkse Inname (i-TDI) afgeleid van 1,5 µg/kg lg/dag.

Afleiding indicatieve drinkwaterrichtwaarde

De indicatieve drinkwaterrichtwaarde wordt afgeleid op basis van de iTDI van 1,5 µg/kg lichaamsgewicht per dag voor een persoon van 70 kg die dagelijks 2 L water drinkt. Drinkwater mag voor 20% bijdragen aan de toelaatbare inname:

$$\text{i-drinkwaterrichtwaarde} = \frac{1,5 \times 70 \times 0,2}{2} = 10,5 \text{ µg/L}$$

Conclusies

In tabel E.16.3 wordt per stof de afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde weergegeven.

Tabel E.16.3 Afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor Hexa(methoxymethyl)melamine.

Stof (Cas nr.)	indicatieve drinkwaterrichtwaarde
Hexa(methoxymethyl)melamine (3089-11-0)	10,5 µg/L

Referenties

- Classificatie en Labelling inventaris. 2022. Beschikbaar via <https://echa.europa.eu/nl/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/50601>. Geraadpleegd op 13-06-2022.
- De Poorter LRM, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE. 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2015-0057.
- JRC. 2013. https://eurl-ecvam.jrc.ec.europa.eu/laboratories-research/predictive_toxicology/qsar_tools/toxtree. EU Joint Research Centre. Geraadpleegd op 13-06-2022.
- Otte PF, Janssen PJCM, Van Raaij MTM, Swartjes FA. 2003. Bepaling ad-hoc humane risicogrenzen voor sediment en oppervlaktewater i.v.m. 'calamiteit Vredestein' te Enschede. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 609023005/2003.

- PubChem. 2022. Beschikbaar via
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/62479>.
Geraadpleegd op 13-06-2022.
- RIVM. 2022. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Beschikbaar
via <https://rvszoeksysteem.rivm.nl/stof/detail/810>. Geraadpleegd
op 13-06-2022.
- US EPA. 2000-2012. EPI Suite (computer programma). Versie 4.11.
Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA) Office
of Pollution Prevention Toxics and Syracuse Research Company
(SRC). Van der Aa NGFM, Van Leerdam RC, Van de Ven BM,
Janssen PJCM, Smit CE, Versteegh JFM. 2017. Evaluatie
signaleringsparameter nieuwe stoffen drinkwaterbeleid. Bilthoven,
Nederland: RIVM. Rapport 2017-0091.

Bijlage E.17

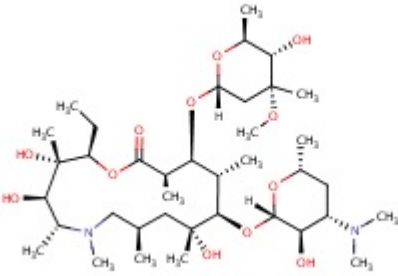
Azitromycine

Informatie over de stof

Kenmerken van de stof

In de tabellen E.17.1 en E.17.2 staan de kenmerken van de stof samengevat. De stofeigenschappen zijn overgenomen uit het REACH registratiedossier en uit de Classificatie en Labelling (C&L) inventaris.

Tabel E.17.1 Identiteit en status.

Stofnaam	Azitromycine
IUPAC-naam	2R,3R,4R,5R,8R,10R,11R,13S,14R)-11-[(2S,3R,4S,6R)-4-dimethylamino-3-hydroxy-6-methyl-oxan-2-yl]oxy-2-ethyl-3,4,10-trihydroxy-13-[(2S,4R,5S,6S)-5-hydroxy-4-methoxy-4,6-dimethyl-oxan-2-yl]oxy-3,5,6,8,10,12,14-heptamethyl-1-oxa-6-azacyclopentadecan-15-one
Synoniemen	Azithromycin; Zithromax
CAS-nummer	83905-01-5
Geharmoniseerde classificatie ¹	-
Zelfclassificatie in C&L inventaris ¹	Skin Sens. 1 (H317), Resp. Sens. 1 (H334), STOT RE 1 (H372), STOT RE 2 (H373), Skin Irrit. 2 (H315), Eye Irrit. 2 (H319), STOT SE 3 (H335)
REACH / (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof ²	-
Molecuulformule	C ₃₈ H ₇₂ N ₂ O ₁₂
Smiles	<chem>CCC1C(C(C(N(CC(CC(C(C(C(C(=O)O1)C)OC2CC(C(C(O2)C)O)(C)OC)C)OC3C(C(CC(O3)C)N(C)C)O)(C)O)C)C)O)(C)O</chem>
Structuurformule	

¹ Relevante classificatie voor gezondheidseffecten

² De lijst van pZZS en ZZS wordt twee keer per jaar bijgewerkt. De status van een stof kan veranderd zijn sinds de publicatie van dit advies. De actuele status is te vinden via <https://rvszoekstelsysteem.rivm.nl/>

Tabel E.17.2 Relevante fysisch-chemische eigenschappen en informatie over gedrag in het milieu.

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	749		PubChem, 2022
Oplosbaarheid in water [mg/L]	2.37	Bij 25 °C, geschat	PubChem, 2022
Dampspanning [Pa]	$3,5 \times 10^{-22}$	Bij 25 °C, geschat	PubChem, 2022
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	$1,3 \times 10^{-6}$	geschat	EPA, 2022
octanol/water partitiecoëfficiënt [log Kow]	4,02		PubChem, 2022

Toepassing van de stof

Azitromycine remt de groei van bacteriën (antibioticum). Het wordt voorgeschreven bij luchtweginfecties, zoals infecties van longen, luchtpijp, keel, bijholtes en middenoor. Ook wordt het gebruikt bij huidinfecties, geslachtsziekten (gonorroe en chlamydia), ziekte van Lyme (tekenbeetziekte) en reizigersdiarree (Apotheek, 2022).

Toxicologische informatie

Beoordelingen door het RIVM en andere instanties

In tabel E.17.3 staan de beschikbare humaan-toxicologische evaluaties door erkende (inter)nationale instanties van deze stof samengevat.

Tabel E.17.3 Beschikbare beoordelingen van de stof.

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
Khan en Nicell (2015)	ADI: 0,71 µg/kg lg/dag	Gebaseerd op een occupational exposure limit (OEL) van 0,5 mg/m ³ en een standaard veiligheidsfactor van 100.

Khan en Nicell (2015) hebben voor azitromycine een indicatieve ADI (Acceptabele Dagelijkse Inname) van 0,71 µg/kg lg per dag afgeleid. Khan en Nicell geven aan dat dit gebaseerd is op een, door de industrie vastgestelde, OEL ("Occupational Exposure Limit) van 0,5 mg/m³. Deze wordt eerst omgezet naar een orale waarde, uitgaande van een ademvolume van 10 m³ per 8-urige werkdag voor een werker van 70 kg, en vervolgens gedeeld door een veiligheidsfactor van 100 (niet gespecificeerd hoe opgebouwd). Dit leidt echter tot een indicatieve ADI van 0,71 µg/kg lg per dag:

$$\frac{0,5 \text{ mg/m}^3 \times 10 \text{ m}^3}{100 \times 70 \text{ kg}} = 0,71 \text{ µg/kg lg per dag}$$

Relevante toxicologische informatie

Proefdierstudies

Voor geneesmiddelen, zoals azitromycine, is het toelatingsdossier niet openbaar beschikbaar en kan dus ook niet meegenomen worden in de afleiding. Geneesmiddelen zijn veilig bij gebruik volgens de voorschriften. De gebruiksvoorschriften en openbaar beschikbare informatie in de bijsluiter en het Farmacotherapeutisch kompas worden wel meegenomen in de afleiding. Voor azitromycine is een REACH registratiedossier beschikbaar (ECHA, 2022), maar dit is uiterst summier voor wat betreft toxicologische informatie. Voor de meeste eindpunten is geen informatie gegeven, voor genotoxiciteit en reproductietoxiciteit alleen wat concluderende zinnen, zonder studiesamenvattingen. In het dossier wordt aangegeven dat er geen genotoxiciteit is waargenomen in een bacteriële reverse mutatie assay en in een muis lymfoom test. Ten aanzien van reproductietoxiciteit wordt vermeld dat in studies met muizen en ratten bij doseringen tot 200 mg/kg lg/dag matige maternale toxiciteit werd waargenomen bij de hoogste dosis, maar geen aanwijzingen voor verminderde fertiliteit of foetale toxiciteit.

PubChem (2022) beschrijft enkele proefdierstudies in meer detail. Onderzoek naar het effect van azitromycine op reproductie en fertiliteit werd uitgevoerd in Long-Evans ratten bij orale doses van 10, 20 en 30 mg/kg/dag. Mannetjes werden gedurende negen weken voor en tijdens de paring behandeld, en vrouwtjes gedurende twee weken voor de paring tot en met de periode van lactatie. F1 pups werden grootgebracht om later de F2-generatie te produceren. Het zwangerschapspercentage was verlaagd bij de dosis van 20 mg/kg lg/dag, maar verder werden er geen effecten waargenomen in de ouderdieren of de nakomelingen van beide generaties. Twee aanvullende fertiliteitstudies suggereerden dat azitromycine een minimale vermindering van de vruchtbaarheid kan veroorzaken bij 20 en 30 mg/kg lg/dag.

Ontwikkelingstoxiciteit van azitromycine werd onderzocht in vrouwelijke Sprague-Dawley ratten die oraal werden blootgesteld aan 10, 20, 40, 50, 100 of 200 mg/kg lg/dag op 'gestational day' (GD) 6-15. Bij de hoogste dosis werd een lichte vertraging van de verbening waargenomen, maar dit kan verband houden met de aanwezigheid van maternale toxiciteit. Azitromycine was bij geen enkele dosis teratogeen. Ook in vergelijkbare studies in albinomuisen met dezelfde doses werden geen aanwijzingen van teratogeniteit waargenomen, noch ontwikkelingstoxiciteit.

In een andere studie in Sprague-Dawley ratten kregen moederdieren vanaf dag 15 na de bevruchting tot aan dag 20 na de bevalling azitromycine toegediend in doses van 10, 20, 40, 50, 100 of 200 mg/kg lg/dag. Bij doses vanaf 50 mg/kg lg/dag werden in de pups verlaagd lichaamsgewicht, verminderde levensvatbaarheid en vertraagde ontwikkeling waargenomen. Bij geen van de pups werden echter misvormingen of ernstige afwijkingen geconstateerd.

Ook de resultaten van drie *in vitro* en één *in vivo* genotoxiciteit studies zijn samengevat door PubChem (2022). Azitromycine was negatief voor genmutaties in een Ames test en in een muis lymfoomtest. Ook de resultaten van een *in vitro* chromosoom aberratie test in humane

lymfocyten en van een *in vivo* chromosoom aberratie test in het beenmerg van muizen waren negatief. Onderzoek naar eventuele carcinogeniteit van azitromycine ontbreekt.

Fosfolipidose is waargenomen in weefsels van muizen, ratten en honden die meerdere doses azitromycine kregen toegediend. De accumulatie van fosfolipiden werd bij honden waargenomen bij een dosis die ongeveer overeenkomt met twee keer de aanbevolen dosis voor volwassenen en bij ratten bij een dosis die vergelijkbaar is met de aanbevolen dosis voor volwassenen. Weefsels waarin dit verschijnsel is waargenomen zijn o.a. oog, spinale ganglion, lever, galblaas, nier, milt en pancreas. Fosfolipidose is ook waargenomen in de weefsels van neonatale ratten en honden die dagelijks gedurende 10-30 dagen azitromycine toegediend kregen; de mate van fosfolipidose was vergelijkbaar met die in volwassen dieren.

Bij neonatale ratten of honden die respectievelijk 30 of 10 mg/kg azitromycine toegediend kregen, werd fosfolipidose waargenomen bij een piekplasmaconcentratie van azitromycine van respectievelijk 1,3 µg/mL (6 maal hoger dan de piekplasmaconcentratie van 0,216 µg/mL waargenomen bij kinderen die 10 mg/kg azitromycine kregen toegediend) of 1,5 µg/mL (7 maal hoger dan de piekplasmaconcentratie waargenomen bij kinderen die 10 mg/kg azitromycine kregen toegediend). Op basis van mg/m² zijn 30 mg/kg azitromycine bij de rat (135 mg/m²) of 10 mg/kg bij de hond (79 mg/m²) ongeveer 0,4 respectievelijk 0,6 maal de aanbevolen dosis voor een kind dat 25 kg weegt (PubChem, 2022).

Humane data

Azitromycine is een macrolide antibioticum dat op recept verkrijgbaar is voor de behandeling van luchtweginfecties, zoals infecties van longen, luchtpijp, keel, bijholtes en middenoor. En bij huidinfecties, geslachtsziekten (gonorroe en chlamydia), ziekte van Lyme (tekenbeetziekte) en reizigersdiarree (Apotheek, 2022). Voor volwassenen en kinderen > 45 kg is de standaarddosering 500 mg 1×/dag gedurende 3 dagen óf 500 mg 1×/dag op de eerste dag gevolgd door 250 mg 1×/dag op de dagen 2 t/m 5 (Farmaceutisch Kompas, 2022). Voor kinderen ≤ 45 kg zijn er aangepaste doseringen die bepaald worden aan de hand van het gewicht van het kind (10 mg/kg lichaamsgewicht). De behandelduur van het medicijn is 6-14 dagen (Farmaceutisch Kompas, 2022).

Misselijkheid, buikpijn, flatulentie en diarree komen vaak (>10%) voor als bijwerking. Van azitromycine is bekend dat het de placenta kan passeren. Retrospectief onderzoek met meervoudige doses laat geen verhoging in aangeboren afwijkingen zien. Een recente studie laat iets meer kans op spontane miskramen zien. Het advies voor het gebruik van azitromycine tijdens de zwangerschap is dat het gebruikt kan worden in het geval dat eventuele voorkeursmiddelen niet gebruikt kunnen worden. Azitromycine kan ook in (zeer) geringe mate worden overgedragen via moedermelk. Ondanks de lange halfwaardetijd van de stof worden waarschijnlijk geen klinisch relevante spiegels bij de zuigeling opgebouwd. Er zijn geen ernstige bijwerkingen waargenomen

bij zuigelingen, dus het gebruik van azitromycine tijdens lactatie wordt als veilig beschouwd (Farmaceutisch Kompas, 2022).

Evaluatie

Het RIVM heeft nog niet eerder een i-drinkwaterrichtwaarde afgeleid voor azitromycine. Khan en Nicell (2015) hebben voor azitromycine een indicatieve ADI (Acceptabele Dagelijkse Inname) van 0,71 µg/kg lg/dag afgeleid op basis van een OEL van 0,5 mg/m³ (zie tabel 3). De afleidingswijze van de OEL is niet gerapporteerd.

Uit de beperkt beschikbare toxicologische informatie komen geen aanwijzingen voor genotoxiciteit of teratogeniteit van azitromycine naar voren. Studies met ratten lieten wel een mogelijk effect van azitromycine op de vruchtbaarheid en de postnatale ontwikkeling zien (bij doseringen vanaf respectievelijk 20 en 50 mg/kg lg/dag), met 10 mg/kg lg/dag als overall laagste NOAEL. Daarnaast wordt fosfolipidose gevonden in een dosering vergelijkbaar met de aanbevolen dosis in de rat en bij twee keer de aanbevolen dosering in de muis en de hond. Door het ontbreken van volledige studiesamenvattingen is de kwaliteit van deze studies echter niet te beoordelen.

Vanwege het gebrek aan (informatie over) toxicologische proefdiergegevens wordt voor azitromycine een indicatieve TDI (i-TDI) afgeleid op basis van de laagst therapeutische dosis, conform de aanpak van RIVM in eerdere beoordelingen voor geneesmiddelen (Van der Aa et al., 2010). De laagste aanbevolen dosering van azitromycine is 500 mg/dag (Farmaceutisch Kompas, 2022). Deze dosering wordt als laagste therapeutische dosis aangehouden, wat overeenkomt met 7,1 mg/kg lg/dag voor een persoon van 70 kg. Vervolgens wordt een veiligheidsfactor van 1000 toegepast: 10 voor intraspecies verschillen, 10 voor LOAEL naar NOAEL extrapolatie omdat er geen informatie is over de dosis-respons en ernst van de effecten/bijwerkingen bij de therapeutische dosis, en 10 vanwege mogelijke blootstelling tijdens de zwangerschap, in combinatie met mogelijke ontwikkelingstoxiciteit en de aanwezigheid van fosfolipidose in ratten bij de aanbevolen dosering. Dit leidt tot een i-TDI van 7,1 µg/kg lg/dag.

Afleiding indicatieve drinkwaterrichtwaarde

De indicatieve drinkwaterrichtwaarde wordt afgeleid op basis van de i-TDI van 7,1 µg/kg lg/dag voor een persoon van 70 kg die dagelijks 2 L water drinkt. Drinkwater mag voor 20% bijdragen aan de toelaatbare inname:

$$\text{i-drinkwaterrichtwaarde} = \frac{7,1 \times 70 \times 0,2}{2} = 49,7 \text{ µg/L}$$

Conclusies

In tabel E.17.4 wordt per stof de afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde weergegeven.

Tabel E.17.4 Afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor azitromycine.

Stof (Cas nr.)	indicatieve drinkwaterrichtwaarde
Azitromycine (83905-01-5)	49,7 µg/L

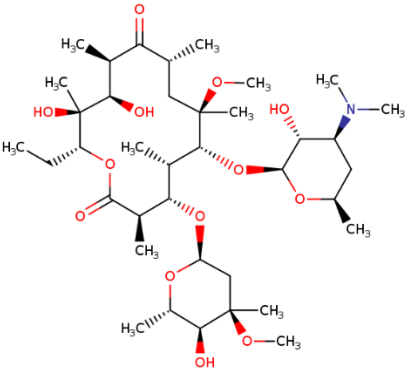
Referenties

- Apotheek. 2022. Azitromycine. Beschikbaar via:
<https://www.apotheek.nl/medicijnen/azitromycine>, geraadpleegd 10-06-2022.
- De Poorter LRM, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE. 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2015-0057.
- ECHA. 2022. REACH registratiedossier 1-Oxa-6-azacyclopentadecan-15-one, 13-[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-.alpha.-L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-2-ethyl-3,4,10-trihydroxy-3,5,6,8,10,12,14-heptamethyl-11-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-.beta.-D-xylo-hexopyranosyl]oxy]-, (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-. Europees Chemicaliën Agentschap (ECHA). Beschikbaar via
<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/6141/>, geraadpleegd 10-06-2022.
- EPA. 2022. EPA CompTox Chemicals Dashboard. Azithromycin 83905-01-5 | DTXSID8030760. United States Environmental Protection Agency. Beschikbaar via:
<https://comptox.epa.gov/dashboard/chemical/properties/DTXSID8030760>, geraadpleegd 10-06-2022
- Farmacotherapeutisch Kompas. 2022. Azitromycine. Beschikbaar via:
<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/n/azitromycine>, geraadpleegd 10-06-2022.
- Khan U, Nicell J. 2015. Human Health Relevance of Pharmaceutically Active Compounds in Drinking Water. AAPS J 17(3): 558-85.
- PubChem. 2022. PubChem compound summary for CID 447043, Zithromax. National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information. Beschikbaar via:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/447043>, geraadpleegd 10-06-2022.
- Van der Aa NGFM, Dijkman E, Bijlsma L, Emke E, Van de Ven BM, Van Nuijs ALN. 2010. Drugs of abuse and tranquilizers in Dutch surface waters, drinking water and wastewater. Results of screening monitoring 2009 RIVM Report 703719064/2010.
- Van der Aa NGFM, Van Leerdam RC, Van de Ven BM, Janssen PJCM, Smit CE, Versteegh JFM. 2017. Evaluatie signaleringsparameter nieuwe stoffen drinkwaterbeleid. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2017-0091.

Bijlage E.18**Claritromycine***Informatie over de stof***Kenmerken van de stof**

In de tabellen E.18.1 en E.18.2 staan de kenmerken van de stof samengevat. De stofeigenschappen zijn overgenomen uit de Classificatie en Labelling (C&L) inventaris.

Tabel E.18.1 Identiteit en status.

Stofnaam	Claritromycine
IUPAC-naam	(3R,4S,5S,6R,7R,9R,11R,12R,13S,14R)-6-[(2S,3R,4S,6R)-4-(dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxy-14-ethyl-12,13-dihydroxy-4-[(2R,4R,5S,6S)-5-hydroxy-4-methoxy-4,6-dimethyloxan-2-yl]oxy-7-methoxy-3,5,7,9,11,13-hexamethyl-oxacyclotetradecane-2,10-dione
Synoniemen	Clarithromycin; Erythromycin, 6-O-methyl-; Biaxin
CAS-nummer	81103-11-9
Geharmoniseerde classificatie ¹	-
Zelfclassificatie in C&L inventaris ¹	EC nr. 617-200-4: Acute Tox. 4 (H302), STOT RE 2 (H373), Repr. 2 (H361), Lact. (H362), Skin Sens. 1 (H317), Resp. Sens. 1 (H334), Skin Irrit. 2 (H315), Eye Irrit. 2 (H319), STOT SE 3 (H335), Muta. 2 (H341) EC nr. 658-034-2: Acute Tox. 4 (H302), STOT RE 2 (H373), Repr. 2 (H361), Skin Irrit. 2 (H315)
REACH / (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof ²	-
Molecuulformule	C ₃₈ H ₆₉ NO ₁₃
Smiles	<chem>CCC1C(C(C(C(=O)C(CC(C(C(C(C(=O)O1)C)OC2CC(C(C(O2)C)O)(C)OC)C)OC3C(C(C(C(O3)C)N(C)C)O)(C)OC)C)O)(C)O</chem>
Structuurformule	

¹ Relevante classificatie voor gezondheidseffecten

² De lijst van pZZS en ZZS wordt twee keer per jaar bijgewerkt. De status van een stof kan veranderd zijn sinds de publicatie van dit advies. De actuele status is te vinden via <https://rvszoeksysteem.rivm.nl/>

Tabel E.18.2 Relevante fysisch-chemische eigenschappen en informatie over gedrag in het milieu.

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	748		PubChem, 2022
Oplosbaarheid in water [mg/L]	1,693	Bij 25 °C, geschat	PubChem, 2022
Dampspanning [Pa]	$3,1 \times 10^{-21}$	Bij 25 °C, geschat	PubChem, 2022
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	$9,6 \times 10^{-6}$	geschat	EPA, 2022
octanol/water partitiecoëfficiënt [log Kow]	3,16		PubChem, 2022

Toepassing van de stof

Clarithromycine is een macrolide antibioticum dat wordt verstrekt voor de behandeling van infecties die worden veroorzaakt door specifieke bacteriesoorten. Voorbeelden zijn longontsteking, keelinfecties (faryngitis) en acute sinusinfecties. Clarithromycine is goedgekeurd voor zowel de preventie als de behandeling van Mycobacterium avium complex (MAC)-infectie, een ander type bacteriële infectie (PubChem, 2022).

Toxicologische informatie

Beoordelingen door het RIVM en andere instanties

In tabel E.18.3 staan de openbaar beschikbare humaan-toxicologische evaluaties door erkende (inter)nationale instanties van deze stof samengevat.

Tabel E.18.3 Beschikbare beoordelingen van de stof.

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
Khan en Nicell (2015)	ADI: 1,4 µg/kg lg/dag	Gebaseerd op een occupational exposure limit (OEL) van 1 mg/m ³ en een standaard veiligheidsfactor van 100.

Khan en Nicell (2015) hebben voor clarithromycine een indicatieve ADI (Acceptabele Dagelijkse Inname) van 1,4 µg/kg lg per dag afgeleid. Khan en Nicell geven aan dat dit gebaseerd is op een, door de industrie vastgestelde OEL ("Occupational Exposure Limit") van 1 mg/m³. Deze wordt eerst omgezet naar een orale waarde, uitgaande van een ademvolume van 10 m³ per 8-urige werkdag voor een werker van 70 kg, en vervolgens gedeeld door een veiligheidsfactor van 100 (niet gespecificeerd hoe opgebouwd). Berekening is als volgt:

$$\frac{1 \text{ mg/m}^3 \times 10 \text{ m}^3}{100 \times 70 \text{ kg}} = 1,4 \text{ µg/kg lg per dag}$$

Deze ADI is opgenomen in EQS (Environmental Quality Standard) dossier dat door SCHEER is bekrachtigd, maar komt niet terug in door de commissie voorgestelde lijst van prioritaire stoffen (EQS, 2022; SCHEER, 2022).

Relevante toxicologische informatie

Proefdierstudies

Voor geneesmiddelen, zoals claritromycine, is het toelatingsdossier niet openbaar beschikbaar en kan dus ook niet meegenomen worden in de afleiding. Geneesmiddelen zijn veilig bij gebruik volgens de voorschriften. De gebruiksvoorschriften en openbaar beschikbare informatie in de bijsluiter en het Farmacotherapeutisch kompas worden wel meegenomen in de afleiding. Voor claritromycine is geen REACH registratiedossier beschikbaar. PubChem (2022) beschrijft uiterst summier enkele dierstudies naar reproductietoxiciteit en mutageniteit, zonder volledige studiesamenvattingen. In muizen werd gespleten gehemelte waargenomen bij een orale dosis claritromycine van 1000 mg/kg lg/dag gedurende 'gestational day' (GD) 6-15. Dit werd ook waargenomen bij een dosis van 500 mg/kg lg/dag. In apen leidde een orale dosis van 70 mg/kg lg/dag (op mg/m² basis ongeveer gelijk aan de aanbevolen maximale dosering bij de mens) tot foetale groeivertraging.

In ratten die tijdens de zwangerschap oraal of intraveneus tot 160 mg/kg lg/dag claritromycine kregen toegediend werden geen aanwijzingen voor teratogeniteit waargenomen. Ook in konijnen die een orale dosis tot 125 mg/kg lg/dag of een intraveneuze dosis van 30 mg/kg lg/dag kregen toegediend tijdens GD 6-18 werden geen teratogene effecten waargenomen. Een studie in een andere rattenstam toonde wel een lage incidentie van cardiovasculaire afwijkingen bij een dosis van 150 mg/kg lg/dag gedurende GD 6-15.

Er werd voor claritromycine geen genotoxiciteit aangetoond in verschillende *in vitro* studies (Ames test, een mutatiefrequentie test, een DNA synthese test in rat hepatocyten en een muis lymfoom test) en *in vivo* in een dominant lethaal test en een micronucleus test in muizen.

Humane data

Claritromycine is een macrolide antibioticum dat op recept verkrijgbaar is voor de behandeling van luchtweginfecties, zoals infecties van longen, keel, bijholtes, cystische fibrose (taaislijmziekte) en legionella (veteranenziekte). En het kan gebruikt worden bij huidinfecties, maagzweren of darmzweren (Apotheek, 2022). Voor volwassenen en kinderen ≥ 12 jaar is de standaarddosering 250 mg 2x/dag. Bij de behandeling van ernstige infecties kan er gekozen worden voor een hoge dosering van 500 mg 2x/dag. Voor kinderen jonger dan 12 jaar zijn er aangepaste doseringen die uiteenlopen van 62,5 tot 250 mg 2x/dag. De behandelduur van het medicijn is 6-14 dagen (Farmaceutisch Kompas, 2022).

In 1-10% van de gebruikers komt als bijwerking misselijkheid, braken, dyspepsie, diarree, buikpijn, of smaakverandering voor. Ook hoofdpijn, huiduitslag, hyperhidrose, slapeloosheid, verhoogde ureumwaarde en abnormale waarden van leverfunctietesten zijn bekende bijwerkingen. De leverfunctiestoornissen die kunnen optreden (verhoogde leverenzymwaarden, hepatocellulaire en/of cholestatische hepatitis, met

of zonder geelzucht) kunnen ernstig zijn, en zijn meestal reversibel (Farmaceutisch Kompas, 2022).

Het advies voor het gebruik van claritromycine tijdens de zwangerschap is dat het gebruikt kan worden in het geval dat eventuele voorkeursmiddelen niet gebruikt kunnen worden. Ruime ervaring bij de mens (> 1500 blootstellingen aan claritromycine in het 1^e trimester) heeft geen eenduidige aanwijzingen voor een toegenomen kans op aangeboren afwijkingen door claritromycine laten zien. Een studie laat een licht verhoogd risico op spontane miskramen zien bij gebruik van claritromycine tijdens de zwangerschap in vergelijking met geen of ander antibioticagebruik tijdens dezelfde periode (Farmaceutisch Kompas, 2022). Via lactatie kan een zuigeling ca. 1,7% van de dosis claritromycine binnenkrijgen. Dit kan leiden tot diarree, en mogelijk kan kolonisatie met gisten en schimmels optreden, maar het gebruik van claritromycine tijdens lactatie wordt als veilig beschouwd.

Evaluatie

Het RIVM heeft nog niet eerder een i-drinkwaterrichtwaarde afgeleid voor claritromycine. Khan en Nicell (2015) hebben voor claritromycine een indicatieve ADI (Acceptabele Dagelijkse Inname) van 1,4 µg/kg lg/dag afgeleid op basis van een OEL van 1 mg/m³ (zie tabel 3). De afleidingswijze van de OEL is niet gerapporteerd waardoor onbekend is welke kritische studie en effecten en welke veiligheidsfactoren als uitgangspunt van de afleiding zijn gebruikt.

Uit de beperkt beschikbare toxicologische informatie komen geen aanwijzingen voor genotoxiciteit of teratogeniteit van claritromycine naar voren. In een reproductiestudie in muizen werd gespleten gehemelte waargenomen bij een orale dosis van ≥ 500 mg/kg lg/dag. In apen leidde een orale dosis van 70 mg/kg lg/dag tot foetale groeivertraging. Door het ontbreken van volledige studiesamenvattingen is de kwaliteit van deze studies echter niet te achterhalen.

Vanwege het gebrek aan (informatie over) toxicologische proefdiergegevens wordt voor claritromycine een indicatieve TDI (i-TDI) afgeleid op basis van de laagst therapeutische dosis, conform de aanpak van RIVM in eerdere beoordelingen voor geneesmiddelen (Van der Aa et al., 2010). De laagste aanbevolen dosering van claritromycine voor volwassenen is 500 mg per dag. Deze dosering wordt als laagste therapeutische dosis aangehouden, wat overeenkomt met 7,1 mg/kg lg/dag voor een persoon van 70 kg. Vervolgens wordt een veiligheidsfactor van 1000 toegepast: 10 voor intraspecies verschillen, 10 voor LOAEL naar NOAEL extrapolatie omdat er geen informatie is over de dosis-respons en ernst van de effecten/bijwerkingen bij de therapeutische dosis, en 10 vanwege mogelijke blootstelling tijdens de zwangerschap, in combinatie met mogelijke ontwikkelingstoxiciteit/teratogeniteit. Dit leidt tot een i-TDI van 7,1 µg/kg lg/dag.

Afleiding indicatieve drinkwaterrichtwaarde

De indicatieve drinkwaterrichtwaarde wordt afgeleid op basis van de i-TDI van 7,1 µg/kg lg/dag voor een persoon van 70 kg die dagelijks 2 L

water drinkt. Drinkwater mag voor 20% bijdragen aan de toelaatbare inname:

$$i\text{-drinkwaterrichtwaarde} = \frac{7,1 \times 70 \times 0,2}{2} = 49,7 \text{ } \mu\text{g/L}$$

Conclusies

In tabel E.18.4 wordt per stof de afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde weergegeven.

Tabel E.18.4 Afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde claritromycine.

Stof (Cas nr.)	indicatieve drinkwaterrichtwaarde
Claritromycine (81103-11-9)	49,7 $\mu\text{g/L}$

Referenties

- Apotheek. 2022. Claritromycine. Beschikbaar via:
<https://www.apotheek.nl/medicijnen/claritromycine>, geraadpleegd 10-06-2022.
- De Poorter LRM, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE. 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2015-0057.
- EPA. 2022. EPA CompTox Chemicals Dashboard. Clarithromycin 81103-11-9 | DTXSID3022829. United States Environmental Protection Agency. Beschikbaar via:
<https://comptox.epa.gov/dashboard/chemical/properties/DTXSID3022829>, geraadpleegd 10-06-2022.
- EQS. 2022. Environmental Quality Standard Clarithromycin. Clarithromycin-Final Dossier after SCHEER final opinion. Beschikbaar via: <https://circabc.europa.eu/ui/group/9ab5926d-bed4-4322-9aa7-9964bbe8312d/library/94e8783c-f583-435a-9c0a-93b53667a5d9/details>
- Farmacotherapeutisch Kompas. 2022. Claritromycine. Beschikbaar via:
<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/n/claritromycine>, geraadpleegd 10-06-2022.
- PubChem. 2022. PubChem compound summary for CID 84029, Clarithromycin. National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information. Beschikbaar via:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/84029>, geraadpleegd 10-06-2022.
- SCHEER. 2022. Scientific Opinion on "Draft Environmental Quality Standards for Priority Substances under the Water Framework Directive" Final opinion on clarithromycin:
https://health.ec.europa.eu/publications/draft-environmental-quality-standards-priority-substances-under-water-framework-directive-2_en
- Van der Aa NGFM, Dijkman E, Bijlsma L, Emke E, Van de Ven BM, Van Nuijs ALN. 2010. Drugs of abuse and tranquilizers in Dutch surface waters, drinking water and wastewater. Results of screening monitoring 2009 RIVM Report 703719064/2010.
- Van der Aa NGFM, Van Leerdam RC, Van de Ven BM, Janssen PJCM, Smit CE, Versteegh JFM. 2017. Evaluatie signaleringsparameter nieuwe stoffen drinkwaterbeleid. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2017-0091.

Bijlage E.19**Triisobutylfosfaat (TiBP)***Informatie over de stof***Stofnamen**

Triisobutylfosfaat (TiBP)

CAS-nr. 126-71-6

Synoniemen: PHOSPHORIC ACID TRIISOBUTYL ESTER; isobutylphosphate; Phosphoricacid, tris(2-methylpropyl)ester; Triisobutyl phosphate; TIBP; TRIS-ISOBUTYLPHOSPHATE; Triisobutylphosphat; Isobutyl phosphate; tri isobutyl phosphate;

*Toxicologische informatie***Beoordelingen door het RIVM en andere instanties**

Voor deze stof is er geen bestaande normafleiding door het RIVM of enige andere erkende internationale publieke instantie.

De REACH-database vermeldt een DNEL van 2,13 mg/kg lg/dag voor langdurige orale blootstelling van de algemene bevolking. Als basis wordt een NAEL van 170 mg/kg lg/dag opgegeven in combinatie met assessmentfactoren van 4 (interspecies), 10 (intraspecies) en 2 (subchronisch naar chronisch) (ECHA Registratiedossier). De afleidingswijze van de NAEL is niet gerapporteerd.

Relevante toxicologische informatie

De REACH-database geeft voor TIBP slechts beperkte toxiciteitsdata. Eén 90-dagenstudie in ratten wordt opgevoerd maar deze studie is door MDEQ (2014) als onvoldoende beoordeeld. De subacute studies zijn ook beperkt (niet bruikbaar voor normafleiding). De uitgevoerde genotoxiciteitsstudies (in vitro: Amestest en een test op genmutaties in zoogdiercellen; in vivo: micronucleustest in erythrocyten in muizen) waren negatief. Carcinogeniteitsdata zijn niet beschikbaar. Er is één ontwikkelingstoxiciteitsstudie waarvan het resultaat niet eenduidig was (ECHA Registratiedossier).

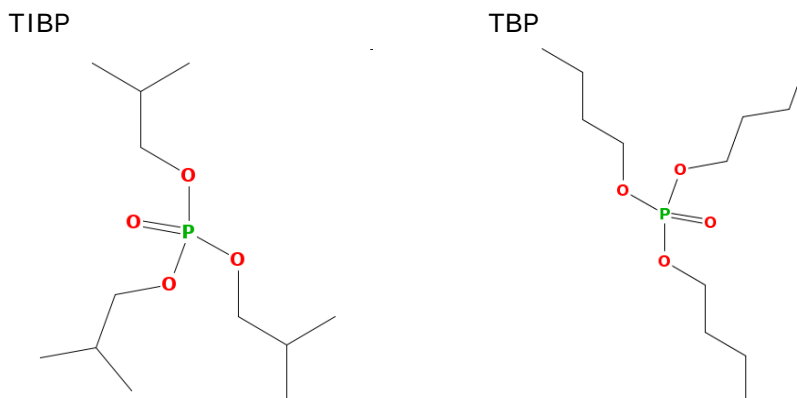
Read-across naar TBP

Vanwege de beperkte toxiciteitsdata wordt onderzocht of read-across een optie is om te komen tot een i-drinkwaterichtwaarde. TIBP is nauw verwant aan tri-n-butylfosfaat (TBP). Deze laatste stof is een uitgebreide dataset beschikbaar, inclusief data over subchronische en chronische toxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeniteit, reproductietoxiciteit, ontwikkelingstoxiciteit en neurotoxiciteit. TBP is onlangs beoordeeld door het RIVM t.b.v. een indicatieve richtwaarde voor drinkwater. Het kritische effect voor TBP is inductie van hyperplasie van het blaasepitheel, die bij chronische blootstelling kan uitmonden in blaastumoren (RIVM 2017).

De data voor TIBP zijn te beperkt om te kunnen verifiëren of deze ook hyperplasie van het blaasepitheel induceert. De uitgevoerde orale 90-dagenstudie met TIBP kende volgens MEDQ (2014) tekortkomingen. Niet duidelijk is in hoeveel dieren in deze studie histopathologie in de blaas werd uitgevoerd. De beschrijving door MEDQ vermeldt dat dit in

slechts 10 van 30 dieren per groep alleen in de controlegroep en in de hoogste doseringsgroep het geval was. De beschrijving van deze studie in het registratiedossier in de ECHA-database geeft op dit punt geen duidelijkheid. Verdere informatie over deze studie ontbreekt.

Figuur E.19.1 Structuur van TIBP en TBP.



Evaluatie

Voor TIBP kan geen inhalatoire toxicologische risicogrens afgeleid worden vanwege het ontbreken van relevante toxicologische gegevens. Gezien de nauwe structuurverwantschap tussen TIBP en TBP wordt ondanks het ontbreken van ondersteunende toxiciteitsdata gekozen voor *read across* van TBP naar TIBP. Het metabolisme voor beide stoffen verloopt hoogstwaarschijnlijk op vergelijkbare wijze (hydrolyse leidend tot afsplitsing van één of meer butylgroepen, hydroxylering van de alkylzijgroepen). Overall is een vergelijkbare toxische werking aannemelijk.

Voor TBP heeft het RIVM (2017) op basis van het overzicht van NOAELs zoals opgegeven in OECD-SIDS (2001) 9 mg/kg lg/dag uit de chronische orale rattenproef geselecteerd als overall-NOAEL (kritisch effect: cytotoxiciteit en hyperplasie in het blaasepitheel). In de orale 2-generatieproef was echter bij 15 mg/kg lg/dag nog een effect op het lichaamsgewicht van ouderdieren en nakomelingen aanwezig (LOAEL; geen NOAEL bepaald). Het is mogelijk dat dit effect ook nog bij 9 mg/kg lg/dag aanwezig zou zijn en daarom wordt een extra assessmentfactor van 2 gebruikt. Op basis van 9 mg/kg lg/dag wordt een indicatieve TDI afgeleid van 0,05 mg/kg lg/dag (assessmentfactoren: interspecies 10, intraspecies 10, extra factor 2).

Voor TBP stelde het RIVM een voorlopige TDI van 0,05 mg/kg lg/dag voor (RIVM 2017). Voor TIBP wordt dezelfde voorlopige TDI aangehouden.²⁸

Afleiding indicatieve drinkwaterrichtwaarde

Op basis van de voorlopige TDI voor TIBP van 0,05 mg/kg lg/dag kan een indicatieve richtwaarde voor drinkwater berekend worden. Voor de

²⁸ Volgens de REACH-richtlijnen dient bij *read across* de toepassing van een extra assessmentfactor overwogen te worden. Gezien de nauwe verwantschap van TBP en TIBP wordt een dergelijke factor in dit geval niet noodzakelijk geacht (*read across* voldoende betrouwbaar).

afleiding van de indicatieve richtwaarde voor drinkwater wordt een allocatiepercentage van 20% gekozen (default).

$$\frac{v.TDI (= 0,05 \text{ mg.kg lg}^{-1}.\text{dag}^{-1} * 0,2 * \text{lg} (= 70 \text{ kg}))}{\text{consumptie} (= 2 \text{ L.dag}^{-1})} = 0,35 \text{ mg.L}^{-1}$$

Conclusies

In tabel E.19.1 wordt per stof de afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde weergegeven.

Tabel E.19.1 Afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor triisobutylfosfaat.

Stof (Cas nr.)	indicatieve drinkwaterrichtwaarde
Triisobutylfosfaat (TiBP) (126-71-6)	0,35 mg/L

Gezien de afleidingswijze dient als TiBP en TBP beide voorkomen in waterbronnen de som van beide concentraties vergeleken te worden met de indicatieve richtwaarde.

Referenties

Aa, NGFM van der et al. (2017) Evaluatie signaleringsparameter nieuwe stoffen drinkwaterbeleid. RIVM Rapport 2017-0091

ATSDR (2012) Toxicological Profile for Phosphate Ester Flame Retardants. CAS#: 126- 71-6, 126-73-8, 78-51-3, 115-86-6, 13674-84-5, 13674-87-8, 115-96-8.
<https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp.asp?id=1119&tid=239>
(geraadpleegd op 19-03-2018)

De Poorter, LRM, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE. 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2015-0057.

ECHA (2013) Registratiedossier Triisobutyl phosphate, latest dossier received 2013 <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/14576/1> (Geraadpleegd op 19-03-2018)

JECFA (2008) Acidified sodium chlorite - Safety evaluation of certain food additives and contaminants - Prepared by the Sixty-eighth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series nr. 59.
http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241660594_eng.pdf (Geraadpleegd op 19-03-2018).

Van Leerdam RC, Janssen PJCM, Van der Aa NGFM, Versteegh JFM. 2018. Risicobeoordeling 42 opkomende stoffen in oppervlaktewaterbronnen voor drinkwaterbereiding. RIVM briefrapport 2018-0080. RIVM, Bilthoven, Nederland.
<https://rivm.openrepository.com/handle/10029/622165>

MDEQ (2014) Screening Level Determination for Triisobutyl phosphate (CAS# 126-71-6]. Michigan Department of Environmental Quality - Interoffice communication.
http://www.deq.state.mi.us/aps/downloads/ATSL/126-71-6/126-71-6_8hr_ITSL.pdf (Geraadpleegd op 19-03-2018)

- NTP (2005) NTP Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of sodium chlorate (CAS no. 7775-09-9) in F344/n rats and B6C3F1 mice (drinking water studies). Technical report series (National Toxicology Program (U.S.) no. 517.
https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr517.pdf
(Geraadpleegd op 19-03-2018)
- OECD-SIDS (2001) SIDS INITIAL ASSESSMENT PROFILE CAS No. 126-73-8 Chemical Name Tributyl phosphate
<http://www.inchem.org/documents/sids/sids/126-73-8.pdf>
(Geraadpleegd op 25-10-2017)
- RIVM (2014) Normen en methoden voor kwaliteitsparameters voor het te wijzigen Besluit Hygiëne en Veiligheid badinrichtingen en zwemgelegenheden. RIVMrapport 2014-0121.
<https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2014-0121.pdf>
(Geraadpleegd 19-03-2018)
- WHO (2005) Chlorite and Chlorate in Drinking-water Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality.
http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/chlorateandchlorite0505.pdf (Geraadpleegd 19-03-2018)

Bijlage E.20**Aminomethylfosfonzuur (AMPA)***Informatie over de stof***Stofnamen**

Aminomethylfosfonzuur (AMPA)

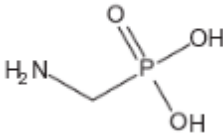
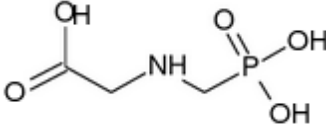
CAS-nr. 1066-51-9

Synoniemen: AMPA

Kenmerken van AMPA en glyfosaat

Glyfosaat en AMPA hebben vergelijkbare fysisch-chemische eigenschappen; het zijn polaire verbindingen, zeer oplosbaar in water en niet vluchtig. Beide moleculen zijn zwitterionen en worden negatief geladen bij pH>6 (Okada, 2020). De relevante kenmerken van beide stoffen zijn in onderstaande tabellen samengevat.

Tabel E.20.1 Identiteit en status van AMPA en glyfosaat.

Stofnaam (NL)	Aminomethylfosfonzuur	Glyfosaat
IUPAC-naam (EN)	(aminomethyl) phosphonic acid	N-(phosphonomethyl) glycine
Synoniemen	AMPA	
CAS-nummer	1066-51-9	1071-83-6
Molecuulformule	CH ₆ NO ₃ P	C ₃ H ₈ NO ₅ P
Humaan-toxicologische classificatie	zelfclassificaties: H302 (Acute Tox 4) H314 (Skin Corr 1A) H315 (Skin Irr 2) H319 (Eye Irr 2) H312 (Acute Tox 4) H332 (Acute Tox 4) H335 (Resp Irr)	geharmoniseerde classificatie: H318 (Eye Damage 1)
ZZS-status ²	geen ZZS of pZZS	geen ZZS of pZZS
Smiles	O=P(CN)(O)O	C(NCC(=O)O)P(=O)(O)O
Structuurformule		

¹ De lijst van pZZS en ZZS wordt twee keer per jaar bijgewerkt. De status van een stof kan veranderd zijn sinds de publicatie van dit advies. De actuele status is te vinden via <https://rvszoekstelsysteem.rivm.nl/>

Tabel E.20.2 Relevante fysisch-chemische eigenschappen van AMPA en informatie over gedrag in het milieu.

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	111,04		EFSA (2015)
Oplosbaarheid in water [mg/L]	Zeer goed ¹	Geschat	EFSA (2015)

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Octanol/water partitie-coëfficiënt [log know]	-2,17 -2,36	Geschat EpiWin Geschat ClogP	Traas (2003)
DT ₅₀ in water/sediment systemen [d]	86,1	20 °C	EFSA (2015)
Adsorptiecoëfficiënt log Koc [L/kg]	4,0	Log Koc 9749	EFSA (2015)

¹ EFSA (2015) gebruikt voor AMPA de oplosbaarheid van glyfosaat

Tabel E.20.3 Relevante fysisch-chemische eigenschappen van glyfosaat en informatie over gedrag in het milieu.

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	169,1		EFSA (2015)
Oplosbaarheid in water [mg/L]	10,5	pH 2; 20°C	EFSA (2015)
Octanol/water partitie-coëfficiënt [log know]	-3,2	pH 5-9; 25 °C	EFSA (2015)
DT ₅₀ in water/sediment systemen [d]	67,7	20 °C	EFSA (2015)
Adsorptiecoëfficiënt log Koc [L/kg]	4,2	Log Koc 15844	EFSA (2015)

Toepassing van de stof

Aminomethylfosfonzuur (AMPA) is een primaire metaboliet van glyfosaat. Glyfosaat is een werkzame stof in onkruidbestrijdingsmiddelen en wordt met name gebruikt in de landbouw. De afbraak van glyfosaat tot AMPA vindt plaats in bodem, aquatisch sediment en water.

AMPA is ook een afbraakproduct van fosfonaten. Fosfonaten worden gebruikt als koelwater-additief en in huishoudelijke en industriële wasmiddelen. Fosfonaten worden in koelsystemen gebruikt om kalkaanslag te voorkomen; de belangrijkste fosfonaten voor deze toepassing zijn amino tris (methyleenfosfonzuur) (ATMP), fosfonobutaantricarbonsuur (PBTC) en hydroxyethaandifosfonaat (HEDP). Het gebruik van fosfonaten in wasmiddelen is ook bedoeld tegen kalkaanslag en om bleekmiddelen te stabiliseren. Voorbeelden zijn HEDP, dietheentrisaminopentamethaanfosfonzuur (DTPMP) en etheendiaminotetramethaanfosfonzuur (EDTMP) (Traas & Smit, 2003).

De belasting van het oppervlaktewater door glyfosaat is de afgelopen jaren sterk afgenomen (bron: Emissieregistratie). Uit een recente studie van Haskoning blijkt dat de relatieve bijdrage van verschillende AMPA-bronnen variabel is gedurende het jaar. De verhouding tussen glyfosaat en AMPA op verschillende typen meetpunten (drinkwaterinnamepunten, grensmeetpunten en landbouwmeetpunten) is volgens de auteurs een aanwijzing dat in de grote wateren andere bronnen dan glyfosaat de hoge concentraties van AMPA verklaren (Knoben et al., 2019).

*Toxicologische informatie***Beoordelingen door het RIVM en andere instanties**

In tabel E.20.4 staan de beschikbare humaan-toxicologische evaluaties van AMPA door erkende nationale en internationale instanties van de stof samengevat. Onder de tabel volgt een korte beschrijving van de beschikbare toxiciteitsdata voor deze stof en zal kort ingegaan worden op de genoemde (inter)nationale beoordelingen.

Tabel E.20.4 Beschikbare toxicologische beoordelingen van AMPA.

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde*	Opmerking
EFSA (2023)	ADI: 0,5 mg/kg lg/dag ARfD: 1,5 mg/kg lg De ADI en ARfD gelden voor de som van glyfosaat en AMPA	ADI is gebaseerd op NOAEL van 53 mg/kg lg/dag op basis van verminderde voedselconsumptie, verhoogde gamma-glutamyltransferase (GGT), verhoogde ALP en bilirubine in een 90-dagenstudie met glyfosfaat met honden, met een onzekerheidsfactor van 100.
Minnesota Department of Health (2022)	RfD: 0,32 mg/kg lg/dag	Gebaseerd op NOAEL van 400 mg/kg lg/dag op basis van lever- en niereffecten in een 90 dagenstudie met AMPA met ratten omgerekend naar humane equivalente dosis (DAF 0,24), met een onzekerheidsfactor van 300 (afgerond).
FAO/WHO JMPR (2016)	ADI: 1,0 mg/kg lg/dag De ADI geldt voor de som van glyfosaat, AMPA, N-acetyl-glyfosfaat en N-acetyl-AMPA----	Gebaseerd op NOAEL van 100 mg/kg lg/dag op basis van effecten op de speekselklier in een chronische studie met glyfosfaat met ratten, met een onzekerheidsfactor van 100.
EFSA (2015)	ADI: 0,5 mg/kg lg/dag ARfD: 0,5 mg/kg lg De ADI en ARfD gelden voor de som van glyfosaat en AMPA	Gebaseerd op NOAEL van 50 mg/kg lg per dag op basis van maternale- en ontwikkelstoxiciteit in een ontwikkelingstoxiciteitsstudie met glyfosfaat met konijnen, met een onzekerheidsfactor van 100.

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde*	Opmerking
WHO (2005)	ADI: 0,3 mg/kg lg/dag De ADI geldt voor de som van glyfosaat en AMPA.	Gebaseerd op NOEL van 30 mg/kg lg per dag (hoogst geteste dosering) in een chronische toxiciteitsstudie met glyfosfaat met ratten, met een overall onzekerheidsfactor 100.

* Gebruikte afkortingen:

- ADI: Aanvaardbare dagelijkse inname (bij levenslange blootstelling)
- ARfD: Acute Referentie Dosis (veilige dosis bij acute piekblootstelling)
- RfD: Referentie Dosis (aanvaardbare dosis bij levenslange dagelijkse blootstelling)

Beoordelingen door WHO en FAO/WHO

De WHO heeft AMPA samen met glyfosaat beoordeeld in het kader van het afleiden van een 'guideline value' in drinkwater (WHO, 2005). Daarbij werd gebruik gemaakt van een bestaande beoordeling van deze stoffen in het kader van de gewasbeschermingsmiddelen regelgeving, waarin geconcludeerd werd dat glyfosaat en AMPA vergelijkbare toxicologische profielen hebben. De groeps-ADI voor AMPA, alleen of in combinatie met glyfosaat, van 0,3 mg/kg lichaamsgewicht (FAO/WHO 1998) zou een richtwaarde van 0,9 mg/L in water kunnen opleveren. Geconcludeerd werd echter dat vanwege hun relatief lage toxiciteit, de gezondheidkundige grenswaarde ordes van grootte hoger ligt dan de concentraties aan glyfosaat of AMPA die in drinkwater worden aangetroffen. Aanwezigheid van glyfosaat en AMPA in drinkwater zal onder normale omstandigheden geen gevaar voor de menselijke gezondheid vormen, en het vaststellen van een numerieke richtwaarde voor glyfosaat en AMPA in drinkwater werd door de WHO daarom niet nodig geacht. Daarnaast is de studie waaruit de NOEL van 30 mg/kg lg per dag kwam waarop de ADI gebaseerd is, later door EFSA (2015) als onbruikbaar voor de risicoschatting beoordeeld. Zie voor verdere uitleg 'Beoordeling door EFSA'.

In FAO/WHO (2016) werd een groeps-ADI voor glyfosfaat, AMPA, N-acetyl--glyfosfaat en N-acetyl-AMPA afgeleid van 1 mg/kg lg/dag. Deze is gebaseerd op een chronische studie waarbij ratten werden blootgesteld aan 0, 100, 300 en 1000 mg glyfosfaat/kg lg/dag. Deze studie leverde een NOAEL van 100 mg/kg lg/dag voor effecten op de speekselklier. Hierop werd een onzekerheidsfactor van 100 (niet gespecificeerd) toegepast.

Beoordelingen door EFSA

In 2015 heeft de Europese Voedselveiligheidsautoriteit EFSA een herbeoordeling van de toxicologische eigenschappen van glyfosaat uitgevoerd. Deze herbeoordeling was onderdeel van de besluitvormingsprocedure over verlenging van de goedkeuring van glyfosaat als werkzame stof in gewasbeschermingsmiddelen (EFSA, 2015). De humaan-toxicologische dataset was zeer uitgebreid en bevatte vooral orale proefdierstudies. Het betrof acute, subacute, subchronische en chronische studies in de rat. Ook is voor glyfosaat de

neurotoxiciteit, mutageniteit, carcinogeniteit, reproductietoxiciteit en ontwikkelingstoxiciteit na orale blootstelling onderzocht.

Voor het afbraakproduct AMPA waren ook diverse toxicologische studies beschikbaar. EFSA handhaafde de eerdere conclusie dat het toxicologisch profiel van AMPA over het algemeen vergelijkbaar is met dat van glyfosaat en dat de referentiewaarden van glyfosaat ook gelden voor de metaboliet AMPA (EFSA, 2015; pagina 12 en 40). AMPA is in de EFSA-conclusie aangemerkt als een niet humaan-toxicologisch relevante metaboliet.

De ADI voor glyfosaat en AMPA werd afgeleid op 0,5 mg/kg lg/dag. Deze is gebaseerd op een ontwikkelingstoxiciteitsstudie in konijnen. Deze studie leverde een NOAEL van 50 mg/kg lg/dag voor maternale- en ontwikkelingstoxiciteit. Hierop werd een standaard onzekerheidsfactor van 100 toegepast. In voorgaande EU-evaluaties staat een ADI van 0,3 mg/kg lg/dag. Deze was afgeleid op basis van chronische toxiciteitsstudies in ratten met een overall NOEL van 30 mg/kg lg/dag (hoogst geteste dosering). Eén van deze onderzoeken bleek echter niet meer te voldoen aan de testrichtlijn criteria vanwege de lage geteste doses. Op basis van zes geldige chronische studies met ratten leidde EFSA een NOAEL af van 100 mg/kg lg/dag.

In EFSA (2015) is ook een 'Acute Reference Dose' (ARfD) afgeleid van 0,5 mg/kg lg. Een ARfD is een veilige referentiewaarde voor een incidentele 24 uren-blootstelling. Deze is net als de ADI gebaseerd op de NOAEL van 50 mg/kg lg/dag uit de ontwikkelingstoxiciteitsstudie met konijnen en een onzekerheidsfactor van 100.

In 2023 voltooide EFSA (2023) een herbeoordeling van glyfosfaat, en leidde daarbij opnieuw een ADI af van 0,5 mg/kg lg/dag, maar dit keer gebaseerd op een NOAEL van 53 mg/kg lg/dag uit een 90-dagenstudie met honden. De ADI wordt ondersteund door een NOAEL van 59,4 mg/kg lg/dag uit een 2jaarsstudie met ratten en dekt ook de NOAEL van 50 mg/kg lg/dag die is vastgesteld in een ontwikkelingstoxiciteitstudie met konijnen. Deze NOAEL is eerder gebruikt voor het afleiden van de ADI (EFSA, 2015). Er werd net als in 2015 een standaard onzekerheidsfactor van 100 toegepast.

In EFSA (2023) werd de ARfD verhoogd naar 1,5 mg/kg lg/dag op basis van een NOAEL van 150 mg/kg lg/dag voor ontwikkelingseffecten in een ontwikkelingstoxiciteitsstudie met konijnen. Hierop werd ook een onzekerheidsfactor van 100 (niet gespecificeerd) toegepast.

Beoordeling door Minnesota Department of Health

Minnesota Department of Health (2022) heeft een RfD afgeleid van 0,3 mg/kg lg/dag. Een RfD is vergelijkbaar met een ADI, en dus ook bedoeld om bij levenslange dagelijkse blootstelling beschermend te zijn. De RfD is gebaseerd op NOAEL van 400 mg/kg lg/dag op basis van lever- en niereffecten in een 90--dagenstudie met AMPA met ratten (zoals geciteerd in WHO, 2005). De NOAEL is gecorrigeerd voor lichaamsgewicht mannelijke rat t.o.v. mens (dosimetrische aanpassingsfactor (DAF) 0,24) om te komen tot een human equivalent dose (HED) van 96 mg/kg lg (400 mg/kg per dag x 0,24). Vervolgens

wordt een onzekerheidsfactor van 300 toegepast; als afgerond van 3 voor interspecies, 10 voor intraspecies, 3 voor ontbreken van ontwikkeling- en reproductiestudies, 3 voor subchronische naar chronisch. De berekening van een HEC en/of DAF is niet gebruikelijk in Nederland en staat niet in het richtsnoer voor afleiden van grenswaarden binnen REACH (ECHA 2012). Verder zijn er voldoende ontwikkeling- en reproductiestudies (ECHA, 2022) beschikbaar waardoor een extra factor 3 voor beperkingen voor dit eindpunt niet gerechtvaardigd is. Aangezien de afleiding niet voldoet aan de handleiding zoals beschreven in De Poorter et al. (2015), nemen we de RfD van de Minnesota Department of Health nemen niet mee als uitgangspunt voor een i-drinkwaterrichtwaarde.

Discussie over carcinogeniteit

Glyfosaat is geëvalueerd door IARC en geclassificeerd met “beperkt bewijs voor carcinogene werking in mensen” en “voldoende bewijs voor carcinogeniteit in dieren” (IARC, 2015). Deze conclusies werden in de evaluatie door EFSA in 2015 besproken, maar werden uiteindelijk niet ondersteund. Uit de vele epidemiologische onderzoeken concludeerde de meerderheid van de EFSA-experts dat er zeer beperkt bewijs is voor een verband tussen op glyfosaat gebaseerde formuleringen en non-Hodgkinlymfom. De conclusie van geen bewijs voor carcinogeniteit werd bevestigd door gebrek aan statistische significantie en consistentie in meerdere dierstudies en door het feit dat verhoogde incidentie alleen bij dosisniveaus op of boven de limietdosis voorkwam, afwezigheid van pre-neoplastische laesies en/of incidenties van dergelijke laesies alleen binnen het historische controlebereik.

Het Europese Chemicaliën Agentschap ECHA heeft een voorstel voor een geharmoniseerde classificatie (carc. Cat .2) van glyfosaat behandeld. In het advies van 15 maart 2017 concludeerde het Comité voor risicobeoordeling van ECHA (RAC) bij consensus dat op basis van de thans beschikbare informatie, er geen rechtvaardiging is om glyfosaat in de gevarencategorie kankerverwekkend in te delen (ECHA, 2017). ECHA concludeerde opnieuw op 30 mei 2022 op basis van beschikbare data van glyfosaat (inclusief nieuwe data) dat het niet gerechtvaardigd is om glyfosaat als kankerverwekkend in te delen (ECHA, 2022).

De carcinogeniteit van glyfosaat is nog steeds onderwerp van wetenschappelijke en maatschappelijke discussie. De huidige toelating van glyfosaat is voor een periode van 5 jaar (tot december 2022, uitgesteld naar december 2023) in plaats van de gebruikelijke 10 jaar. Als onderdeel van de herbeoordeling van de toelating, heeft EFSA in opdracht van de Europese Commissie de beschikbare informatie van de stof opnieuw beoordelen en geconcludeerd dat glyfosaat niet carcinogeen is (EFSA, 2023).

Hormoonverstoring

In 2017 heeft EFSA op verzoek van de Europese Commissie informatie beoordeeld over de mogelijke hormoonverstorende activiteit van de werkzame stof glyfosaat (EFSA, 2017). De evaluatie was een vervolg op de EFSA-conclusie over de verlenging van de goedkeuring van glyfosaat (EFSA, 2015). In de beoordeling concludeerde EFSA dat de beschikbare informatie erop wijst dat glyfosaat geen hormoonverstorende

eigenschappen heeft via het werkingsmechanisme van oestrogenen, androgenen, schildklierstimulering of steroidogenese. Deze conclusie is gebaseerd op een uitgebreide toxicologische dataset.

Evaluatie

Onder kopje 'Beoordelingen door het RIVM en andere instanties' zijn internationale beoordelingen en beschikbare toxiciteitsdata beschreven. De meest recente ADI is 0,5 mg/kg lg/dag voor glyfosaat en AMPA (EFSA, 2023).

De WHO vermeldt dat de ADI betrekking heeft op de som van beide stoffen. In EFSA (2015) wordt de ADI niet expliciet als som-ADI gepresenteerd. Het feit dat glyfosaat en AMPA hetzelfde toxicologisch profiel en dezelfde ADI hebben, betekent echter dat beide stoffen in combinatie moeten worden beoordeeld. De ADI van 0,5 mg/kg lg/dag, wordt gekozen als basis voor de afleiding van de indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor de som van glyfosaat en AMPA.

Afleiding indicatieve drinkwaterrichtwaarde

Bij het afleiden van een drinkwaterrichtwaarde wordt een standaard allocatiefactor van 20% gebruikt om rekening te houden met andere innameroutes (Van der Aa et al., 2017). EFSA (2015) schatte de inname van glyfosaat via voeding op 0,1-0,7% van de ADI en die van AMPA op minder dan 0,1% van de ADI. De opvulling van de ADI door residuen in voedsel, als gevolg van het gebruik van glyfosaat in gewasbeschermingsmiddelen, laat voldoende ruimte voor de default allocatie van 20% van de ADI aan drinkwater.

De indicatieve drinkwaterrichtwaarde wordt als volgt berekend:

$$\frac{ADI (= 0,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ dag}^{-1}) * 0,2 * lg (= 70 \text{ kg})}{consumptie (= 2 \text{ L} \cdot \text{dag}^{-1})} = 3,5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$$

Opgemerkt wordt dat deze waarde hoger is dan de 1,5 mg/L zoals genoemd door Van Leerdam et al. (2018). In dat RIVM-rapport werd geconcludeerd 'dat gehalten tot 1,5 mg/L niet tot gezondheidskundige problemen leiden'. De waarde van 1,5 mg/L is gebaseerd op dezelfde ADI, maar werd eerder afgeleid met behulp van de voorheen geldende standaardaannames voor lichaamsgewicht (60 kg i.p.v. 70 kg tegenwoordig) en allocatiefactor (10% i.p.v. 20% tegenwoordig).

Discussie en conclusie

De indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor aminomethylfosforzuur (AMPA) en glyfosaat is 3,5 mg/L. Deze waarde geldt voor de som van glyfosaat en AMPA. Bij de interpretatie en het gebruik van deze waarde zijn verder de volgende zaken van belang.

Voor AMPA geldt een beleidsmatig vastgesteld Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau (MTR) voor oppervlaktewater van 79,7 µg/L (zie tabel 5). Deze waarde is aanzienlijk lager dan de humaan-toxicologische indicatieve drinkwaterrichtwaarde zoals in dit advies is afgeleid. De milieukwaliteitsnorm voor oppervlaktewater is daarmee ook beschermend voor mensen blootgesteld via het drinkwater.

Dit advies gaat niet in op de gezondheidkundige drinkwaterrichtwaarden van fosfonaten. In een recent advies voor een bevoegd gezag, heeft het RIVM geadviseerd om voor de koelwateradditieven HEDP en PBTC toetswaarden voor drinkwater aan te houden van respectievelijk 350 en 10,5 µg/L (RIVM, 2020). Deze waarden zijn aanzienlijk lager dan de hier afgeleide somnorm voor glyfosaat en AMPA. De indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor de som van glyfosaat en AMPA is dus niet beschermend voor fosfonaten.

Dit advies is gebaseerd op gezondheidkundige informatie over glyfosaat en AMPA en gaat niet in op de vraag hoe moet worden omgegaan met de wettelijke waarden voor organische gewasbeschermingsmiddelen en hun metabolieten volgens Drinkwaterbesluit²⁹ en Drinkwaterregeling³⁰, als de metaboliet ook gevormd wordt uit stoffen die geen functie als gewasbeschermingsmiddel hebben (zie ook tabel E.20.5).

Tabel E.20.5 Normwaarden AMPA en glyfosaat in µg/L (bron: RIVM Risico's van stoffen³¹<https://rvs.rivm.nl/>).

Compartiment	AMPA	Glyfosaat
Landoppervlaktewateren MTR ^a (opgelost)	79,7 ^b	77 ^c
Landoppervlaktewateren MTR (totaal)	79,7	
Landoppervlaktewateren VR ^d (totaal)	0,8	
Grondwater streefwaarde	0,8	
Oppervlaktewater voor drinkwaterbereiding (gericht tot het drinkwaterbedrijf)	1 ^e	0,1
Drinkwaterkwaliteit (chemische parameters)	1 ^e	0,1

a: Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau

b: gedegen MTR

c: indicatief MTR

d: Verwaarloosbaar Risiconiveau, afgeleid van MTR

e: Deze stof is aangeduid als 'humaan toxicologisch niet-relevante metaboliet' van een pesticide. Hiervoor geldt een kwaliteitseis van 1,0 µg/L (zie tabel II noot 7 van het Drinkwaterbesluit). Voor metabolieten van pesticiden die in humaan toxicologische opzicht relevant zijn, geldt een kwaliteitseis van 0,1 µg/L

Referenties

- De Poorter LRM, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE. 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2015-0057.
- ECHA. 2017. Committee for Risk Assessment (RAC) Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of glyphosate (ISO); N-(phosphonomethyl)glycine. CLH-O-0000001412-86-149/F. Adopted 15 March 2017.
<https://echa.europa.eu/documents/10162/2f8b5c7f-030f-5d3a-e87e-0262fb392f38>
- ECHA. 2022. Committee for Risk Assessment (RAC) Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of glyphosate (ISO); N-(phosphonomethyl)glycine. CLH-O-0000007122-85-01/F. beschikbaar via: www.echa.europa.eu

²⁹ <https://wetten.overheid.nl/BWBR0030111>

³⁰ <https://wetten.overheid.nl/BWBR0030152>

³¹ <https://rvs.rivm.nl/>

- EFSA. 2015. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance glyphosate. EFSA Journal 2015;13(11):4302, 107 pp.
<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4302>
- EFSA. 2017. Peer review of the pesticide risk assessment of the potential endocrine disrupting properties of glyphosate.
<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4979>
- EFSA. 2023. Conclusion on Pesticides Peer Review. Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance glyphosate. EFSA Journal 2023; 21(7):8164. doi: 10.2903/j.efsa.2023.8164.
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2023.8164>
- FAO/WHO. 1998. Pesticide residues in food — 1997. Part II — Toxicological and environmental evaluations. Geneva, World Health Organization, Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (WHO/PCS/98.6).
<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v097pr04.htm>
- FAO/WHO. 2016. Pesticide residues in food — 2016. Toxicological evaluations. Special Session of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues.
<https://apps.who.int/pesticide-residues-jmpr-database/Document/254>
- IARC. 2015. Monographs Volume 112: evaluation of five organophosphate insecticides and herbicides. WHO, 20-3-2015.;
<https://www.iarc.fr/wpcontent/uploads/2018/07/MonographVolume112-1.pdf>
- Knoben R, Schoffelen N, Tamis W, Van 't Zelfde M. 2019. Effecten van het gebruiksverbod gewasbeschermingsmiddelen buiten de landbouw op oppervlaktewater. Effecten gebruiksverbod voor oppervlaktewater. Royal HaskoningDHV, rapportnummer BG2083WATRP1809240812. Beschikbaar via:
<https://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/bestrijdingsmiddelen/documenten/rapporten/2019/04/16/bijlage-2-effecten-verbod-particulier-gebruikcml-haskoning>
- Minnesota Department of Health. 2022. Beschikbaar via:
<https://www.health.state.mn.us/communities/environment/risk/docs/guidance/gw/ampasumm.pdf>
- Okada E, Allinson M, Barral MP, Clarke B, Allinson G. 2020. Glyphosate and aminomethylphosphonic acid (AMPA) are commonly found in urban streams and wetlands of Melbourne, Australia. Water Research Volume 168, 1 January 2020, 115139
<https://doi.org/10.1016/j.watres.2019.115139>
- Emissieregistratie.
<http://www.emissieregistratie.nl/erpubliek/bumper.nl.aspx>.
Geraadpleegd 28-08-2020.
- RIVM. 2020. Informatie over alternatieven voor ATMP/AMPA. VSP Advies 14912A00,14-04-2020. Aanvrager: Waterschap Limburg
- Traas TP, Smit CE. 2003. Environmental Risk Limits for Aminomethylphosphonic Acid (AMPA). RIVM rapport 601501018/2003. RIVM, Bilthoven, Nederland.
<https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/601501018.pdf>

- Van der Aa, NGFM, Van Leerdam RC, Van de Ven BC, Janssen PJCM, Smit CE, Versteegh JFM. 2017. Evaluatie signaleringsparameter nieuwe stoffen drinkwaterbeleid. RIVM-rapport 2017-0091. RIVM, Bilthoven, Nederland.
<https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2017-0091.pdf>
- Van Leerdam RC, Janssen PJCM, Van der Aa NGFM, Versteegh JFM. 2018. Risicobeoordeling 42 opkomende stoffen in oppervlaktewaterbronnen voor drinkwaterbereiding. RIVM briefrapport 2018-0080. RIVM, Bilthoven, Nederland.
<https://rivm.openrepository.com/handle/10029/622165>
- WHO. 2005. Glyphosate and AMPA in Drinking-water; Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. <https://www.who.int/docs/default-source/wash-documents/wash-chemicals/glyphosateampa-bd-290605.pdf>

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

november 2025

De zorg voor morgen
begint vandaag