



## 16189A01 Advies Indicatief MTR lucht voor 2-butenal

Projectnummer RIVM	M/260301/24/CC
Dossiercode	16189A00
Rapportnummer	2024-1036
Datum aanvraag	11-09-2023
Datum rapportage	29-04-2024
Auteur(s)	Elise Hermans (VSP-CPV)
Toetser (1), datum	Marja Pronk (VSP-CPV), 22-01-2024
Toetser (2), datum	Joke Herremans (VSP-CPV), 14-02-2024
Toetser (2), datum	Joke Herremans (VSP-CPV), 07-05-2024
Versie en status RIVM-advies	<p>A00: Getoetst volgens interne RIVM-procedure, besproken in de <i>Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht</i> en vastgesteld door IenW</p> <p>A01: Dit advies vervangt versie A00 van 20-02-2024. Deze versie bevat enkele tekstuele aanpassingen naar aanleiding van bespreking in de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht, de conclusie is niet veranderd.</p>

### Inhoud

1	Inleiding.....	2
2	Werkwijze .....	2
3	Informatie over de stof.....	2
3.1	Kenmerken van de stof .....	2
3.2	Toepassing van de stof.....	4
4	Toxicologische informatie.....	4
4.1	Beoordelingen door het RIVM en andere instanties .....	4
4.2	Relevante toxicologische informatie .....	5
4.3	Evaluatie.....	8
5	Conclusies .....	9
6	Status van dit advies/disclaimer .....	10
	Referenties .....	11
	Bijlage 1. Afkortingen .....	13
	Bijlage 2. Rapportageformulier 2-butenal .....	14
	Bijlage 3. Berekening additioneel kankerrisico .....	17

## 1 Inleiding

Voor het beoordelen van een emissie in het kader van een vergunning heeft het RIVM-VSP een indicatief Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau voor lucht ( $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ ) afgeleid voor de stof:

- 2-butenal (crotonaldehyde; CAS nr. 4170-30-3)

## 2 Werkwijze

De afleiding van het  $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$  is uitgevoerd volgens de methodiek die is beschreven in RIVM Rapport 2015-0057 (De Poorter *et al.*, 2015). Het  $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$  is gebaseerd op de indicatieve humane limietwaarde voor inhalatie ( $i\text{-HL}_{\text{inhalatie}}$ ). Voor uitleg van de methode en verdere details wordt verwezen naar bovengenoemd RIVM-rapport.

## 3 Informatie over de stof

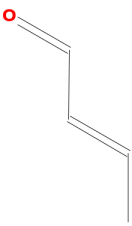
### 3.1 Kenmerken van de stof

In de tabellen 1 en 2 staan de kenmerken van de stof samengevat. De stoffeigenschappen zijn overgenomen uit het REACH registratiedossier en uit de Classificatie en Labelling (C&L) inventaris.

Tabel 1. Identiteit en status

Stofnaam	crotonaldehyde
IUPAC-naam	but-2-enal
Synoniemen	2-butenal; (2E)-but-2-enal; trans-2-butenal; 1-formylpropene; beta-methylacroleïne; 2-butenaldehyde; 3-methylacrolein; crotonal; crotonic aldehyde; crotylaldehyde; methylpropenal; propylene aldehyde
CAS-nummer	4170-30-3 (isomeren mix, met >95% trans en <5% cis) 123-73-9 ( <i>trans</i> isomeer) 15798-64-8 ( <i>cis</i> isomeer)
Geharmoniseerde classificatie <sup>1</sup>	Acute Tox. 3: H301 Acute Tox. 3: H311 Skin Irrit. 2: H315 Eye Dam. 1: H318 Acute Tox. 2: H330 STOT SE 3: H335 Muta. 2: H341 STOT RE 2: H373

<sup>1</sup> Relevante classificatie voor gezondheidseffecten volgens ATP: CLP00.

Zelfclassificatie in C&L inventaris <sup>2</sup>	Acute Tox. 1 or 2: H310 Acute Tox. 1: H330 Skin Corr. 1A: H314 Carc. 2: H351 Muta. 1B: H340 Eye Irrit. 2: H319 Skin Sens. 1: H317
REACH / (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof <sup>3</sup>	E-2-butenal (trans-isomeer, CAS: 123-73-9) en 2-butenal (CAS: 4170-30-3) staan op de ZZS-lijst. Deze stof wordt als ZZS aangemerkt omdat het onder de Nederlandse emissierichtlijn lucht (NeR) een MVP (stof waarvoor de minimalisatieverplichting geldt) of ERS (extreem risicovolle stof) was.
Molecuulformule	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O
SMILES	CC=CC=O
Structuurformule	

Tabel 2. Relevante fysisch-chemische eigenschappen en informatie over gedrag in het milieu

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	70,09		SCOEL, 2013; NRC, 2008
Oplosbaarheid in water [g/L]	150-181	bij 20 °C	WHO, 2008
	181	bij 20 °C	ECHA, 2020
	192	g/L ipv mg/L bij 5 °C	WHO, 2008
Dampspanning [Pa]	2500-4300	Bij 20 °C	SCOEL, 2013
	4000	Bij 25 °C	ECHA, 2020
	4000	Bij 20 °C	WHO, 2008
Henry-coëfficiënt [Pa m <sup>3</sup> /mol]	1,32	Bij 20 °C	ECHA, 2020
	1,983	Bij 25 °C	WHO, 2008
octanol/water partiticoëfficiënt [log Kow]	0,63		IARC, 2021; WHO, 2008
	0,6	Bij 25 °C	ECHA, 2020
Afbreekbaarheid	not readily biodegradable. failing 10-day window criterion.		ECHA, 2020

<sup>2</sup> Relevante classificatie voor gezondheidseffecten, anders dan de geharmoniseerde classificatie.

<sup>3</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/>

Het programma EpiSuite (US EPA, 2000-2012) voorspelt de massaverdeling over de milieuc compartimenten in steady state. Bij 100% emissie naar lucht is die verdeling 79,8% in lucht, 13,2% in water en 6,9% in bodem. Dit is een generieke modelschatting. In de praktijk hangt de verdeling naar andere compartimenten af van de daadwerkelijke emissies (concentratie, jaarvracht, frequentie, aantal emissiepunten).

### 3.2 Toepassing van de stof

De stof is een kleurloze, licht-ontvlambare vloeistof met een scherpe onaangename geur. 2-Butenal komt voor als *cis*-isomeer en als *trans*-isomeer. De commerciële mix bestaat voor >95% uit de *trans*-isomeer (NRC, 2008; IARC, 2021).

Het is een  $\alpha,\beta$ -onverzadigd aldehyde en derhalve een reactieve stof (SCOEL, 2013). 2-Butenal komt van nature voor in veel planten, voedsel en dranken en het wordt gebruikt voor de synthese van vele andere stoffen. Het wordt voornamelijk gebruikt als intermediair in de synthese van crotonzuur, sorbinezuur en andere organische chemicaliën in een verscheidenheid van industrieën (IARC, 2021). Zo wordt 2-butenal gebruikt in farmaceutica, verf, coatings, kleurstoffen, rubber, hars, lijmen en voor het kleuren van leer. 2-Butenal wordt ook gebruikt voor het beheersen van polymerisatie en als oplosmiddel in plantaardige en minerale oliën. Vanwege de scherpe geur en tranentrekkende eigenschappen wordt 2-butenal ook gebruikt als waarschuwingstof voor gaslekken (IARC, 2021).

## 4 Toxicologische informatie

### 4.1 Beoordelingen door het RIVM en andere instanties

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

In 2004 heeft het RIVM een  $iMTR_{lucht}$  afgeleid van  $4,36 \times 10^{-3} \mu\text{g}/\text{m}^3$ , maar dit was op basis van een methode die momenteel niet meer gebruikt wordt. De US EPA (1989), IARC (1995, 2021), MAK commissie (2007, 2018), WHO (2008), SCOEL (2013) en NICNAS (2016) hebben de stof geëvalueerd, maar geen gezondheidkundige waarde afgeleid. De US EPA heeft in 2010 voorlopige Reference Doses (RfDs) afgeleid, maar vanwege onvoldoende data geen Reference Concentrations (RfCs). In het REACH registratiedossier (ECHA, 2020) worden DNEL's afgeleid, echter deze zijn niet geëvalueerd door een wetenschappelijk comité. Alle evaluerende instanties concluderen dat 2-butenal een mutageen is en er is ook een geharmoniseerde classificatie (Muta. 2) voor dit eindpunt beschikbaar. Ook wordt 2-butenal als mogelijk carcinogeen gezien door de evaluerende instanties op basis van één beschikbare orale studie met beperkingen (zie 4.2.6). Het IARC stelt in 2021 stelliger dat 2-butenal een carcinogeen is (categorie 2B) op basis van additionele inhalatiestudies (zie 4.2.6).

## 4.2 Relevante toxicologische informatie

De relevante toxicologische informatie betreft de isomeren mix van 2-butenal tenzij anders aangegeven.

### 4.2.1 *Kinetiek*

Er is geen standaard OECD 417 kinetiekstudie beschikbaar en er is geen kinetiekdata na inhalatoire of dermale blootstelling. Na orale blootstelling in ratten wordt meer dan 90% van 2-butenal geabsorbeerd en gemetaboliseerd. Binnen 12 uur na dosering wordt 60-78% uitgescheiden via urine en uitademingslucht en na 72 uur loopt dit op tot 82-86%. Ongeveer 7% wordt uitgescheiden via feces (SCOEL, 2013). Verhoogde concentraties van 2-butenal metabolieten in de urine van tabak rokers is een indicatie van inhalatoire absorptie van 2-butenal (IARC, 2021).

2-Butenal wordt geoxideerd tot crotonzuur, voornamelijk in de lever, wat weer verder wordt gemetaboliseerd (SCOEL, 2013). Door de aldehydegroep is 2-butenal een zeer reactieve stof. 2-Butenal kan eiwit- en DNA-adducten vormen en deze zijn gevonden in bijna alle onderzochte weefsels van ratten en muizen. Dit duidt op een wijde distributie van de stof en het kan een bron van DNA schade zijn (WHO, 2008).

### 4.2.2 *Irritatie/sensibilisatie*

2-Butenal is zeer irriterend voor de ogen, huid en luchtwegen van proefdieren. De irritatiepotentie van 2-butenal is iets lager dan de potente aldehydes acroleïne en formaldehyde die de ademfrequentie verlagen bij een concentratie van respectievelijk 2,3 mg/m<sup>3</sup> en 3,6 mg/m<sup>3</sup> in muizen, vergeleken bij 10,0 mg/m<sup>3</sup> voor 2-butenal (WHO, 2008).

Ook in mensen is de stof irriterend na acute blootstelling, met name voor de slijmvliezen van de neus en de bovenste luchtwegen (SCOEL, 2013). Bij hoge concentraties treden effecten op als stikken, hoesten, een brandend gevoel van gezicht, neus en luchtwegen, bronchoconstrictie en pulmonaal oedeem (NRC, 2008). Toch zijn er weinig intoxicaties met 2-butenal bekend. Dit komt voornamelijk omdat de stof een lage geurdrempel heeft (0,035-0,2 ppm; overeenkomend met 0,1 – 0,6 mg/m<sup>3</sup>) en het vanwege de penetrante geur niet mogelijk is lang in aanwezigheid van de stof te verblijven (MAK, 2007).

### 4.2.3 *Studies met herhaalde blootstelling*

Valide inhalatie studies met herhaalde blootstelling zijn niet beschikbaar voor 2-butenal. Er is een oude en slecht beschreven samenvatting van een sub chronische inhalatiestudie uit 1982 (Voronin *et al.*) beschikbaar waarin blootgestelde ratten en muizen veranderde motoractiviteit en hemoglobine concentraties vertonen bij een blootstelling aan 2-butenal in een concentratie van 0,4 ppm (overeenkomend met 1,2 mg/m<sup>3</sup>) gedurende 3 maanden (SCOEL, 2013; ECHA, 2020). Uit de samenvatting was niet op te maken of het effect zichtbaar was in beide geslachten en of het om een toename of afname ging (US EPA, 2010). Er zijn een aantal orale studies met herhaalde blootstelling beschikbaar, waarin in een enkele leasies in de neus worden waargenomen en daarom kort worden besproken (Zie verder 4.2.6 voor carcinogeniteitsdata). In de studie waarbij groepen van 10 mannelijke

en 10 vrouwelijke F344 ratten werden blootgesteld aan 2,5, 5, 10, 20 of 40 mg/kg lg per dag, 5 dagen per week gedurende 13 weken werd een toename in mortaliteit en ontstekingen van de neusholte waargenomen vanaf 5 mg/kg/dag (SCOEL, 2013; US EPA, 2010). Bij een vergelijkbare studie in muizen van dezelfde duur en bij dezelfde doseringen werden geen effecten op de neusholte gezien. Bij een derde herhaalde orale blootstellingsstudie werden alleen de effecten van 2-butenal op de voormaag onderzocht en niet de neusholte. Bij deze studie waarbij groepen van 30 mannelijke en 30 vrouwelijke Sprague Dawley ratten werden blootgesteld aan 0, 5, 15 of 45 mg/kg lg per dag voor 91-93 dagen werden voormaag leasies gerapporteerd bij 45 mg/kg lg per dag. In de studie met de muizen werden deze leasies gezien bij 40 mg/kg lg per dag. In de hierboven eerstgenoemde studie met de ratten waar de ontsteking in de neusholte werd waargenomen werden tevens leasies in de voormaag gerapporteerd vanaf 10 mg/kg lg per dag in mannelijke ratten en vanaf 20 mg/kg lg per dag in vrouwelijke ratten (US EPA, 2010).

#### 4.2.4 *Mutageniteit*

2-Butenal is mutageen categorie 2 volgens de geharmoniseerde classificatie (CLP-wetgeving) en ook het IARC (2021) concludeert dat de stof genotoxisch is. De mutageniteit van 2-butenal is onderzocht in verschillende studies zowel *in vitro* als *in vivo* in proefdieren, maar humane data zijn niet beschikbaar. *In vivo* in Zwitserse albino muizen veroorzaakt 2-butenal chromosomale afwijkingen in beenmerg en spermatozoa na intraperitoneale toepassing (IARC, 2021). *In vitro* induceert 2-butenal DNA schade en genmutaties aan de *Tk* en *Hprt* loci in knaagdiercellijnen. Ook worden mutaties geïnduceerd in *Drosophila melanogaster* en worden base-paren substituties geïnduceerd in *Salmonella typhimurium* in de afwezigheid van metabole activatie. In blootgestelde plasmiden werden *supF* mutaties geïnduceerd door 2-butenal.

Er zijn ook aanwijzingen dat 2-butenal oxidatieve stress veroorzaakt door het direct en/of indirect produceren van reactieve zuurstofcomponenten (ROS; reactive oxygen species) (IARC, 2021; WHO, 2008).

#### 4.2.5 *Reproductietoxiciteit*

In een studie uit 1987 werden groepen van vrouwelijke en mannelijke F344 ratten oraal blootgesteld aan 0, 2,5, 5 en 10 mg/kg lg per dag (US EPA, 2010). Blootstelling van de mannelijke dieren vond plaats vanaf 61 dagen voor de paring en de vrouwtjes van 30 dagen voor paring tot postpartum dag 5. Er werd een afname in lichaamsgewicht gerapporteerd voor de niet-zwangere vrouwtjes, maar interpretatie hiervan is lastig vanwege de kleine groep niet-zwangere dieren. Verder werden er geen effecten gevonden van de blootstelling tot de hoogste dosis van 10 mg/kg lg per dag. Sperma morfologie en vaginale cytologie waren wel onderzocht, maar niet gepresenteerd in deze studie (US EPA, 2010).

Een statistisch relevante toename in afwijkingen van de kop van zaadcellen werd gerapporteerd na eenmalige intraperitoneale

blootstelling aan 2-butenal in muizen (IARC, 2021). Ook in twee andere studies, een via eenmalige intraperitoneale blootstelling en een ander via toepassing via drinkwater voor 50 dagen, werd schade aan de chromosomen in alle stadia van de spermatogenese gevonden en afwijkingen in de meiose en gemodificeerde morfologie van zaadcellen gerapporteerd (MAK, 2007). Hoewel de studies methodologische gebreken vertonen, tonen deze wel aan dat de stof de kiemcellen zou kunnen bereiken (MAK, 2007; WHO, 2008).

In de bovengenoemde 1-generatiestudie in ratten zijn geen nadelige effecten op de ontwikkeling waargenomen (US EPA, 2010).

#### 4.2.6 *Carcinogeniteit*

IARC (2021) stelt dat de stof mogelijk kankerverwekkend is voor mensen (Groep 2B). Dit doen zij op basis van sterk mechanistisch bewijs, beperkt bewijs in proefdieren en inadequaat bewijs bij de mens. Zoals hierboven beschreven is 2-butenal een aldehyde welke DNA-adducten, DNA crosslinks en DNA-eiwit crosslinks kan veroorzaken, is het genotoxisch, induceert het oxidatieve stress en veroorzaakt het daarnaast chronische inflammatie.

De studies in proefdieren betreffen een drinkwaterstudie in ratten (Chung et al., 1986; zie hieronder), alsook twee inhalatiestudies (één in ratten, één in muizen) van het Japanse Bioassay Research Centre uit 2001. Opvallend is dat, ook al dateren de Japanse studies uit 2001, ze pas voor het eerst genoemd en beschreven staan in IARC (2021). Ze zitten niet in het REACH registratiedossier.

In de Japanse (GLP) studies werden groepen van 50 mannelijke en 50 vrouwelijke F344 ratten en B6D2F1 muizen (leeftijd: 6 weken) via inhalatie ('whole body'<sup>4</sup>) blootgesteld aan 0, 3, 6 of 12 ppm (0, 8,8, 17,5 en 35,04 mg/m<sup>3</sup>) 2-butenal (zuiverheid >99,9%; CAS Nr., 123-73-9 (*trans* isomeer)), 6 uur per dag, 5 dagen per week, gedurende 104 weken (IARC 2021). In ratten was geen effect op de overleving te zien. Ten opzicht van de controles was de lichaamsgewichttoename iets lager (niet significant) in de hoogst blootgestelde dieren. In de dieren (mannelijkes en vrouwtjes) werd geen significante toename van het aantal tumoren waargenomen. De incidentie van neusholte adenomen in mannetjes was wel iets toegenomen (0/50, 1/50, 1/50 en 2/50 bij respectievelijk 0, 3, 6 en 12 ppm). IARC (2021) constateerde een schijnbare concentratie-response, ook al was de toename statistisch niet-significant. Ook was de incidentie groter dan de incidentie in de historisch controles (1/1199, 0,08%). Eén vrouwelijk dier in de 12 ppm groep had ook een neusholte adenoom (tegen een historische controle incidentie van 0/1097, 0%) en daarnaast was er ook één mannelijk dier in de 12 ppm groep met een rhabdomyosarcoom in de neusholte (historische controle incidentie 0/1199, 0%). IARC (2021) concludeert dat de zeldzame neusholte adenomen in mannetjes gerelateerd zijn aan de blootstelling en dat dat mogelijk ook het geval is voor de zeldzame

---

<sup>4</sup> manier van blootstellen van het proefdier in geval van inhalatie waarbij het hele lichaam in contact komt met de lucht waarin een chemische stof aanwezig is

rhabdomyosarcom in mannetjes en neusholte adenoom in vrouwtjes. Naast een verhoogde tumorincidentie in de neusholte, werd daarin ook een significante toename in incidentie en/of ernst van verschillende niet-neoplastische laesies gezien, waaronder ontsteking, hyperplasieën, metaplasieën en atrofie, soms al vanaf 3 ppm. Volgens IARC (2021) duiden de hyperplasieën op pre-neoplastische laesies. In muizen werden geen effecten op de overleving gezien en geen significante toenames in tumoren. Wel was net zoals in de ratten studie een afname in lichaamsgewichttoename (hier significant) te zien bij de hoogste concentratie. Ook in muizen was vanaf 6 ppm de incidentie en/of ernst van verschillende niet-neoplastische laesies in de neusholte significant toegenomen ten opzichte van de controledieren (IARC, 2021).

In de studie van Chung et al. uit 1986 werden mannelijke F344 ratten gedurende 113 weken via het drinkwater blootgesteld aan 0, 0,6 of 6 mM 2-butenal (zuiverheid > 99% *trans*-2-butenal) (overeenkomend met 0, 42 of 421 mg/L). Bij deze studie werd alleen de histopathologie van de lever onderzocht. De blootstelling resulteerde in een toename van hepatocellulaire adenomen en van hepatocellulaire adenomen en carcinomen gecombineerd bij de laagste dosering (9/27), maar niet bij de hoogst geteste dosering (1/23). In beide groepen was ook het aantal veranderde foci in de lever (een pre-neoplastische bevinding) significant toegenomen. Volgens IARC (2021) zou de iets verhoogde mortaliteit, het lagere lichaamsgewicht, evenals de gemiddelde tot ernstige levertoxiciteit (fatty change, focale levernecrose, fibrose, cholestase en infiltratie van mononucleaire cellen) bij de hoogste dosering een verklaring kunnen zijn voor het ontbreken van een dosis-respons relatie. Andere beperkingen van deze studie zijn het lage aantal geteste dieren (23-27), en het feit dat alleen mannetjes zijn onderzocht (IARC, 2021).

De intraperitoneale blootstellingsstudies in proefdieren worden hier niet verder besproken vanwege de beperkte relevantie voor het afleiden van de i-MTR-lucht.

De studies beschreven door het IARC (2021) over carcinogeniteit in mensen zijn van slechte kwaliteit wat betreft de studieopzet of de kwaliteit van de geregenereerde data. Conclusies over carcinogeniteit in mensen is daarom niet te bepalen op basis van de beschikbare studies vanwege de beperkte kwaliteit.

### **4.3 Evaluatie**

Het RIVM heeft eerder een i-MTR<sub>lucht</sub> afgeleid voor 2-butenal (2004) met een methode die nu niet meer gehanteerd wordt. Er zijn geen luchtnormen voor de stof afgeleid door andere erkende instanties. De beschikbare dataset voor 2-butenal omvat een aantal inhalatoire studies, en ook een aantal orale. De stof was niet reproductie-toxisch in een 1-generatiestudie. 2-Butenal is wel genotoxisch (en heeft daarvoor ook een geharmoniseerde classificatie), en de beschikbare informatie wijst verder op carcinogeniteit van de stof.



Na inhalatie betreffen het zeldzame tumoren in de neusholte van ratten, maar niet van muizen. De toename van deze tumoren is weliswaar niet significant en wordt maar gezien in één species, maar er is daarnaast wel ondersteunend bewijs vanuit een toename in niet-neoplastische laesies in de neusholte van zowel ratten als muizen, waaronder hyperplasieën die als pre-neoplastisch beschouwd kunnen worden. Opvallend is dat ook in een orale 13-weken studie ontsteking in de neusholte werd gezien bij ratten (niet bij muizen). Na orale toediening werd een toename aan levertumoren gezien in ratten, maar de betreffende studie kent een aantal beperkingen. Genotoxiciteit als onderliggend mechanisme voor de gevonden carcinogeniteit kan niet worden uitgesloten en wordt zelfs gesuggereerd als mechanisme door het IARC (2021).

Op basis van bovenstaande wordt 2-butenal vooralsnog beschouwd als een genotoxisch carcinogeen waarvoor een kankerrisicobenadering op basis van lineaire extrapolatie het meest aangewezen is. Voor deze kankerrisicobenadering wordt de laagste tumorigene dosis voor neusholte-adenomen in mannelijke ratten ( $35 \text{ mg/m}^3$ ) middels lineaire extrapolatie omgerekend naar een  $i\text{-HL}_{\text{kanker, inhal}}$ . Deze is  $8,3 \text{ } \mu\text{g/m}^3$  op basis van een acceptabel risico van  $1 \times 10^{-4}$  bij levenslange blootstelling (= acceptabele risiconiveau voor  $\text{MTR}_{\text{lucht}}$ ; zie bijlage 3 voor berekening).

Zoals eerder gesteld is de incidentie van deze tumoren niet significant en zijn de tumoren zeer zeldzaam. De resultaten worden niet gereproduceerd in muizen. Ook is deze studie uit 2001 alleen meegenomen in de beoordeling van het IARC 2021 en ontbreekt deze studie in de beoordelingen van MAK 2007+2018, WHO 2008, US EPA 2010, SCOEL 2013 en NICNAS 2016. Het afleiden van een  $i\text{-HL}_{\text{kanker, inhal}}$  op basis van deze data brengt onzekerheid met zich mee. Het toepassen van route-to-route extrapolatie op basis van orale data wordt op basis van de beschikbare data voor 2-butenal als niet-adequaat beschouwd.

Volgens de werkwijze (schema 1) dient de uitkomst van de kankerrisicobenadering vergeleken te worden met de uitkomst van een drempelberekening voor een kritisch effect op basis van een LOAEC (delen door assessmentfactoren). Deze berekening op basis van de LOAEC van 3 ppm ( $8,8 \text{ mg/m}^3$ ) uit de 2-jaar rat inhalatie-studie in ratten komt met een totale AF van 75 (interspecies 2,5, intraspecies 10, LOAEC-NOAEC extrapolatie 3) uit  $0,117 \text{ mg/m}^3$ . Deze waarde is hoger dan de uitkomst van de lineaire extrapolatie. De laagste waarde van  $8,3 \text{ } \mu\text{g/m}^3$  wordt gekozen als  $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ . Deze  $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$  is van toepassing op de geteste *trans* isomeer van 2-butenal. Gezien dat de isomeren mix bestaat uit >95% *trans* isomeer, is aangenomen dat deze ook hierop van toepassing is. De afgeleide  $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$  is ook lager dan de geurdrempel.

## 5 Conclusies

In onderstaande tabel wordt per stof het afgeleide  $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$  weergegeven.

Stof (Cas nr.)	i-MTR <sub>lucht</sub>
2-butenal(isomeren mix) (4170-30-3)	8,3 µg/m <sup>3</sup>
2-butenal (trans) (123-73-9)	8,3 µg/m <sup>3</sup>

## 6 Status van dit advies/disclaimer

Dit advies is opgesteld naar aanleiding van een vraag in de context van een vergunningverlening. Het advies is getoetst volgens de interne RIVM-kwaliteitsprocedures en getoetst door de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht (WK normstelling water en lucht). Het genoemde MTR is een advieswaarde. Het ministerie heeft het indicatieve MTR vastgesteld.

## 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 (niet gedateerd) Summary of Classification and Labelling. <https://echa.europa.eu/nl/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/119054> (geraadpleegd op 27-11-2023).

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. Beschikbaar via [https://echa.europa.eu/documents/10162/17224/information\\_requirements\\_r8\\_en.pdf/e153243a-03f0-44c5-8808-88af66223258?t=1353935239897](https://echa.europa.eu/documents/10162/17224/information_requirements_r8_en.pdf/e153243a-03f0-44c5-8808-88af66223258?t=1353935239897).

ECHA (2020). Registratiedossier crotonaldehyde. First published 17 March 2011, last modified 08 January 2020. Beschikbaar via: <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/2037> (geraadpleegd op 27-11-2023)

Gezondheidsraad (2012). Leidraad berekening risicogetallen voor carcinogene stoffen. Den Haag, Gezondheidsraad. Publicatienr. 2012/16.

Hansler RJ, van Herwijnen R, Posthumus R (2008) Indicatieve milieukwaliteitsnormen voor prioritaire stoffen 2004... Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 601782012/2008 <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/601782012.pdf>

IARC (1995). Monographs on the Identification of Carinogenic Risks to Humans Volume 63 Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial compounds. ISBN 92 832 1263 0

IARC (2021). Monographs on the Identification of Carinogenic Hazards to Humans Volume 128 Acrolein, Crotonaldehyde, and Arecoline. <https://publications.iarc.fr/602>

Linders JBHJ (1990). Risicobeoordeling voor de mens bij blootstelling aan stoffen. Uitgangspunten en veronderstellingen. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport nr. 725201003.

MAK (2007). 2-Butenal (crotonaldehyd). In: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), ed. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung vom MAK-Werten. Weinheim, Wiley-VCH Verlag, 17 pp. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/3527600418.mb12373e0024>

MAK (2018). The MAK Collection for Occupational Health and Safety 2018, Vol 3, No 4. Crotonaldehyde/But-2-enal. DOI: 10.1002/3527600418.mb12373e6418

NICNAS (2016). National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme assessment using the Inventory Multi-tiered Assessment and Prioritisation (IMAP) framework. Crotonaldehyde: Human health tier II assessment. IMAP Group Assessment Report. 05 February 2016.

SCOEL (2013). Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 2-Butenal. SCOEL/SUM/180 March 2013.  
<https://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=10032&langId=en>

US EPA (1989). Crotonaldehyde. CASRN — 123-73-9. Integrated Risk Information System (IRIS). United States Environmental Protection Agency. [https://iris.epa.gov/static/pdfs/0464\\_summary.pdf](https://iris.epa.gov/static/pdfs/0464_summary.pdf)

US EPA (2010). Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for Crotonaldehyde. United States Environmental Protection Agency. EPA/690/R-10/007F Final 6-17-2010.

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).

WHO (2008). International Programme on Chemical Safety's concise international chemical assessment document 74 – 2-butenal. <https://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad74.pdf>

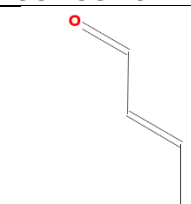
Voronin, V., I. Bel'gova, L. Voronkova et al. 1982. Korrektur der toxizitätsbefunde über crotonaldehyde (CA; Technische Vorschriften TU 6-09-3667-74). Gig. Truda Prof. Zabol. 26(8):53–54 (abstract).

## Bijlage 1. Afkortingen

AEGL	Acute Exposure Guideline Level
DNEL	Derived no effect level
ECHA	European Chemicals Agency
ERS	Extreem risicovolle stoffen
IARC	International Agency for Research on Cancer
IMAP	Inventory Multi-tiered Assessment and Prioritisation
IPCS	International Programme on Chemical Safety
MAK	Maximale Arbeitsplatz Konzentration
MTR	Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau
MVP	Stoffen waarvoor de minimalisatieverplichting geldt
NeR	Nederlandse emissierichtlijn lucht
NICNAS	National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme
NRC	National Research Council
OEL	Occupational Exposure Limit
REACH	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (Verordening EU 1907/2006)
ROS	Reactive Oxygen Species
SCOEL	Scientific Committee on Occupational Exposure Limits
US EPA	United States Environmental Protection Agency

## Bijlage 2. Rapportageformulier 2-butenal

### 1. IDENTITEIT EN STATUS

Stofnaam	crotonaldehyde
IUPAC-naam	but-2-enal
Synoniemen	2-butenal; 1-formylpropene; 2-butenal (9CI); 2-butenaldehyde; 3-methylacrolein Crotonal; crotonaldehyd; crotonaldehyde (7CI, 8CI); crotonic aldehyde
CAS-nummer	4170-30-3 (isomeren mix) 123-73-9 ( <i>trans</i> isomeer) 15798-64-8 ( <i>cis</i> isomeer)
Geharmoniseerde classificatie <sup>1</sup>	Acute Tox. 3: H301 Acute Tox. 3: H311 Skin Irrit. 2: H315 Eye Dam. 1: H318 Acute Tox. 2: H330 STOT SE 3: H335 Muta. 2: H341 STOT RE 2: H373
Zelfclassificatie in C&L inventaris <sup>1</sup>	Acute Tox. 3: H310 Skin Corr. 1A: H314 Carc. 2: H351
REACH / Zeer Zorgwekkende Stof	E-2-butenal ( <i>cis</i> -isomeer, CAS: 123-73-9) op de ZZS-lijst sinds 2-12-2013 en 2-butenal (CAS: 4170-30-3) op de ZZS-lijst sinds 24-11-2015. Deze stof wordt als ZZS aangemerkt omdat het onder de Nederlandse emissierichtlijn lucht (NeR) een MVP (stof waarvoor de minimalisatieverplichting geldt) of ERS (extreem risicovolle stof) was.
Molecuulformule	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O
SMILES	CC=CC=O
Structuurformule	

<sup>1</sup> classificatie voor gezondheidseffecten volgens ATP: CLP00.

<sup>2</sup> relevante classificatie voor gezondheidseffecten, anders dan de geharmoniseerde classificatie.

### 2. FYSISCH-CHEMISCHE EIGENSCHAPPEN

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	70,09		SCOEL, 2013; NRC, 2008
Oplosbaarheid in water [g/L]	150-181	g/L ipv mg/L bij 20 °C	WHO, 2008

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
	181	g/L ipv mg/L bij 20 °C	ECHA, 2020
	192	g/L ipv mg/L bij 5 °C	WHO, 2008
Dampspanning [Pa]	2500-4300	Bij 20 °C	SCOEL, 2013
	4000	Bij 25 °C	ECHA, 2020
	4000	Bij 20 °C	WHO, 2008
Henry-coëfficiënt [Pa m <sup>3</sup> /mol]	1,32	Bij 20 °C	ECHA, 2020
	1,983	Bij 25 °C	WHO, 2008
octanol/water partiticoëfficiënt [log Kow]	0,63		IARC, 2021; WHO, 2008
	0,6	Bij 25 °C	ECHA, 2020

### 3. Toxiciteit

#### 3.1 Humane toxiciteit: afleiding van i-HL<sub>Inhalatie</sub>

Schema 1: Afleiding van i-HL (overkoepelend schema)

Stap	Vraag/statement	Resultaat
1	Henry-coëfficiënt (bij 25°C) < 0,06 Pa m <sup>3</sup> /mol of is stof een zout?	Nee → i-HL <sub>Inhalatie</sub>
	<b>Evaluatie carcinogeniteit</b>	
2	Is de stof genotoxisch o.b.v. uitgevoerde genotoxiciteitsstudies?	Ja → 3
3	Beoordeel beschikbare carcinogeniteitsgegevens: Is carcinogeniteit gebleken?	Ja → 4
4	Is het orale en/of inhalatoire 10-4 resp. 10-6 levenslang risico te bepalen?	Ja → 9
	<b>Humane toxiciteit</b>	
5	Is er een bestaande RIVM TDI of TCA of daarmee vergelijkbare norm?	Nee → 6
6	Is bestaande TDI of TCA afgeleid door andere erkende instanties (WHO, US-EPA, ATSDR, CEPA)?	Nee → 7
7	Zijn er experimentele toxiciteitsdata voor de stof waaruit een i-HL mogelijk afleidbaar is?	Ja → 8

8	Levert afleiding volgens schema 2 een potentiële i-HL <sub>inhalatie</sub> op?	Ja → Afleiding volgens schema 2
9	Welke potentiële i-HL is het laagste, de bestaande TDI/TCA, zelf afgeleide potentiële i-HL of de 10 <sup>-4</sup> resp. 10 <sup>-6</sup> levenslang risico? Kies de laagste van beide kanten als i-HL	i-HL 10 <sup>-4</sup> levenslang risico

Schema 2 Afleiding i-HL uit toxiciteitsdata

Stap	Vraag/statement	Resultaat
1	Zijn er slechts acute toxiciteits-, irritatie, corrosiviteits- en/of sensibilisatiegegevens?	Nee → AF <sub>1</sub> = 2,5 (inhalatie); AF <sub>2</sub> = 10
2	Is een 'life-time'-toxiciteitsstudie aanwezig?	Ja → AF <sub>3</sub> = 1
3	Zijn biochemische en histopathologische parameters onderzocht?	Ja → AF <sub>4</sub> = 1
4	Zijn zowel fertiliteits- als pre-/postnatale ontwikkelingseffecten onderzocht?	Ja → AF <sub>5</sub> = 1
5	Is de stof mogelijk genotoxisch o.b.v. uitgevoerde genotoxiciteitsstudies?	Ja → AF <sub>6</sub> = 1
6a	Is afleiding van overall NOAEL of BMDL uit dierstudies mogelijk?	Nee → 6b
6b	Is afleiding van acceptabele overall LOAEL uit dierstudies mogelijk?	Ja → AF <sub>7</sub> = 3
7	Bepaal overall AF	AF <sub>totaal</sub> = 2,5 x 10 x 3
8	Is AF totaal ≤ 10000	Ja



### Bijlage 3. Berekening additioneel kankerrisico

Voor het berekenen van een i-MTR<sub>humanaan</sub> met behulp van de kankerrisico-benadering (KRB), wordt de dosis of concentratie berekend die hoort bij een extra risico van 1 op de 10<sup>4</sup> per leven voor lucht.

Er zijn voor 2-butanal geen bestaande risicokarakteriseringen gepubliceerd en daarom wordt het i-HL<sub>kanker, inhal</sub> afgeleid volgens lineaire interpolatie volgens de vergelijking gebaseerd op de methode van Linders (1990), Gezondheidsraad (2012) en ECHA (2012).

Voor de inhalatoire route geldt de volgende vergelijking:

$$C_h^x = \frac{I_{\text{human}}}{I_{\text{exp}}} \times \frac{t_{\text{exp}}}{t_{\text{life}}} \times \frac{t_{\text{exposure}}}{t_{\text{life}}} \times C_{\text{exp}} \quad (3)$$

$$C_{\text{exp}} = C_{\text{exp,animal}} \times \text{IF} \quad (4)$$

waarin:

- $C_h^x$  : concentratie waarbij het voor de mens geaccepteerde kankerrisico bereikt wordt;
- $I_{\text{human}}$  : geaccepteerd extra kankerrisico: lucht 10<sup>-4</sup> ;
- $I_{\text{exp}}$  : tumorincidentie bij laagste tumorigene dosering in het proefdierexperiment, of incidentie bij berekende BMCL;
- $t_{\text{exp}}$  : duur van het proefdierexperiment in dagen;
- $t_{\text{life}}$  : levensduur van proefdieren in dagen: rat = 1000; muis 750;
- $t_{\text{exposure}}$  : blootstellingsduur in het proefdierexperiment in dagen;
- $C_{\text{exp,animal}}$  : laagste tumorigene concentratie (of BMCL) in proefdierexperiment, gecorrigeerd naar blootstellingsregime voor algemene bevolking (24 uur/dag, 7 dagen/week);
- IF : inhaleerbare fractie. Standaard wordt aangenomen dat de totale fractie van de stof beschikbaar is voor opname. Default is 1.

De factor  $t_{\text{exp}}/t_{\text{life}}$  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  $t_{\text{exposure}}/t_{\text{life}}$  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.

Op basis van de studie die eerder is beschreven in sectie 4.2.6 in F344 ratten levert dit de volgende resultaten op voor 2-butanal:

- $I_{\text{exp}}$  : 2/50 vs 0/50 (controle; neusholte adenoom in mannetjes rat) = 0,04
- $t_{\text{exp}}$  : 728 dagen (104 weken);
- $t_{\text{exposure}}$  : 728 dagen (104 weken);
- $C_{\text{exp,animal}}$  : 6,26 mg/m<sup>3</sup> (i.e. 35,04 mg/m<sup>3</sup> × 6/24 × 5/7)

$$C_h^x = \frac{10^{-4}}{0,04} \times \frac{728}{1000} \times \frac{728}{1000} \times (6,26) = 8,3 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$$

Met behulp van de kankerrisico-benadering wordt voor 2-butenal een laagste i-HL<sub>kanker, inhal</sub> van 8,3 µg/m<sup>3</sup> berekend.