



## RIVM/VSP-advies 16166A02: Indicatieve gezondheidskundige advieswaarden voor kortdurende en chronische inhalatieblootstelling aan metallisch kwik

A. van Leeuwenhoeklaan 9  
3721 MA Bilthoven  
Postbus 1  
3720 BA Bilthoven  
www.rivm.nl

T 030 274 91 11  
F 030 274 29 71  
info@rivm.nl

Tabel 1. Rapportagegegevens

Projectnummer RIVM	V/200302/23/RL, M/260301/24/CC
Dossiercode	16166
Datum rapportage	A00: 24-11-2023 A01: 02-12-2024 A02: 13-02-2025
Auteur(s)	Liesbeth Geraets
Toetsers (1)	Gerlienke Schuur, 26-10-2023
Goedkeuring, datum	Marja Pronk, 21-11-2023
Versie en status RIVM-advies	A00: Getoetst volgens interne RIVM-procedure.  A01: Dit advies vervangt versie A00 van 24-11-2023. Deze versie bevat enkele tekstuele aanpassingen. De in versie A00 gebruikte evaluatie van ATSDR is recent gefinaliseerd. Dit biedt geen andere inzichten voor de gezondheidskundige advieswaarden voor kortdurende en chronische blootstelling.  A02: Dit advies vervangt versie A01 van 02-12-2024. Deze versie bevat enkele tekstuele aanpassingen naar aanleiding van bespreking in de <i>Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht</i> , de conclusie is niet veranderd.

### Inhoud

Samenvatting.....	3
1 Inleiding.....	6
2 Werkwijze .....	6
3 Informatie over de stof.....	6
3.1 Kenmerken van de stof .....	6
3.2 Toepassing van de stof.....	8
4 Toxicologische informatie.....	8
4.1 Beoordelingen door het RIVM en andere instanties.....	8
4.2 Relevante toxicologische informatie .....	15
4.3 Evaluatie.....	16
5 Conclusies .....	21

6	Status van dit advies .....	21
	Referenties .....	22
	Bijlage 1. Afkortingen .....	25

## Samenvatting

### *Gezondheidskundige advieswaarde voor kortdurende blootstelling (een week)*

RIVM (Janssen, 2011) heeft in 2011 ten behoeve van de 'GGD-richtlijn medische milieukunde: Kwik in het binnenmilieu en gezondheid' (Jongeneel et al., 2011) een gezondheidskundige advieswaarde voor kortdurende blootstelling (een week) van  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  afgeleid. Bij het afleiden werd destijds uitgegaan van een LOAEC van  $500 \mu\text{g}/\text{m}^3$  voor verminderd motorisch functioneren in nakomelingen van apen die tijdens de dracht blootgesteld zijn aan kwikdampen.

Evaluaties die sindsdien beschikbaar zijn én als relevant beschouwd worden voor de actualisatie voor de advieswaarde voor kortdurende blootstelling (een week) betreft de beoordeling van het Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR, 2024).

De evaluatie van ATSDR (2024) biedt geen nieuwe inzichten in het te selecteren Point of Departure (PoD) voor het afleiden van een advieswaarde voor kortdurende blootstelling (een week).

De huidige geactualiseerde gezondheidskundige advieswaarde voor kortdurende blootstelling (een week) wordt als volgt afgeleid:

- Dezelfde studie en PoD zoals gebruikt is bij de eerdere RIVM-beoordeling wordt geselecteerd, namelijk de apenstudie van Newland et al. (1996). In lijn met de vorige beoordeling wordt de voorkeur gegeven aan een studie in apen boven studies in ratten en muizen.
- Voor de huidige beoordeling wordt gebruik gemaakt van het PoD van  $500 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Dit betreft een LOAEC voor verminderd motorisch functioneren (meer specifiek: een verhoogde variabiliteit in responstijd, welke als een gering effect beschouwd wordt), behorende bij een gemiddelde blootstellingsduur van 285 uur.
- Dit PoD wordt eerst omgerekend naar een blootstellingsduur van een week. In lijn met ATSDR (2024) wordt aangenomen dat de toxicologische effecten van kwik vooral gerelateerd zijn aan de kwikgehalten in de doelorganen waaronder de hersenen. De omrekening naar een blootstellingsduur van een week resulteert in een omgerekende blootstellingsconcentratie van  $848 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (i.e.  $500 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times 285 \text{ uur} / 168 \text{ uur}$ ).
- Na toepassing van assessment factoren (AF's) conform de ECHA guidance (ECHA, 2012), d.w.z. 3 (extrapolatie LOAEC - NOAEC), 2,5 (interspecies) en 10 (intraspecies), leidt dit tot een advieswaarde voor kortdurende blootstelling (een week) van  $11,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (i.e.  $848 / (3 \times 2,5 \times 10)$ ).

Aangezien deze advieswaarde vrijwel hetzelfde is als de eerder in 2011 voorgestelde advieswaarde van  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (kleine verschil komt door toepassing van AF van 2,5 i.p.v. 3 voor interspecies verschillen), zou de gezondheidskundige advieswaarde voor kortdurende blootstelling (een week) op  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  kunnen blijven staan.

### *Gezondheidskundige advieswaarde voor chronische blootstelling*

RIVM heeft in 2011 ten behoeve van de 'GGD-richtlijn medische milieukunde: Kwik in het binnenmilieu en gezondheid' een gezondheidskundige advieswaarde voor chronische blootstelling gepresenteerd (Jongeneel et al., 2011). Hierbij werd verwezen naar de

waarde van  $0,05 \mu\text{g}/\text{m}^3$  zoals geadviseerd vanuit de EU Kaderrichtlijn Lucht (2002).

In 2015 heeft RIVM de advieswaarde voor chronische blootstelling ( $\text{MTR}_{\text{lucht}}$ ) geactualiseerd (Janssen en Smit, 2015). Deze is gebaseerd op een LOAEC van  $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$  voor neurologische effecten en effecten op de nieren bij de mens zoals gerapporteerd in arbeidstoxicologische studies. Omrekening naar continue blootstelling (8/24 uur, 5/7 dagen) en toepassing van AF's (10 (LOAEC-NOAEC extrapolatie)  $\times$  10 (intraspecies)) leidde tot een  $\text{MTR}_{\text{lucht}}$  voor metallisch kwik van vergelijkbare grootte ( $0,06 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) als de waarde van  $0,05 \mu\text{g}/\text{m}^3$  zoals in 2002 voorgesteld vanuit de EU Kaderrichtlijn Lucht. Laatstgenoemde waarde werd daarom in 2015 geadviseerd als het geactualiseerde  $\text{MTR}_{\text{lucht}}$ .

Een evaluatie die sindsdien beschikbaar is én als relevant beschouwd wordt voor de actualisatie voor de advieswaarde voor chronische blootstelling betreft de beoordeling van ATSDR (2024).

ATSDR (2024) heeft het PoD voor de advieswaarde gebaseerd op arbeids-toxicologische studies waarin tremoren als het meest duidelijke effect werden gezien. ATSDR (2024) heeft het kwikgehalte in de urine van de werkers als blootstellingsmaat gebruikt voor het schatten van de blootstelling van de algemene bevolking aan kwikdamp. Hierbij wordt gesteld dat urine kwikgehalten een meer nauwkeurige schatting zijn van de 'body burden' (lichaamsbelasting) dan de gerapporteerde luchtmetingen (in een ruimte of in de ademzone van de werker) die intermitterend en variabel zijn. Voor elk van deze studies werden de gerapporteerde urine kwikgehalten omgerekend naar geschatte blootstellingsconcentraties in de lucht. Vervolgens werd bepaald of deze luchtconcentraties als een No Adverse Effect Level (NAEL)<sup>1</sup> of een Adverse Effect Level (AEL)<sup>2</sup> beschouwd dienden te worden. Waar ATSDR doorgaans de hoogste NAEL of laagste AEL als PoD kiest, is in geval van kwik gekozen voor een andere aanpak vanwege substantiële overlap in de geschatte NAEL's en AEL's. Het gebruik van slechts één studie wordt daarom als hoogst onzeker gezien. Daarom heeft ATSDR het PoD bepaald op basis van meerdere studies.

Bij het bepalen van het PoD werd eerst de gewogen mediaan bepaald van de luchtconcentraties uit de zeven studies. Deze bedroeg  $4,92 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , met als 95%-betrouwbaarheidsinterval  $2,84 - 7,00 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Om te verdisconteren voor onzekerheid in de geschatte gewogen mediaan, werd vervolgens de ondergrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval ( $2,84 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) door ATSDR geselecteerd als PoD.

ATSDR past bij de omrekening van het urine kwikgehalte naar de geschatte blootstellingsconcentratie in de lucht twee stappen toe:

1. Omrekening van het urine kwikgehalte naar equivalente steady-state uitscheidingsnelheid (uitgedrukt als  $\mu\text{g Hg}/\text{d}/\text{kg lg}$ ). Hierbij wordt aangenomen dat het urine kwikgehalte een steady-state representeert. Deze aanname vereist volgens ATSDR dat de blootstellingen relatief constant waren gedurende perioden van  $>272$

---

<sup>1</sup> het optreden van tremoren was niet significant verschillend tussen de blootgestelde groep en referentiegroep; oftewel er was geen significante associatie tussen urine kwikgehalten en het optreden van tremoren tussen blootgestelde groep en referentiegroep

<sup>2</sup> Er was een significant verschil in optreden van tremoren tussen de blootgestelde groep en referentiegroep

dagen (i.e., de blootstellingsduur waarmee 95% van de steady-state lichaamsbelasting zou worden bereikt, uitgaande van een eliminatie halfwaardetijd van 62 dagen). Gezien de jarenlange blootstellingen in de werkerstudies acht ATSDR dit een redelijke aanname.

2. Omrekening van de steady-state uitscheidingsnelheid naar equivalente steady-state blootstelling (uitgedrukt als  $\mu\text{g Hg}/\text{m}^3$ ), door gebruik te maken van de hoeveelheid lucht die door de algemene bevolking gedurende 24 uur ingeademd wordt ( $16 \text{ m}^3$ ; hierbij verwijst ATSDR naar de US EPA Exposure Factors Handbook – chapter 6 - 2011)

Volgens ATSDR (2024) representeren de berekende luchtconcentraties (NAEL of AEL) een continue blootstelling waarbij een steady-state urine kwikgehalte gelijk aan het waargenomen gemiddelde urine kwikgehalte bereikt zou worden. Omdat continue blootstelling 7 dagen per week en 24 uur per dag plaatsvindt, verwacht ATSDR dat de berekende blootstellingsconcentraties waarschijnlijk minstens een factor 3 lager zijn dan de gemeten luchtconcentraties die tijdens een werkdag ( $\sim 8$  uur per dag) optreden.

Met andere woorden, ATSDR (2024) gaat er vanuit dat bij de algemene bevolking dezelfde steady-state urine kwikgehaltenes als bij de werker bereikt worden als gevolg van een ongeveer 3 maal zo lange blootstelling aan een 3 maal zo lage kwikconcentratie in de lucht dan werkers.

Ervan uitgaande dat bovenbeschreven omrekening, inclusief gedane aannames correct is, sluiten we voor de huidige indicatieve beoordeling aan bij de recente, door ATSDR (2024) gevolgde benadering. Want in vergelijking met het PoD van RIVM/Janssen en Smit (2015), welke een LOAEC betreft, is het PoD van ATSDR minder onzeker omdat ATSDR:

- Informatie van meerdere studies heeft gebruikt om de daadwerkelijke grens voor het optreden van nadelige effecten in te schatten;
- De onzekerheid van die geschatte grens meegenomen heeft middels de ondergrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval te kiezen als PoD.

Dit maakt dat het niet nodig is een AF voor LOAEC-NOAEC extrapolatie toe te passen op het PoD van ATSDR (2024). Wel dient deze PoD nog gecorrigeerd te worden: het door ATSDR gebruikte 24-uurs ademvolume van  $16 \text{ m}^3$  betreft een gemiddelde waarde voor de algemene bevolking, waar de P95 voor een volwassene volgens US EPA (2011) circa  $21 \text{ m}^3$  bedraagt. Volgens de ECHA guidance (ECHA, 2012) bedraagt de standaardwaarde voor de hoeveelheid ingeademde lucht  $20 \text{ m}^3$  voor de algemene bevolking ( $\sim 24$  uur/dag). Op basis hiervan wordt voor de huidige beoordeling een correctie toegepast op het PoD van ATSDR (2024) voor het verschil in ingeademde hoeveelheid lucht (i.e.  $\times 16/20$ ). Dit resulteert in een gecorrigeerd PoD van  $(2,84 \times 16/20 =) 2,27 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Na toepassing van een AF van 10 (intraspecies), leidt dit tot een advieswaarde voor chronische blootstelling van  $(2,27 / 10 =) 0,23 \mu\text{g}/\text{m}^3$ .

## 1 Inleiding

Het RIVM werkt samen met de GGD aan de actualisatie van de 'GGD-richtlijn medische milieukunde: Kwik in het binnenmilieu en gezondheid' (Jongeneel et al., 2011). Eén onderdeel in deze richtlijn omvat de gezondheidskundige advieswaarden voor kwikconcentraties in het binnenmilieu, zowel kortdurend als chronisch (paragraaf 3.3 in Jongeneel et al. (2011)).

Het huidige advies omvat een actualisatie van deze gezondheidskundige advieswaarden.

## 2 Werkwijze

De huidige actualisatie van de gezondheidskundige advieswaarden voor kwik voor kortdurende (een week) en chronische (levenslang) blootstelling betreft een *indicatieve* beoordeling. Hierbij wordt gebruik gemaakt van bestaande wetenschappelijke beoordelingen van (inter)nationale instanties, doorgaans zonder gedetailleerde beoordeling van de individuele studies.

De afleiding van de advieswaarden is uitgevoerd volgens de methodiek die is beschreven in RIVM Rapport 2015-0057 (De Poorter et al., 2015) waarbij aangesloten is bij de ECHA Guidance (ECHA, 2012). Opgemerkt wordt dat het inhoudelijke werk aan dit advies is uitgevoerd in 2023. Voor de bespreking in de *Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht* is gewacht op het gereedkomen van een evaluatie van Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) in 2024. In de tussentijd is een nieuwe versie gepubliceerd van de RIVM-handleiding voor het afleiden van indicatieve gezondheidskundige risicogrenzen<sup>3</sup>. De aanpassingen in de nieuwe handleiding hebben geen invloed op de conclusies.

## 3 Informatie over de stof

### 3.1 Kenmerken van de stof

In tabellen 2 en 3 staan de kenmerken van de stof samengevat. De stofeigenschappen zijn overgenomen uit het REACH registratiedossier en uit de Classificatie en Labelling (C&L) inventaris op de ECHA website.

Tabel 2. Identiteit en status

Stofnaam	Kwik
IUPAC-naam	Kwik
Synoniemen	kwikzilver
CAS-nummer	7439-97-6

<sup>3</sup> Deel\_3\_Afleiding\_indicatief\_MTRhumaan\_v1.0.pdf

Geharmoniseerde classificatie <sup>4</sup>	Acute Tox. 2 (H330: Dodelijk bij inademing); STOT RE 1 (H372: Veroorzaakt schade aan organen bij langdurige of herhaalde blootstelling); Repr. 1B (H360D: Kan het ongeboren kind schaden)
Zelfclassificatie in C&L inventaris <sup>5</sup>	Acute tox. 2 (H300: Dodelijk bij inslikken); Acute tox. 3 (H311: Giftig bij contact met de huid); Acute tox. 1 (H330: Dodelijk bij inademing); Acute Tox. 2 (H330: Dodelijk bij inademing); Acute Tox. 3 (H331: giftig bij inademing); Skin Sens. 1 (H317: Kan een allergische huidreactie veroorzaken); STOT RE 1 (H372: Veroorzaakt schade aan organen bij langdurige of herhaalde blootstelling); STOT RE 2 (H373: Kan schade aan organen veroorzaken bij langdurige of herhaalde blootstelling); Muta. 2 (H341: Verdacht van het veroorzaken van genetische schade); Repr. 1A (H360: Kan de vruchtbaarheid of het ongeboren kind schaden); Repr. 1A (H360D: Kan het ongeboren kind schaden); Repr. 1B (H360D: Kan het ongeboren kind schaden)
REACH / (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof <sup>6</sup>	Deze stof is als ZZS geïdentificeerd omdat de stof is opgenomen op: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Annex VI van de CLP (Classification, Labelling and Packaging) Verordening (EG) 1272/2008 als CMR</li> <li>- Prioritair gevaarlijke stoffen KRW (Kaderrichtlijn water) lijst</li> <li>- OSPAR lijst van stoffen voor prioritaire actie (Prioritaire stoffen van de Oslo-Parijs Conventie)</li> </ul>
Molecuulformule	Hg
SMILES	Hg
Structuurformule	Hg

Tabel 3. Relevante fysisch-chemische eigenschappen en informatie over gedrag in het milieu

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	200,6		Chemiekaart
Oplosbaarheid in water [mg/L]	$5,7 \times 10^{-5}$ g/L		Chemiekaart

<sup>4</sup> Relevante classificatie voor gezondheidseffecten

<sup>5</sup> Relevante classificatie voor gezondheidseffecten, anders dan de geharmoniseerde classificatie.

<sup>6</sup> 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/>

<b>Eigenschap</b>	<b>Waarde</b>	<b>Opmerking</b>	<b>Referentie</b>
Dampspanning [Pa]	0,002 mbar	bij 20°C	ECHA (2010)
Henry-coëfficiënt [Pa m <sup>3</sup> /mol]	Geen informatie		
octanol/water partiticoëfficiënt [log Kow]	5,95		ATSDR (2024)
Afbreekbaarheid	'not biodegradable'		ECHA (2010)
Dissociatieconstante [pKa]	Geen informatie		

### 3.2 Toepassing van de stof

Kwik komt van nature voor en wordt over de omgeving verspreid zowel via natuurlijke als antropogene processen.

Van oudsher heeft kwik, vanwege zijn unieke eigenschappen, diverse toepassingen waaronder industrieel (chlooralkali industrie), maar ook in thermometers, barometers, spaarlampen, batterijen en tandamalgaamvullingen. Echter, vele van deze toepassingen zijn inmiddels beperkt of drastisch verminderd als gevolg van (inter)nationale regelgeving rond kwik.

## 4 Toxicologische informatie

### 4.1 Beoordelingen door het RIVM en andere instanties

In tabel 4 staan de beschikbare humaan-toxicologische evaluaties van deze stof samengevat. Dit zijn evaluaties van erkende (inter)nationale instanties.

*Tabel 4. Beschikbare beoordelingen van de stof*

<b>Referentie beschikbare beoordeling</b>	<b>Waarde</b>	<b>Opmerking</b>
IARC (1993)	-	Dit betreft een advies ten aanzien van de indeling voor carcinogeniteit. De stof is door IARC ingedeeld in groep 3 ('not classifiable as to its carcinogenicity to humans').



Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
US EPA (1995)	Reference concentration for chronic inhalation (RfC): 0,3 µg/m <sup>3</sup>	<p>(overall) LOAEC: 25 µg/m<sup>3</sup> voor neurologische (gedrags)effecten zoals gezien in werkerstudies. <sup>a</sup></p> <p>Omgerekend naar continue blootstelling voor de algemene bevolking (× 10 m<sup>3</sup>/dag /20 m<sup>3</sup>/dag × 5 dagen/7 dagen = 9 µg/m<sup>3</sup>).</p> <p>Assessment factoren (AF): 10 (intraspecies en extrapolatie LOAEC-NOAEC) × 3 (kwaliteit database)</p>
Gezondheidsraad (2000)	-	<p>Dit betreft een advies ten aanzien van de indeling voor reproductietoxiciteit. Geadviseerd werd om metallisch kwik:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- niet te classificeren voor effecten op de fertiliteit</li> <li>- in categorie 2 te classificeren voor effecten op de ontwikkeling <sup>b</sup></li> <li>- niet te classificeren voor effecten op/via lactatie.</li> </ul>
WHO (2000)	Air Quality Guideline - for Europe (AQG): 1 µg/m <sup>3</sup>	<p>LOAEC: 15-30 µg/m<sup>3</sup> (gebaseerd op o.a. tremoren, niereffecten (tubuli) bij mensen) <sup>a</sup></p> <p>Omgerekend naar continue blootstelling voor de algemene bevolking: × 3 : 3 <sup>c</sup></p> <p>AF: 10 (intraspecies) × 2 (extrapolatie LOAEC-NOAEC)</p>

<b>Referentie beschikbare beoordeling</b>	<b>Waarde</b>	<b>Opmerking</b>
RIVM/Baars et al. (2001)	Tolerable concentration in air (TCA; toelaatbare concentratie in lucht, TCL): 0,2 µg/m <sup>3</sup>	LOAEC: 26 µg/m <sup>3</sup> voor milde tremoren in werkers.  Omgerekend naar continue blootstelling voor de algemene bevolking: 6 µg/m <sup>3</sup>  AF: 3 (extrapolatie LOAEC-NOAEC) × 10 (intraspecies)
EU (2002) <sup>d</sup>	Voorgestelde grenswaarde (jaarlijks, algemene populatie): 0,05 µg/m <sup>3</sup>	LOAEC's: 25-30 µg/m <sup>3</sup> , gebaseerd op geringe schadelijke effecten op het zenuwstelsel, de nieren en waarschijnlijk ook de schildklier in werkers <sup>a</sup>  Omgerekend naar continue blootstelling: : 10  AF: 5 (extrapolatie LOAEC-NOAEC) × 10 (intraspecies)
WHO (2003)	Tolerable concentration (TC): 0,2 µg/m <sup>3</sup>	LOAEC: 20 µg/m <sup>3</sup> voor geringe effecten op het zenuwstelsel bij werkerstudies. <sup>a</sup>  Omgerekend naar continue blootstelling: × 8/24 × 5/7 = 4,8 µg/m <sup>3</sup>  AF: 3 (extrapolatie LOAEC-NOAEC) × 10 (intraspecies)

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
SCOEL (2007) <sup>e</sup>	Occupational Exposure Limit (OEL): 20 µg/m <sup>3</sup> 8-uurs tijdgewogen gemiddelde (tgg) <sup>f</sup>	OEL gebaseerd op conversie van kwikgehaltenes in urine en bloed van mensen naar bijbehorende luchtconcentraties kwik. Gehaltes betreffen drempelniveaus waarboven effecten op het zenuwstelsel en nieren beginnen te ontstaan.  AF: geen
AEGL (2010) <sup>g</sup>	Acute Exposure Guideline Level (AEGL)-1: niet afgeleid  AEGL-2: 3,1 – 2,1 – 1,7 – 0,67 – 0,33 mg/m <sup>3</sup> voor tijdsduur van 10 min, 30 min, 1 uur, 4 uur en 8 uur  AEGL-3: 16 – 11 – 8,9 – 2,2 – 2,2 mg/m <sup>3</sup> voor tijdsduur van 10 min, 30 min, 1 uur, 4 uur en 8 uur	NOAEC: 4 mg/m <sup>3</sup> , 2 uur/d, in ratten: voor ontwikkelingstoxiciteit  AF: 1 (interspecies) × 3 (intraspecies)  Tijdschalen toegepast middels $c^n \times t=k$ , met de default waarden van n=1 en n=3 voor extrapolatie naar langere en kortere blootstellingsduren <sup>h</sup>  26,7 mg/m <sup>3</sup> , 1 uur, rat: hoogste niet-letale waarde  AF: 1 (interspecies) × 3 intraspecies)  Tijdschalen toegepast middels $c^n \times t=k$ , met de default waarden van n=1 en n=3 voor extrapolatie naar langere en kortere blootstellingsduren <sup>h</sup>

<b>Referentie beschikbare beoordeling</b>	<b>Waarde</b>	<b>Opmerking</b>
MAK Value Documentations 2011, zoals gepubliceerd in DFG (2016) <sup>e</sup>	Maximale Arbeitsplatz-konzentration (MAK): 20 µg/m <sup>3</sup> 8-uurs tgg	De MAK-waarde is gebaseerd op conversie van de drempelwaarde voor effecten op het CZS en nieren in mensen (25 µg/g creatinine) naar de bijbehorende luchtconcentratie.
	STEL: 160 µg/m <sup>3</sup> 15 min tgg	STEL afgeleid door extrapolatie vanuit de 8-uurs tgg waarde middels toepassen 'excursion' factor van 8. Deze factor is gebaseerd op de (type) systemische effecten en de lange halfwaardetijd van de stof.
RIVM/Jongeneel et al. (2011)/ Janssen (2011)	Toetswaarde voor kortdurende blootstelling (een week): 10 µg/m <sup>3</sup>	LOAEC: 500 µg/m <sup>3</sup> (blootstelling gedurende 285 uur) gebaseerd op verminderd motorisch functioneren bij nakomelingen na blootstelling tijdens de dracht in apen.  Omgerekend naar continue blootstelling gedurende een week: $\times 285 \text{ uur} / 168 \text{ uur} = 848 \text{ µg/m}^3$  AF: 3 (extrapolatie LOAEC-NOAEC) $\times$ 3 (interspecies) $\times$ 10 (intraspecies)
RIVM/Jongeneel et al. (2011)	Toetswaarde voor chronische blootstelling (levenslang): 0,050 µg/m <sup>3</sup>	Verwezen wordt naar de waarde zoals geadviseerd door EU (2002). Hierbij werd gesteld dat deze waarde voorrang krijgt op een eerder in 2001 door RIVM voorgestelde toelaatbare concentratie in lucht (TCL).

<b>Referentie beschikbare beoordeling</b>	<b>Waarde</b>	<b>Opmerking</b>
OEHHA (2014)	Acute Reference Exposure Level (REL) <sup>i</sup> : 0,6 µg/m <sup>3</sup>	LOAEC: 1,8 mg/m <sup>3</sup> voor neurologische gedragseffecten in het nageslacht van ratten  AF: 10 (extrapolatie LOAEC-NOAEC) × 30 (interspecies) × 10 (intraspecies)
	8-hour REL <sup>i</sup> : 0,06 µg/m <sup>3</sup>	LOAEC: 25 µg/m <sup>3</sup> voor neurologische (gedrags)effecten bij werkers  Omgerekend naar dagelijkse blootstelling: × 5/7  AF: 10 (extrapolatie LOAEC-NOAEC) × 1 (interspecies) × 30 (intraspecies)
	Chronic REL <sup>i</sup> : 0,03 µg/m <sup>3</sup>	LOAEC: 25 µg/m <sup>3</sup> voor neurologische (gedrags)effecten bij werkers  Omgerekend naar continue blootstelling: × 10/20 × 5/7  AF: 10 (extrapolatie LOAEC-NOAEC) × 1 (interspecies) × 30 (intraspecies)
RIVM/Janssen en Smit (2015)	MTR <sub>lucht</sub> : 0,05 µg/m <sup>3j</sup>	LOAEC: 25 µg/m <sup>3</sup> voor neurologische effecten en effecten op de nieren bij werkers. <sup>a</sup>  Omgerekend naar continue blootstelling: × 40/168 (oftewel × 8/24 × 5/7)  AF: 10 (extrapolatie LOAEC-NOAEC) × 10 (intraspecies)

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
NL interventiewaarden voor de incidentbestrijding (RIVM, 2018)		Deze zijn in lijn met AEGL (2010) afgeleid
ATSDR (2024)	Acute-duration Minimal Risk Level (MRL) <sup>k</sup> : niet afgeleid	ATSDR acht dat de beschikbare data onvoldoende zijn
	Intermediate-duration MRL <sup>k</sup> : niet afgeleid	ATSDR acht dat de beschikbare data onvoldoende zijn
	Chronic-duration MRL <sup>k</sup> : 0,3 µg/m <sup>3</sup>	Gebaseerd op de ondergrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval van de gewogen mediaan voor NAEL's/AEL's voor tremoren uit 7 werkerstudies: 2,84 µg/m <sup>3</sup> <sup>a</sup>  AF: 10 (intraspecies)

<sup>a</sup> In een deel van deze studies is de LOAEC (uitgedrukt als luchtconcentratie) berekend op basis van extrapolatie vanuit bloed en/of urinewaarden.

<sup>b</sup> Het advies van de Gezondheidsraad (2000) was gebaseerd op de criteria en indeling van de destijds geldende richtlijn 67/548/EEG ('dangerous substance directive'; DSD). Conform de huidige Verordening EC No 1272/2008 (CLP-wetgeving) komt een categorie 2 voor reproductietoxiciteit overeen met een categorie 1B.

<sup>c</sup> Om de luchtconcentraties behorende bij de door WHO geselecteerde LOAEC's om te rekenen naar omgevingsluchtconcentraties (voor de algemene bevolking), stelt WHO (2000) dat rekening gehouden dient te worden met het volgende:

- De door WHO geselecteerde LOAEC's betreffen metingen gedaan in de werkomgeving middels stationaire metingen. WHO stelt dat deze waarden met 3 vermenigvuldigd dienen te worden om te komen tot de daadwerkelijke blootstellingsconcentraties geïnhaleerd door de werkers zoals gemeten zouden zijn middels PAS (personal air sampling)-metingen (i.e. WHO neemt aan dat de stationaire metingen in een onderschatting van de daadwerkelijke werkerblootstelling resulteren).
- Aangenomen wordt dat de totale hoeveelheid lucht welke gedurende een week geïnhaleerd wordt op de werkplek 50 m<sup>3</sup> bedraagt (10 m<sup>3</sup>/dag × 5 dagen), terwijl de hoeveelheid omgevingslucht geïnhaleerd per week 140 m<sup>3</sup> (20 m<sup>3</sup>/dag × 7 dagen) bedraagt. Dit is ongeveer een factor 3 verschil.

Hieruit volgt dat de door WHO geselecteerde LOAEC-waarden voor de werkplek ongeveer overeenkomen met de omgevingsluchtconcentraties voor de algemene bevolking (i.e. ×3 :3 = ×1).

<sup>d</sup> Dit betreft een voorstel vanuit een EU werkgroep ten behoeve van de Europese Kaderrichtlijn Lucht. Voor kwik is uiteindelijk geen grenswaarde opgenomen in de Europese Kaderrichtlijn Lucht.

<sup>e</sup> Dit betreffen adviezen gericht op de blootstelling op de werkplek

<sup>f</sup> Deze waarde is ook door de GSW (Subcommissie Grenswaarden Stoffen op de Werkplek, een subcommissie van de Sociaal-Economische Raad) in 2006 geadviseerd als NL publieke grenswaarde (GSW, 2006)

<sup>g</sup> AEGL's zijn interventiewaarden voor de incidentbestrijding die zijn afgeleid in de VS onder de auspiciën van de US EPA.

<sup>h</sup> met tijdschalen wordt de omrekening van een interventiewaarde naar een andere blootstellingduur bedoeld dan die waarvoor experimentele gegevens beschikbaar zijn. Het tijdschalen vindt plaats volgens de formule  $C^n \times t = k$ . Hierin is C de concentratie, t de blootstellingsduur, k een constante van effectbeschrijving en n een stofs specifieke waarde.

<sup>i</sup> De 'acute Reference Exposure Level' is een concentratie waarbij niet wordt verwacht dat intermitterende blootstelling van één uur tot nadelige gezondheidseffecten zal leiden in de algemene bevolking.

De '8-Hour Reference Exposure Level' is een concentratie waarbij niet wordt verwacht dat intermitterende blootstelling van 8 uur per dag (dat zo vaak als dagelijks, gedurende langere tijd, kan voorkomen), tot nadelige gezondheidseffecten zal leiden in de algemene bevolking.

De 'chronic Reference Exposure Level' is een concentratie waarbij bij niet wordt verwacht dat chronische continue blootstelling tot nadelige gezondheidseffecten zal leiden in de algemene bevolking (OEHHA, 2008).

<sup>j</sup> De afleiding resulteerde in een waarde van vergelijkbare grootte als de waarde van 0,05  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  zoals eerder voorgesteld vanuit de EU Kaderrichtlijn Lucht. Deze waarde werd destijds daarom aangenomen als  $\text{MTR}_{\text{lucht}}$ .

<sup>k</sup> de 'acute-duration MRL' is bedoeld voor een blootstellingsperiode van 1-14 dagen; de 'intermediate-duration MRL' is bedoeld voor een blootstellingsperiode van 15-364 dagen; de 'chronic-duration MRL' is bedoeld voor een blootstellingsperiode van  $\geq 365$  dagen.

## 4.2 Relevante toxicologische informatie

### 4.2.1 Toxicokinetiek

ATSDR (2024) vat de kinetiek als volgt samen:

Na inhalatie wordt kwik voor zo'n 69 tot 85% opgenomen in het lichaam van volwassenen. Kwik kan via de lucht ook op de huid terechtkomen en vervolgens door de huid worden opgenomen, maar onbekend is hoeveel dat is via die route.

Na opname verspreidt kwik zich door het hele lichaam, waarbij de hoogste concentraties gevonden worden in de nieren en daarna in de hersenen. Kwik kan worden overgedragen van de moeder op de foetus via de placenta en van de moeder op de baby via moedermelk. Kwik kan ook de bloed-hersenbarrière van de zich ontwikkelende foetus passeren. Opgenomen metallisch kwik wordt uit het lichaam verwijderd via de uitgeademde lucht en vooral via oxidatie in de weefsels tot  $\text{Hg}^{2+}$  ((kat)ionisch kwik). Dit laatste gebeurt met name door het enzym catalase. Na oxidatie van  $\text{Hg}^0$  (metallisch kwik) in bloed en weefsels wordt  $\text{Hg}^{2+}$  (gebonden aan onder andere glutathion of cysteïne) uitgescheiden via urine en ontlasting.

De halfwaardetijd<sup>7</sup> wordt in de rat geschat op 15 tot 24 dagen en bij mensen geschat op 30 tot 90 dagen. Deze halfwaardetijden betekenen dat bij herhaalde blootstelling aan kwik accumulatie in het lichaam zal optreden. Een vuistregel hierbij is dat een steady-state<sup>8</sup> bereikt wordt na ongeveer 5 maal de halfwaardetijd. Dit zal bij de rat na circa 75-120 dagen het geval zijn en bij de mens na circa 150-450 dagen.

Kwantitatieve informatie over de halfwaardetijd in andere knaagdieren is niet aanwezig, al is wel duidelijk dat ook in bijvoorbeeld de muis accumulatie optreedt.

<sup>7</sup> Tijd die het lichaam nodig heeft om de helft van een ingenomen hoeveelheid stof te verwijderen door de stof uit te scheiden en/of af te breken.

<sup>8</sup> Wanneer de snelheid van toevoer van een chemische stof gelijk is aan de snelheid van verwijdering, wordt een stabiele toestand (steady-state) bereikt.

#### 4.2.2 *Toxicologie van kwik na inademing*

ATSDR (2024) vat de schadelijke effecten van inademing van kwik als volgt samen:

Zowel bij mensen als bij dieren zijn neurologische effecten en effecten op de nieren waargenomen na inademing van kwikdampen. In geval van blootstelling aan metallisch kwik bij fatale of bijna-fatale concentraties worden ernstige effecten op de luchtwegen waargenomen, waaronder longontsteking en ademhalingsfalen als gevolg van longoedeem. Of kwik ook gezondheidsnadelige effecten in andere organen dan het neurologisch systeem, de nieren of de luchtwegen kan veroorzaken is onvoldoende in epidemiologische studies of dierstudies onderzocht. Neurologische effecten van beroepsmatige blootstelling aan kwik zijn sinds het midden van de 19e eeuw bekend; dit wordt ook wel het 'mad hatter's syndrome' genoemd vanwege ernstige neurologische en psychologische symptomen bij hoedenmakers die tijdens bepaalde werkzaamheden (viltproces) werden blootgesteld aan metallische kwikdampen.

Daarnaast laten epidemiologische studies een consistent beeld zien van neurologische effecten bij volwassenen, waaronder tremoren, effecten op gezichtsvermogen, zenuwgeleiding, motorische snelheid en fijne motorische coördinatie, cognitieve prestaties (waaronder geheugen) en subjectieve fysiologische effecten als stemmingswisselingen, prikkelbaarheid, nervositeit, verlegenheid en verlies van vertrouwen. Dierstudies leveren aanvullend bewijs van effecten op de neurologische ontwikkeling bij jonge dieren (veranderd leren en gedrag, veranderde motorische activiteit, verminderde gewenning aan een nieuwe omgeving) en bewijs van verminderde motorische functie en schade aan het centrale zenuwstelsel bij volwassen dieren.

Met betrekking tot effecten op de nieren leveren epidemiologische studies enig bewijs van niertoxiciteit, zoals afname van de glomerulaire functie en schade aan de tubuli. Resultaten van dierstudies laten dosis- en blootstellingsduurafhankelijke toename in de ernst van niertoxiciteit zien. Dit kenmerkt zich door schade aan de proximale tubuli, distale tubuli en glomerulaire membraan, verlies van 'brush border' membranen en necrose van de nieren.

De toxicologische effecten van kwik zijn vooral gerelateerd aan de kwikgehalten in de doelorganen (bv. hersenen).

### 4.3 **Evaluatie**

#### 4.3.1 *Gezondheidskundige advieswaarde voor kortdurende blootstelling (een week)*

RIVM (Janssen, 2011) heeft in 2011 ten behoeve van de 'GGD-richtlijn medische milieukunde: Kwik in het binnenmilieu en gezondheid' (Jongeneel et al., 2011) een gezondheidskundige advieswaarde voor kortdurende blootstelling (een week) afgeleid. Deze is destijds als volgt afgeleid:

- Het uitgangspunt was een LOAEC van 500 µg/m<sup>3</sup> voor verminderd motorisch functioneren (meer specifiek: een verhoogde variabiliteit in responstijd, welke als een gering effect beschouwd werd) in



nakomelingen van apen die tijdens de dracht blootgesteld zijn aan kwikdampen (Newland et al., 1996)<sup>9</sup>.

- Met het oog op interspecies verschillen werd een studie naar neurologische ontwikkelingseffecten bij apen gezien als een beter model voor de mens dan de studies in rat en muis.
- Aangenomen werd dat de geaccumuleerde dosis kwik in de hersenen bepalend is voor de neurotoxische werking. De gemiddelde blootstelling bij de laagste testconcentratie, waarbij het effect is waargenomen, was 500 µg/m<sup>3</sup>, gedurende totaal 285 uur<sup>10</sup>. Dit werd omgerekend naar 848 µg/m<sup>3</sup> (i.e. 500 µg/m<sup>3</sup> × 285 uur / 168 uur) voor een continue blootstelling gedurende een week.
- Vervolgens werden onzekerheidsfactoren van 3 (extrapolatie LOAEC-NOAEC), 3 (interspecies) en 10 (intraspecies) toegepast.
- Dit alles resulteerde in een advieswaarde voor kortdurende (een week) blootstelling van 10 µg/m<sup>3</sup>.

Voor kortdurende blootstelling zijn er sindsdien alleen door de California Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA, 2014) nog advieswaarden voor de algemene bevolking afgeleid, en wel de 'acute REL' en '8-hour REL'. Deze zijn echter niet relevant voor de actualisatie voor de advieswaarde voor kortdurende blootstelling (een week), gezien dat de advieswaarden van OEHHA herhaalde 1-uur en herhaalde 8-uur blootstelling betreft.

Verder heeft ATSDR (2024) gepoogd om een MRL af te leiden voor kortdurende blootstelling.

Uit de ATSDR evaluatie blijkt het volgende:

Humane epidemiologische studies voor kortdurende blootstelling zijn niet beschikbaar. De beschikbare humane data gericht op kortdurende blootstelling betreffen vooral case studies van bedoelde en onbedoelde blootstelling aan fatale of bijna-fatale concentraties.

Op basis van studies in proefdieren zijn effecten zoals neurotoxiciteit, neurologische ontwikkelingstoxiciteit en niereffecten geïdentificeerd als kritische effecten. Hierbij worden diverse studies betrokken waaronder de apenstudie van Newland et al. (1996) maar ook recentere studies in ratten en muizen (ook studies die na de vorige RIVM-beoordeling uit 2011 beschikbaar zijn gekomen). Ten aanzien van de beschikbare data wordt o.a. benoemd dat hoewel NOAEC's of LOAEC's geïdentificeerd kunnen worden, de meeste studies maar één blootstellingsconcentratie toegepast hebben waardoor geen concentratie-respons afgeleid kan worden. Uiteindelijk stelt ATSDR (2024) dat de data onvoldoende zijn voor het afleiden van een 'acute-duration MRL' (1 - 14 dagen), alsook voor een 'intermediate-duration MRL' (15 dagen - 1 jaar).

---

<sup>9</sup> In Jongeneel et al. (2011) wordt gerefereerd aan Newland et al. (1994). Dit is echter een studie waarbij apen blootgesteld zijn aan methylkwik via de orale route (maagsonde). In het originele advies (Janssen, 2011) wordt gerefereerd aan Newland et al. (1996). Dit betreft een inhalatiestudie met kwikdamp in apen. De studie van Newland et al. (1996) vormde de basis voor de in 2011 afgeleide gezondheidskundige advieswaarde voor kortdurende (een week) blootstelling.

<sup>10</sup> In Jongeneel et al. (2011) wordt een totale blootstellingsduur van 235 uur benoemd. Echter, in het originele advies (Janssen, 2011) wordt uitgegaan van 285 uur. Op het laagste blootstellingsniveau (500 µg/m<sup>3</sup>, 4 uur/dag) werden in de Newland et al. (1996) studie twee dieren gedurende respectievelijk in totaal 247 en 323 uur (~gemiddeld 285 uur) blootgesteld aan kwikdamp.

De evaluatie van ATSDR (2024) biedt geen nieuwe inzichten in het te selecteren uitgangspunt (point of departure, PoD) voor het afleiden van een advieswaarde voor kortdurende blootstelling (een week). Alhoewel ATSDR (2024) ook een paar studies meeneemt die na de vorige RIVM-beoordeling uit 2011 beschikbaar zijn gekomen, zijn dit geen studies in apen, de diersoort die voor neurologische ontwikkelingseffecten als een beter model voor de mens wordt gezien dan ratten en muizen. Dat betekent dat we voor de huidige indicatieve beoordeling uitgaan van dezelfde studie en PoD zoals gebruikt bij de eerdere RIVM-beoordeling uit 2011, namelijk de apenstudie van Newland et al. (1996) en de LOAEC van  $500 \mu\text{g}/\text{m}^3$  daaruit voor verminderd motorisch functioneren. Omgerekend naar een blootstellingsduur van een week resulteert dit in een blootstellingsconcentratie van  $848 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (i.e.  $500 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times 285 \text{ uur} / 168 \text{ uur}$ ). Toepassing van AF's conform de ECHA guidance (ECHA, 2012), d.w.z. 3 (extrapolatie LOAEC - NOAEC), 2,5 (interspecies) en 10 (intraspecies), leidt dan tot een advieswaarde voor kortdurende blootstelling (een week) van  $11,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (i.e.  $848 / (3 \times 2,5 \times 10)$ ). Aangezien deze advieswaarde vrijwel hetzelfde is als de eerder in 2011 voorgestelde advieswaarde van  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (kleine verschil komt door toepassing van AF van 2,5 i.p.v. 3 voor interspecies verschillen), zou de gezondheidkundige advieswaarde voor kortdurende blootstelling (een week) op  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  kunnen blijven staan.

#### 4.3.2

*Gezondheidskundige advieswaarde voor chronische blootstelling*  
RIVM heeft in 2011 ten behoeve van de 'GGD-richtlijn medische milieukunde: Kwik in het binnenmilieu en gezondheid' een gezondheidkundige advieswaarde voor chronische blootstelling gepresenteerd (Jongeneel et al., 2011). Hierbij werd verwezen naar de waarde zoals geadviseerd door EU (2002).

In 2015 heeft RIVM de advieswaarde voor chronische blootstelling ( $\text{MTR}_{\text{lucht}}$ ) geactualiseerd (Janssen en Smit, 2015). Deze is, net als bij de advieswaarde van EU (2002), gebaseerd op een LOAEC van  $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$  voor neurologische effecten en effecten op de nieren bij de mens zoals gerapporteerd in arbeidstoxicologische studies. Deze LOAEC werd omgerekend naar continue blootstelling (8/24 uur, 5/7 dagen), resulterend in een waarde van  $6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Hierop werden vervolgens de volgende onzekerheidsfactoren toegepast: 10 (LOAEC-NOAEC extrapolatie) en 10 (intraspecies variatie). Een hogere factor voor het gebruik van een LOAEC werd gerechtvaardigd beschouwd (factor 10 in plaats van de eerder door RIVM/Baars et al. (2001) gebruikte factor 3), vanwege aanwijzingen dat neurotoxiciteit al kan optreden bij lagere niveaus dan het gebruikte PoD van  $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Dit leidde tot een  $\text{MTR}_{\text{lucht}}$  voor metallisch kwik van vergelijkbare grootte ( $0,06 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) als de waarde van  $0,05 \mu\text{g}/\text{m}^3$  zoals in 2002 voorgesteld vanuit de EU Kaderrichtlijn Lucht. Laatstgenoemde waarde werd daarom in 2015 geadviseerd als het geactualiseerde  $\text{MTR}_{\text{lucht}}$ .

Sindsdien is er voor chronische (levenslange) blootstelling alleen nog door ATSDR (2024) een advieswaarde voor de algemene bevolking afgeleid.

ATSDR (2024) heeft het PoD voor de advieswaarde gebaseerd op arbeids-toxicologische studies waarin tremoren als het meest duidelijke effect werden gezien. Opgemerkt wordt dat ontwikkelingstoxiciteit gezien wordt bij hogere effectconcentraties dan de neurologische effecten. ATSDR (2024) heeft het kwikgehalte in de urine van de werkers als blootstellingsmaat gebruikt voor het schatten van de blootstelling van de algemene bevolking aan kwikdamp. Hierbij wordt gesteld dat urine kwikgehaltenes een meer nauwkeurige schatting zijn van de 'body burden' (lichaamsbelasting) dan de gerapporteerde luchtmetingen (in een ruimte of in de ademzone van de werker) die intermitterend en variabel zijn. Voor elk van deze studies werden de gerapporteerde urine kwikgehaltenes omgerekend naar geschatte blootstellingsconcentraties in de lucht.

Vervolgens werd bepaald of deze luchtconcentraties als een No Adverse Effect Level (NAEL)<sup>11</sup> of een Adverse Effect Level (AEL)<sup>12</sup> beschouwd dienden te worden. Waar ATSDR doorgaans de hoogste NAEL of laagste AEL als PoD kiest, is in geval van kwik gekozen voor een andere aanpak vanwege substantiële overlap in de geschatte NAEL's en AEL's. Het gebruik van slechts één studie wordt daarom als hoogst onzeker gezien. Daarom heeft ATSDR het PoD bepaald op basis van meerdere studies (zeven in totaal, gerapporteerd in acht publicaties). Daartoe werd eerst de gewogen mediaan bepaald van de NAEL's en AEL's uit de zeven studies. Deze bedroeg 4,92 µg/m<sup>3</sup>, met als 95%-betrouwbaarheidsinterval 2,84 – 7,00 µg/m<sup>3</sup>. Om te verdisconteren voor onzekerheid in de geschatte gewogen mediaan, werd vervolgens de ondergrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval (2,84 µg/m<sup>3</sup>) door ATSDR geselecteerd als PoD. Hierop werd een onzekerheidsfactor van 10 voor intraspecies variatie toegepast, resulterend in een 'chronic-duration MRL' van 0,3 µg/m<sup>3</sup>.

Daar waar bij eerdere beoordelingen van advieswaarden voor kwik op basis van resultaten van arbeidstoxicologische studies de omrekening van het urine kwikgehalte naar de geschatte blootstellingsconcentratie in de lucht niet of minimaal inzichtelijk gemaakt werd, beschrijft ATSDR (2024) dit vrij uitgebreid.

ATSDR past bij deze omrekening twee stappen toe:

1. Omrekening van het urine kwikgehalte naar equivalente steady-state uitscheidingsnelheid (uitgedrukt als µg Hg/d/kg lg). Hierbij wordt aangenomen dat het urine kwikgehalte een steady-state representeert. Deze aanname vereist volgens ATSDR dat de blootstellingen relatief constant waren gedurende perioden van >272 dagen (i.e., de blootstellingsduur waarmee 95% van de steady-state lichaamsbelasting zou worden bereikt, uitgaande van een eliminatie halfwaardetijd van 62 dagen). Gezien de jarenlange blootstellingen in de werkerstudies acht ATSDR dit een redelijke aanname.
2. Omrekening van de steady-state uitscheidingsnelheid naar equivalente steady-state blootstelling (uitgedrukt als µg Hg/m<sup>3</sup>), door gebruik te maken van de hoeveelheid lucht die door de

---

<sup>11</sup> het optreden van tremoren was niet significant verschillend tussen de blootgestelde groep en referentiegroep; oftewel er was geen significante associatie tussen urine kwikgehaltenes en het optreden van tremoren tussen blootgestelde groep en referentiegroep

<sup>12</sup> Er was een significant verschil in optreden van tremoren tussen de blootgestelde groep en referentiegroep

algemene bevolking gedurende 24 uur ingeademd wordt (16 m<sup>3</sup>; hierbij verwijst ATSDR naar de US EPA Exposure Factors Handbook – chapter 6 -2011)

Volgens ATSDR (2024) representeren de berekende luchtconcentraties (NAEL of AEL) een continue blootstelling waarbij een steady-state urine kwikgehalte gelijk aan het waargenomen gemiddelde urine kwikgehalte bereikt zou worden. Omdat continue blootstelling 7 dagen per week en 24 uur per dag plaatsvindt, verwacht ATSDR dat de berekende blootstellingsconcentraties waarschijnlijk minstens een factor 3 lager zijn dan de gemeten luchtconcentraties die tijdens een werkdag (~ 8 uur per dag) optreden.

Met andere woorden, ATSDR (2024) gaat er vanuit dat bij de algemene bevolking dezelfde steady-state urine kwikgehaltenes als bij de werker bereikt worden als gevolg van een ongeveer 3 maal zo lange blootstelling aan een 3 maal zo lage kwikconcentratie in de lucht dan werkers.

Ervan uitgaande dat bovenbeschreven omrekening, inclusief gedane aannames correct is, sluiten we voor de huidige indicatieve beoordeling aan bij de recente, door ATSDR (2024) gevolgde benadering. Want in vergelijking met het PoD van RIVM/Janssen en Smit (2015), welke een LOAEC betreft, is het PoD van ATSDR minder onzeker omdat ATSDR:

- Informatie van meerdere studies heeft gebruikt om de daadwerkelijke grens voor het optreden van nadelige effecten in te schatten;
- De onzekerheid van die geschatte grens meegenomen heeft middels de ondergrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval te kiezen als PoD.

Dit maakt dat het niet nodig is een AF voor LOAEC-NOAEC extrapolatie toe te passen op het PoD van ATSDR (2024). Wel dient deze PoD nog gecorrigeerd te worden: het door ATSDR gebruikte 24-uurs ademvolume van 16 m<sup>3</sup> betreft een gemiddelde waarde voor de algemene bevolking, waar de P95 voor een volwassene volgens US EPA (2011) circa 21 m<sup>3</sup> bedraagt. Volgens de ECHA guidance (ECHA, 2012) bedraagt de standaardwaarde voor de hoeveelheid ingeademde lucht 20 m<sup>3</sup> voor de algemene bevolking (~24 uur/dag). Op basis hiervan wordt voor de huidige beoordeling een correctie toegepast op het PoD van ATSDR (2024) voor het verschil in ingeademde hoeveelheid lucht (i.e.  $\times 16/20$ ). Dit resulteert in een gecorrigeerd PoD van ( $2,84 \times 16/20 =$ ) 2,27  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ .

Na toepassing van een AF van 10 (intraspecies), leidt dit tot een advieswaarde voor chronische blootstelling van ( $2,27 / 10 =$ ) 0,23  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ .

## 5 Conclusies

In onderstaande tabel wordt per stof de afgeleide gezondheidkundige advieswaarden weergegeven:

Tabel 5. Afgeleide gezondheidkundige advieswaarden

Stof (Cas nr.)	Gezondheidkundige advieswaarde voor	
	kortdurende blootstelling (een week)	chronische blootstelling
Metallisch kwik (7439-97-6)	10 µg/m <sup>3</sup>	0,23 µg/m <sup>3</sup>

De gezondheidkundige advieswaarde voor kortdurende blootstelling (een week) is gebaseerd op dezelfde studie en PoD (verminderd motorisch functioneren) als de eerder in 2011 voorgestelde advieswaarde van 10 µg/m<sup>3</sup>. Toepassing van een AF van 2,5 conform de ECHA guidance i.p.v. 3 voor interspecies verschillen resulteert in een advieswaarde van 11,3 µg/m<sup>3</sup>. Gezien het kleine verschil zou de gezondheidkundige advieswaarde voor kortdurende blootstelling (een week) op 10 µg/m<sup>3</sup> kunnen blijven staan.

De gezondheidkundige advieswaarde voor chronische blootstelling (levenslang) is gebaseerd op een recente beoordeling van ATSDR (2024), waarbij het PoD (neurotoxiciteit) van ATSDR, met aanvullende correctie, overgenomen is.

## 6 Status van dit advies

Dit advies is opgesteld in het kader van een vraag van de GGD. Het advies is getoetst volgens de interne RIVM-kwaliteitsprocedures en getoetst door de *Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht* (WK normstelling water en lucht).

Opgemerkt wordt dat de gezondheidkundige advieswaarde voor chronische blootstelling is afgeleid volgens de methodiek die ook wordt gebruikt voor het afleiden van indicatieve milieurisicogrenzen. De advieswaarde kan daarom dienen als een voorstel voor actualisatie van het huidige indicatieve Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau voor lucht (i-MTR<sub>lucht</sub>). De beleidsmatige overweging voor het al dan niet aanpassen van het i-MTR voor lucht ligt bij het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat, dat verantwoordelijk is voor het vaststellen van milieukwaliteitsnormen. Deze vaststelling heeft nog niet plaatsgevonden.

## Referenties

AEGL (2010). Acute Exposure Guideline Levels (AEGLs) for mercury vapor (Hg<sup>0</sup>) (CAS Reg. No. 7439-97-6). Interim 09/2010. [https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-09/documents/mercury\\_vapor\\_interim\\_sept\\_2010.pdf](https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-09/documents/mercury_vapor_interim_sept_2010.pdf)

ATSDR (2024). Toxicological profile for mercury. October 2024. Agency for toxic substances and disease registry. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp46.pdf>

Baars AJ, Theelen RMC, Janssen PJCM, Hesse JM, van Apeldoorn ME, Meijerink MCM, Verdam L, Zeilmaker MJ (2001). Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM-report 711701025. <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf>

Chemiekaarten (2023). Den Haag. TNO/SDU uitgevers.

De Poorter LRM, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE (2015). Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. RIVM rapport 2015-0057. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven. <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2015-0057.pdf>

DFG (2016). Mercury and inorganic mercury compounds. MAK value documentation 2011; First published 28 January 2016. The MAK Collection for Occupational Health and Safety 2016, Vol 1, No 1. DOI: 10.1002/3527600418.mb743997ano5116. DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/3527600418.mb743997ano5116>

ECHA (2010). REACH registratiedossier van metallisch kwik. Gepubliceerd 2 maart 2011, aangepast 20 november 2010.<sup>13</sup> <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/5169> (geraadpleegd 6 oktober 2023)

ECHA (2012). Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. Version 2.1. November 2012. European Chemicals Agency, Helsinki, Finland. [https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information\\_requirements\\_r8\\_en.pdf/e153243a-03f0-44c5-8808-88af66223258](https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r8_en.pdf/e153243a-03f0-44c5-8808-88af66223258)

EU (2002). Ambient air pollution by mercury – Position paper. 17 October 2001 Prepared by the Working Group On Mercury. ISBN 92-894-4260-3. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2002. <https://op.europa.eu/en/publication->

---

<sup>13</sup> Opgemerkt wordt dat (één van) deze datums zoals genoemd in het REACH registratiedossier niet correct zijn

detail/-/publication/e8ce1f19-59a1-4f54-9192-a7ee867a8776/language-en

Gezondheidsraad (2000). Health Council of the Netherlands: Committee for Compounds toxic to reproduction. Mercury and its compounds; Evaluation of the effects on reproduction, recommendation for classification. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2000; publication no. 2000/05OSH.

GSW (2006). Advies van Subcommissie Grenswaarden Stoffen op de Werkplek (GSW) van 22-02-2006 behorende bij Kwik metallisch; kwikverbindingen anorganisch.

IARC (1993). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 58. Beryllium, cadmium, mercury, and exposures in the glass manufacturing industry. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France.

Janssen P (2011). Afleiding kortdurende grenswaarde voor inhalatie van kwikdamp. Adviesrapport RIVM/SIR 12961A00, d.d. 29-03-2011.

Janssen P en Smit E (2015). Herevaluatie  $MTR_{lucht}$  (TCL) voor metallisch kwik. RIVM – Centrum Veiligheid Stoffen en Producten (VSP). Versie 2 (09-03-2015) [https://rvs.rivm.nl/sites/default/files/2018-05/RIVM Kwik - afleiding TCL metallisch kwik \\_definitief\\_150309.pdf](https://rvs.rivm.nl/sites/default/files/2018-05/RIVM%20Kwik%20-%20afleiding%20TCL%20metallisch%20kwik%20_definitief_150309.pdf)

Jongeneel WP, van Pelt K, Esser PAMJ, Gevers MC, Groenewold AW, de Groot AC, Keuken RH, van Knapen L, Krijgsman M, van Brederode NE (2011). GGD-richtlijn medische milieukunde : Kwik in het binnenmilieu en gezondheid. RIVM rapport 609300021. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven. <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/609300021.pdf>

OEHHA (2008). Technical Support Document for the derivation of Noncancer Reference Levels. <https://oehha.ca.gov/media/downloads/crn/noncancertsdfinal.pdf>

OEHHA (2014). Appendix D. Individual Acute, 8-Hour, and Chronic Reference Exposure Level Summaries. Californian Office of Environmental Health Hazard Assessment. December 2008 (Updated July 2014). <https://oehha.ca.gov/media/downloads/crn/appendixd1final.pdf>

RIVM (2018). Interventiewaarden voor de incidentbestrijding. Kwik, vastgesteld 2018.

SCOEL (2007). Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for elemental mercury and inorganic divalent mercury compounds. SCOEL/SUM/84, May 2007.

US EPA (1995). Mercury, elemental; CASRN 7439-97-6. Integrated Risk Information System (IRIS). United States Environmental Protection Agency. [https://iris.epa.gov/static/pdfs/0370\\_summary.pdf](https://iris.epa.gov/static/pdfs/0370_summary.pdf)

US EPA (2011). Exposure factors handbook. Chapter 6 – inhalation rates. United States Environmental Protection Agency. September 2011. <https://www.epa.gov/sites/default/files/2015-09/documents/efh-chapter06.pdf>

WHO (2000). Air quality guidelines - for Europe. Second edition. WHO Regional Publications, European Series, No. 91.

WHO (2003). Elemental mercury and inorganic mercury compounds: human health aspects. Concise International Chemical Assessment Document 50. <https://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad50.htm>



## Bijlage 1. Afkortingen

AEL	Adverse Effect Level
AF	Assessment Factor
AQG	Air Quality Guideline
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
DNEL	Derived No Effect Level
IARC	International Agency for Research on Cancer
LOAEC	Lowest Observed Adverse Effect Concentration
MAK	Maximale arbeidsplatzkonzentration
MRL	Minimal Risk Level
MTR	Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau
NAEL	No Adverse Effect Level
NOAEC	No Observed Adverse Effect Concentration
OEL	Occupational Exposure Level
POD	Point of Departure
REL	Reference Exposure Level
RfC	Reference Concentration
TC	Tolerable Concentration
tgg	tijdgewogen gemiddelde
US EPA	United States Environmental Protection Agency