



Advies 16242A01 – Indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor hexachloorcyclohexaan (alfa-, beta-, gamma-, delta-isomeer)

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

Projectnummer RIVM	M/270100/24/BA
Dossiercode	16242
Rapportnummer	2024-1095
Stof	Hexachloorcyclohexaan (alfa-, beta-, gamma-, delta-isomeer)
Datum aanvraag	12-07-2024
Datum rapportage	A00: 29-11-2024 A01: 20-01-2025
Auteur(s)	Tim Verbruggen
Toetser(s), datum	Gerlienke Schuur en Marja Pronk 11-11-2024
Goedkeuring, datum	Martine Bakker 18-11-2024
Versie en status advies	A01 - Dit advies vervangt versie A00 van 29-11-2024. Deze versie bevat enkele tekstuele aanpassingen en inhoudelijke verduidelijkingen naar aanleiding van bespreking in de <i>Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht</i> , de conclusie is niet veranderd. Het ministerie heeft de afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde vastgesteld.

Inhoud

1	Inleiding.....	3
1.1	Vraagstelling	3
1.2	Werkwijze	3
2	Informatie over de stof.....	3
2.1	Kenmerken van de stof	3
2.2	Toepassing van de stof.....	8
3	Toxicologische informatie.....	8
3.1	Beoordelingen door het RIVM en andere instanties	8
3.2	Relevante toxicologische informatie	17
3.3	Evaluatie.....	25
4	Afleiding indicatieve drinkwaterrichtwaarde	30
5	Conclusies	30
6	Status van dit advies/disclaimer	31
	Referenties	32
	Bijlage 1. Afkortingen	35
	Bijlage 2. Rapportageformulier α -, β -, γ -HCH	36

1 Inleiding

1.1 Vraagstelling

RIVM heeft een indicatieve drinkwaterrichtwaarde afgeleid voor de volgende stoffen (Tabel 1).

Tabel 1. Stoffen opgenomen in dit rapport

Naam	Afkorting	CAS-nummer
α -Hexachloorcyclohexaan	α -HCH	319-84-6
β -Hexachloorcyclohexaan	β -HCH	319-85-7
γ -Hexachloorcyclohexaan (triviale naam: lindaan)	γ -HCH	58-89-9
δ -Hexachloorcyclohexaan	δ -HCH	319-86-8

Deze indicatieve drinkwaterrichtwaarde is afgeleid in opdracht van Rijkswaterstaat (RWS) vanwege toenemende hexachloorcyclohexaan (HCH) concentraties in het Twentekanaal.

De hier afgeleide drinkwaterrichtwaarde is een advieswaarde en heeft geen formele status. In Nederland is het ministerie van IenW verantwoordelijk voor het vaststellen van normen (zie ook Hoofdstuk 6).

1.2 Werkwijze

De indicatieve drinkwaterrichtwaarde is een gezondheidkundig onderbouwde veilige risicogrens voor een stof in drinkwater. De i-drinkwaterrichtwaarde is gebaseerd op de indicatieve humane limietwaarde voor orale inname (i-MTR_{oraal}). De afleiding van deze indicatieve limietwaarde en risicogrenzen is beschreven in respectievelijk deel 3 en deel 5 van de online handleiding voor het afleiden van indicatieve milieurisicogrenzen op de website Risico's van Stoffen¹. Voor uitleg van de methode en verdere details wordt verwezen naar deze handleiding.

2 Informatie over de stof

2.1 Kenmerken van de stof

In de tabellen 2 en 3 staan de kenmerken van de stoffen samengevat. De stofeigenschappen zijn overgenomen uit het toxicologisch review rapport van ATSDR (2024) en uit de Classificatie en Labelling (C&L) inventaris op de ECHA website (geraadpleegd op 23-07-2024). De informatie over fysisch-chemische eigenschappen en milieugedrag is aangevuld met informatie uit ATSDR (2024).

¹ <https://rvs.rivm.nl/onderwerpen/normen/milieu/handleiding-normafleiding>

Tabel 2. Identiteit en status

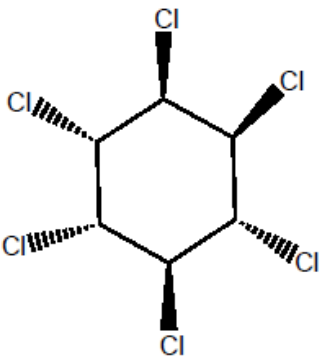
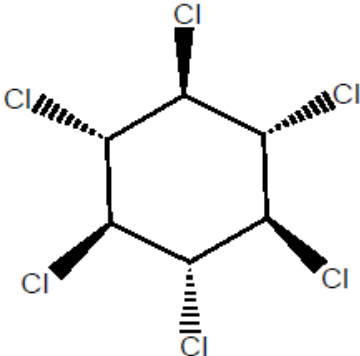
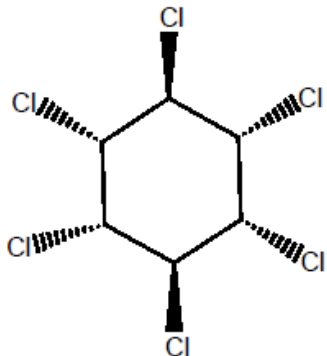
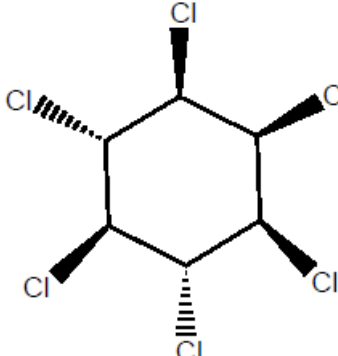
Stofnaam	α- Hexachloorcyclohexaan (α-HCH)	β- Hexachloorcyclohexaan (β-HCH)	γ- Hexachloorcyclohexaan (γ-HCH)	δ- Hexachloorcyclohexaan (δ-HCH)
Synoniemen	alpha-hexachlorocyclohexane, alpha-hexachloorcyclohexaan, alpha-HCH, (1α,2α,3β,4α,5β,6β)- 1,2,3,4,5,6- hexachlorocyclohexane, (1R,2R,3S,4S,5S,6S)- 1,2,3,4,5,6- hexachlorocyclohexane	beta-hexachlorocyclohexane, beta-hexachloorcyclohexaan, beta-HCH, (1α,2β,3α,4β,5α,6β)- 1,2,3,4,5,6- hexachlorocyclohexane, (1r,2r,3r,4r,5r,6r)- 1,2,3,4,5,6- hexachlorocyclohexane	gamma-hexachlorocyclohexane, gamma-hexachloorcyclohexaan, gamma-HCH, lindaan, (γ,)1,2,3,4,5,6- Hexachlorocyclohexane, (1R,2R,3S,4R,5r,6S)- 1,2,3,4,5,6- hexachlorocyclohexane	delta-hexachlorocyclohexane, (1α,2α,3α,4β,5α,6β)- 1,2,3,4,5,6- hexachlorocyclohexane, (1R,2R,3r,4S,5S,6s)- 1,2,3,4,5,6- hexachlorocyclohexane
CAS-nummer	319-84-6	319-85-7	58-89-9	319-86-8
Geharmoniseerde classificatie ²	-	-	Acute Tox. 3 (H301) Acute Tox. 4 (H312) Acute Tox. 4 (H332) Lact. (H362) STOT RE 2 (H373)	-

² Relevante classificatie voor gezondheidseffecten

Stofnaam	α- Hexachloorcyclohexaan (α-HCH)	β- Hexachloorcyclohexaan (β-HCH)	γ- Hexachloorcyclohexaan (γ-HCH)	δ- Hexachloorcyclohexaan (δ-HCH)
Zelfclassificatie in C&L inventaris ³	Acute Tox. 3 (H301) Acute Tox. 4 (H312) Carc. 2 (H351)	Acute Tox. 2 (H330) Acute Tox. 3 (H301) Acute Tox. 3 (H311) Acute Tox. 4 (H312) Carc. 2 (H351)	Acute Tox 1. (H310) Acute Tox. 3 (H311) Skin Irrit. 2 (H315) Skin Sens. 1 (H317) Eye Irrit. 2 (H319) STOT SE 3 (H335) Carc. 1A (H350)	Acute Tox. 3 (H301) Acute Tox. 4 (H302) Acute Tox. 4 (H312) Carc. 2 (H351)
REACH / (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof ⁴	ZZS wegens OSPAR en EU- POP verordening	ZZS wegens OSPAR en EU- POP verordening	ZZS wegens KRW, OSPAR en EU-POP verordening	ZZS wegens OSPAR
Molecuulformule	C ₆ H ₆ Cl ₆	C ₆ H ₆ Cl ₆	C ₆ H ₆ Cl ₆	C ₆ H ₆ Cl ₆
Smiles	Cl[C@H]1[C@H](Cl)[C@@H](Cl)[C@H](Cl)[C@H](Cl)[C@H]1Cl	Cl[C@H]1[C@H](Cl)[C@@H](Cl)[C@H](Cl)[C@@H](Cl)[C@H]1Cl	Cl[C@H]1[C@H](Cl)[C@@H](Cl)[C@@H](Cl)[C@H](Cl)[C@H]1Cl	Cl[C@H]1[C@H](Cl)[C@@H](Cl)[C@H](Cl)[C@H](Cl)[C@@H]1Cl

³ Relevante classificatie voor gezondheidseffecten, anders dan de geharmoniseerde classificatie.

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/>

Stofnaam	α -Hexachloorcyclohexaan (α -HCH)	β -Hexachloorcyclohexaan (β -HCH)	γ -Hexachloorcyclohexaan (γ -HCH)	δ -Hexachloorcyclohexaan (δ -HCH)
Structuurformule				

Tabel 3. Relevante fysisch-chemische eigenschappen en informatie over gedrag in het milieu. Gegevens zijn afkomstig uit ATSDR (2024).

Stofnaam/Afkorting	α -HCH	β -HCH	γ -HCH	δ -HCH
Molecuulgewicht [g/mol]	290,83	290,83	290,83	290,83
Oplosbaarheid in water [mg/L]	10^{-5} ; 69,5 bij 28 °C	5 bij 24 °C	17 bij 24 °C; 7,3 bij 25 °C	10^{-5}
Dampspanning [Pa]	$6,0 \times 10^{-3}$ Bij 25 °C	$4,8 \times 10^{-5}$ Bij 20 °C	$5,6 \times 10^{-3}$ bij 20 °C, $1,3 \times 10^{-3}$ bij 20 °C	$4,7 \times 10^{-3}$ Bij 25 °C
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	0,70	0,05	0,35	0,02

⁵ Temperatuur wordt niet gegeven in ATSDR (2024).

Stofnaam/Afkorting	α-HCH	β-HCH	γ-HCH	δ-HCH
octanol/water partitievoëfficiënt [log K _{ow}]	3,8	3,78	3,72	4,14
Geur	Fosgeen-achtige geur	Geen informatie	licht muffe geur	Geen informatie
Drempelwaarde geur in water	0,88 ppm voor een onbekende zuiverheid	0,32 µg/kg	12 mg/kg	Geen informatie
Referentie	ATSDR, 2024	ATSDR, 2024	ATSDR, 2024	ATSDR, 2024

2.2 Toepassing van de stof

Hexachloorcyclohexaan (HCH) is een mengsel van 8 isomeren, waarvan er 4 van commercieel belang zijn, α -HCH, β -HCH, γ -HCH en δ -HCH. Het technisch mengsel (CAS 608-73-1) bestaat uit 60–70% α -HCH, 5–12% β -HCH, 10–15% γ -HCH, 6–10% δ -HCH, en 3–4% ϵ -HCH. γ -HCH is het best bestudeerd en is een organochloor insecticide dat vanaf 1940 werd gebruikt. De andere isomeren werden als bijproduct gevormd bij de productie van γ -HCH. Vanaf 1970 werd het gebruik voor agrarische toepassing van γ -HCH ingeperkt door de schadelijkheid voor de gezondheid, en de persistente en bio-accumulatieve eigenschappen en in Europa gestopt vanaf 2000 (EC, 2000; EP, 2016). Ook het technisch mengsel is in het verleden gebruikt als insecticide. In de Verenigde Staten worden 1% γ -HCH producten op recept nog voorgeschreven en toegepast in de humane geneeskunde voor de behandeling van schurft en hoofdluizen. In het verleden werd γ -HCH in de VS ook als diergeneesmiddel gebruikt maar er zijn nu geen producten als dusdanig geregistreerd (ATSDR, 2024).

3 Toxicologische informatie

3.1 Beoordelingen door het RIVM en andere instanties

In tabel 4 staan de beschikbare gezondheidkundige grenswaarden van deze stof samengevat. Dit zijn evaluaties van erkende (inter)nationale instanties. Voor δ -HCH zijn geen beschikbare gezondheidkundige grenswaarden gerapporteerd door erkende (inter)nationale instanties.

Tabel 4. Beschikbare beoordelingen van de stof

Referentie beschikbare beoordeling	α -HCH	β -HCH	γ -HCH
ATSDR (2024)	Orale Minimal Risk Level (MRL): 1. 2 $\mu\text{g/kg}$ lg/dag (intermediate-duration) 2. 0,9 $\mu\text{g/kg}$ lg/dag (chronic-duration) Gebaseerd op: 1. Een orale NOAEL 2 mg/kg lg/dag voor levereffecten uit 28-dagen studie met ratten AF: 1000 10 (interspecies) $\times$ 10 (intraspecies) $\times$ 10 (data-lacunae) 2. Een orale NOAEL 0,9 mg/kg lg/dag voor levereffecten uit 107-weken studie met ratten AF: 1000 10 (interspecies) $\times$ 10 (intraspecies) $\times$ 10 (data-lacunae)	Orale MRL van 0,6 $\mu\text{g/kg}$ lg/dag (intermediate-duration) Gebaseerd op een orale LOAEL 0,18 mg/kg lg/dag voor levereffecten uit 13-weken studie met ratten AF: 300 10 (interspecies) $\times$ 10 (intraspecies) $\times$ 3 (LOAEL-NOAEL extrapolatie)	Orale MRL van 0,8 ng/kg lg/dag (intermediate-duration) Gebaseerd op een orale NOAEL 76 ng/kg lg/dag voor harteffecten in nakomelingen uit reproductietoxiciteitsstudie met ratten AF: 100 10 (interspecies) $\times$ 10 (intraspecies)

Referentie beschikbare beoordeling	α -HCH	β -HCH	γ -HCH
KRW (2005)			ADI van 1 $\mu\text{g/kg}$ lg/dag Gebaseerd op NOAEL van 0,47 mg/kg lg/dag voor leverhypertrofie in 2-jaarsstudie in ratten. AF: 500 10 (interspecies) $\times$ 10 (intraspecies) $\times$ 5 (beperkingen database)
WHO (2004)			Drinkwaterrichtwaarde van 2 $\mu\text{g/L}$ Gebaseerd op de ADI van 5 $\mu\text{g/kg}$ lg/dag van WHO (2002) en een allocatiefactor van 1%, lichaamsgewicht van 60 kg en drinkwaterconsumptie van 2L/dag
WHO (2002)			ADI van 0,005 mg/kg lg/dag Gebaseerd op NOAEL van 0,47 mg/kg lg/dag voor o.a. levertoxiciteit in een 2-jaars ratten studie AF: 100 10 (interspecies) $\times$ 10 (intraspecies)

Referentie beschikbare beoordeling	α -HCH	β -HCH	γ -HCH
RIVM/Baars et al. (2001)	TDI (toelaatbare dagelijkse inname) van 1 $\mu\text{g/kg lg/dag}$ overgenomen uit RIVM/Vermeire et al., 1991 en RIVM/Slooff et al., 1988. Gebaseerd op een orale NOAEL van 0,1 mg/kg lg/dag voor leukopenie (tekort aan witte bloedcellen) en levereffecten in een 90-dagen studie met ratten⁶ AF: 100 10 (interspecies) $\times$ 10 (intraspecies)	TDI van 0,02 $\mu\text{g/kg lg/dag}$ overgenomen uit RIVM/Vermeire et al., 1991 Gebaseerd op een orale NOAEL van 0,02 mg/kg lg/dag uit twee semi-chronische rattenstudies⁶ AF: 1000 10 (interspecies) $\times$ 10 (intraspecies) $\times$ 10⁷	TDI van 0,04 $\mu\text{g/kg/dag}$ Gebaseerd op een orale LOAEL van 12 $\mu\text{g/kg lg/dag}$ voor immunotoxische effecten in een 24-weeken studie met muizen AF: 300 10 (interspecies) $\times$ 10 (intraspecies) $\times$ 3 (LOAEL-NOAEL extrapolatie)

⁶ Details t.a.v. de onderliggende studie(s) zijn beperkt. Onduidelijk welke studie(s) dit betreft.

⁷ Aangenomen wordt dat de extra AF van 10 een AF voor beperkingen in de database betreft.

Referentie beschikbare beoordeling	α-HCH	β-HCH	γ-HCH
UBA (1993) (zoals geciteerd door RIVM/Baars et al. (2001))	“Orientierungswerte” voor orale lange termijn blootstelling van 0,1 µg/kg lg/dag⁵ Gebaseerd op een orale NOAEL van 0,1 mg/kg lg/dag voor lever- en niertoxiciteit in een sub-chronische studie met ratten. AF: 1000 (niet verder gespecificeerd)	“Orientierungswerte” voor orale lange termijn blootstelling van 0,02 µg/kg lg/dag⁵ Gebaseerd op een orale NOAEL van 0,02 mg/kg lg/dag voor lever- en niertoxiciteit in een sub-chronische studie met ratten. AF: 1000 (niet verder gespecificeerd)	“Orientierungswerte” voor orale lange termijn blootstelling van 0,33 µg/kg lg/dag⁵ Gebaseerd op een orale NOAEL van 0,33 mg/kg lg/dag voor lever- en niertoxiciteit in een sub-chronische studie met ratten. AF: 1000 (niet verder gespecificeerd)
US-EPA (1987 ⁸ , 1988 en 1992)			Meerdere ‘oral slope factors’ (oftewel unit risk) van 1,1, 7,39 en 1,3 per mg/kg lg/dag, respectievelijk. Alle drie gebaseerd op levertumoren in een 2-jaarsstudie met muizen

⁸ In OEHHA (1991) wordt gerefereerd naar een oral slope factor van 1.1 per mg/kg lg/dag van US-EPA (1987). De referentie die OEHHA geeft voor US-EPA (1987) betreft echter een document over Beryllium.

Referentie beschikbare beoordeling	α-HCH	β-HCH	γ-HCH
US-EPA (1987a,b,c)	'Oral slope factor' (oftewel unit risk) van 6,3 per mg/kg lg/dag Gebaseerd op lever carcinomen in muizen in een 24 weken studie.	'Oral slope factor' (oftewel unit risk) van 1,8 per mg/kg lg/dag Gebaseerd op leverknobbeltjes en lever carcinomen in muizen in een 2-jaarsstudie.	Oral reference dose (RfD) van 0,3 µg/kg lg/dag Gebaseerd op een orale NOAEL van 0,33 mg/kg lg/dag voor lever- en niertoxiciteit in een 12-weken studie met ratten. AF: 1000 10 (interspecies) × 10 (intraspecies) × 10 (blootstellingsduur)

3.1.1 *ATSDR, 2024*

In 2024 heeft ATSDR een orale intermediate-duration (15-364 dagen) en/of een chronic-duration MRL (≥ 365 dagen) afgeleid voor α -HCH, β -HCH en γ -HCH. Voor δ -HCH kon er geen orale intermediate-, of chronic-duration MRL afgeleid worden vanwege gebrek aan data.

α -HCH

Een orale intermediate-duration MRL van 2 $\mu\text{g/kg}$ lg/dag is afgeleid op basis van een 28-dagen studie met ratten. Het uitgangspunt (point of departure, PoD) was een NOAEL van 2 mg/kg lg/dag voor effecten op de lever (verhoogd gewicht en histopathologische veranderingen) (zie 3.2.1.1). Daarop werd een totale AF van 1000 toegepast (10 voor interspecies verschillen, 10 voor intraspecies verschillen en 10 voor een incomplete dataset (gebrek aan ontwikkelings- en immunotoxiciteitsdata en limitaties in de beschikbare neurotoxiciteitsdata).

Een orale chronic-duration MRL van 0,9 $\mu\text{g/kg}$ lg/dag is afgeleid op basis van een 107-weeken studie met ratten. De PoD was een NOAEL van 0,9 mg/kg lg/dag voor effecten op de lever (verhoogd gewicht en histopathologische veranderingen) (zie 3.2.1.1). Daarop werd een totale AF van 1000 toegepast (10 voor interspecies verschillen, 10 voor intraspecies verschillen en 10 voor een incomplete dataset (gebrek aan immunotoxiciteitsdata en limitaties in data m.b.t. mogelijke neurotoxiciteit).

β -HCH

Een intermediate-duration MRL van 0,6 $\mu\text{g/kg}$ lg/dag is afgeleid op basis van een 13-weeken studie met ratten. De PoD was een LOAEL van 0,18 mg/kg lg/dag voor effecten op de lever (hyalinisatie van centrilobulaire cellen) (zie 3.2.2.1). Daarop werd een totale AF van 300 toegepast (10 voor interspecies verschillen, 10 voor intraspecies verschillen en 3 voor LOAEL-NOAEL extrapolatie).

Er kon geen chronic-duration MRL worden afgeleid wegens ontoereikende data.

γ -HCH

Een intermediate-duration MRL van 0,8 ng/kg lg/dag is afgeleid op basis van een reproductiestudie met ratten. De PoD was een NOAEL van 76 ng/kg lg/dag voor effecten op het hart in nakomelingen (morfologische afwijkingen van het hart en histopathologische veranderingen) (zie 3.2.3.3). Daarop werd een totale AF van 100 toegepast (10 voor interspecies verschillen en 10 voor intraspecies verschillen), resulterend in een intermediate-duration MRL van 0,8 ng/kg lg/dag.

Er kon geen chronic-duration MRL worden afgeleid wegens ontoereikende data.

3.1.2 *KRW 2005*

Binnen de Europese Kaderrichtlijn water is voor γ -HCH een ADI afgeleid van 1 $\mu\text{g/kg}$ lg/dag. Het uitgangspunt was een NOAEL van 0,47 mg/kg

lg/dag voor leverhypertrofie in een 2-jaars rattenstudie⁹. Daarop werd een totale AF van 500 toegepast (10 voor interspecies verschillen, 10 voor intraspecies verschillen, 5 voor beperkingen in de database).

3.1.3 WHO 2002/2004

In 2002 heeft WHO (JMPR) voor γ -HCH een ADI afgeleid van 0,005 mg/kg lg/dag op basis van een 2-jaarsstudie met ratten (WHO, 2002). Het uitgangspunt was een NOAEL van 0,47 mg/kg lg/dag voor verhoogde incidentie van peri-acinaire hepatocellulaire hypertrofie, verhoogde orgaangewichten van lever en milt, en verhoogde sterfte (zie 3.2.3.1). Daarop werd een totale AF van 100 toegepast (10 voor interspecies verschillen, 10 voor intraspecies verschillen).

Deze ADI is door WHO (2004) gebruikt bij haar afleiding van de drinkwaterrichtwaarde van (afgerond) 2 $\mu\text{g/L}$ ($= 5 \times 1\% \times 60 \text{ kg/2L}$). Hierbij werd een allocatiefactor van 1% toegepast. Hoewel de blootstelling aan γ -HCH uit voedsel in die tijd afnam, werd gesteld dat blootstelling toch substantieel kan zijn door de toepassing van γ -HCH in de humane geneeskunde en als houtverduurzamingsmiddel.

3.1.4 RIVM/Baars et al. (2001)

In 2001 heeft het RIVM een TDI afgeleid voor γ -HCH. Voor α -HCH en β -HCH zijn na herevaluatie de eerder afgeleide TDI's (RIVM/Vermeire et al., 1991 en/of RIVM/Sloof et al., 1988) onveranderd gelaten. Voor δ -HCH kon er geen TDI afgeleid worden wegens onvoldoende data.

α -HCH

Een TDI van 1 $\mu\text{g/kg lg/dag}$ is afgeleid op basis van een 90-dagen studie met ratten. Het uitgangspunt was een NOAEL van 0,1 mg/kg lg/dag voor leukopenie en levereffecten. Daarop werd een totale AF van 100 toegepast (10 voor interspecies verschillen, 10 voor intraspecies verschillen).

β -HCH

Een TDI van 0,02 $\mu\text{g/kg lg/dag}$ is afgeleid op basis van twee semi-chronische rattenstudies. Het uitgangspunt hieruit was een NOAEL van 0,02 mg/kg lg/dag (niet vermeld voor welk(e) effect(en)). Daarop werd een totale AF van 1000 toegepast (10 voor interspecies verschillen, 10 voor intraspecies verschillen, aangenomen wordt dat de extra AF van 10 een AF voor beperkingen in de database betreft).

γ -HCH

Een TDI van 0,04 $\mu\text{g/kg/dag}$ is afgeleid op basis van een 24-weeken studie met muizen. Het uitgangspunt was een LOAEL van 12 $\mu\text{g/kg lg/dag}$ voor immunotoxische effecten. Daarop werd een totale AF van 300 toegepast (10 voor interspecies verschillen, 10 voor intraspecies verschillen en 3 voor LOAEL-NOAEL extrapolatie).

⁹ Betreft een gecombineerde toxicologie- en carcinogeniteitsstudie waarin de toxiciteitsstudie 1 jaar duurde en de carcinogeniteitsstudie 2 jaar.

3.1.5

UBA, 1993 (zoals geciteerd door RIVM/Baars et al. (2001))

In 1993 hebben Hassauer et al. (1993) het Umweltbundesamt (UBA) geadviseerd voor een "Orientierungswerte" voor orale lange termijn blootstelling voor α -HCH, β -HCH en γ -HCH. Voor δ -HCH is geen waarde afgeleid.

α -HCH

Een "Orientierungswerte" voor orale lange termijn blootstelling van 0,1 $\mu\text{g/kg lg/dag}$ is afgeleid op basis van een sub-chronische studie met ratten. Het uitgangspunt was een NOAEL van 0,1 mg/kg lg/dag voor lever- en niertoxiciteit. Daarop werd een totale AF van 1000 toegepast (de AF's zijn niet verder gespecificeerd).

β -HCH

Een "Orientierungswerte" voor orale lange termijn blootstelling van 0,02 $\mu\text{g/kg lg/dag}$ is afgeleid op basis van een sub-chronische studie met ratten. Het uitgangspunt was een NOAEL van 0,02 mg/kg lg/dag voor lever- en niertoxiciteit. Daarop werd een totale AF van 1000 toegepast (de AF's zijn niet verder gespecificeerd).

γ -HCH

Een "Orientierungswerte" voor orale lange termijn blootstelling van 0,33 $\mu\text{g/kg lg/dag}$ is afgeleid op basis van een sub-chronische studie met ratten. Het uitgangspunt was een NOAEL van 0,33 mg/kg lg/dag voor lever- en niertoxiciteit (zie 3.2.3.1). Daarop werd een totale AF van 1000 toegepast (de AF's zijn niet verder gespecificeerd).

3.1.6

US-EPA, 1987, 1988 en 1992

In 1987, 1988 en 1992 heeft de US-EPA een orale slope factor afgeleid voor γ -HCH van respectievelijk 1,1, 7,39 en 1,3 per mg/kg lg/dag, op basis van dezelfde 2-jaarsstudie met muizen. Het uitgangspunt daarin waren levertumoren in mannelijke CF1 muizen met incidenties van 11/45 en 27/28 bij respectievelijk 0 en 400 ppm (52 mg/kg lg/dag). Het is niet duidelijk hoe de slope factors zijn afgeleid en welke nu gehanteerd wordt door de US-EPA.

3.1.7

US-EPA, 1987abc

In 1987 heeft de US-EPA een orale slope factor voor carcinogeniteit bepaald voor α -HCH en β -HCH en een RfD afgeleid voor γ -HCH. Voor δ -HCH is geen waarde (orale slope factor of RfD) afgeleid.

α -HCH

Een orale slope factor van 6,3 per mg/kg lg/dag werd afgeleid op basis van een 24-weeken studie in muizen waarin een verhoogde incidentie op levertumoren geobserveerd werd (incidenties voor levertumoren: 0/20, 0/20, 30/38 (waarvan 10/38 carcinomen) en 20/20 (waarvan 17/20 carcinomen) bij respectievelijk 0, 13, 37,5 en 65,0 mg/kg lg/dag). Er werd een correctie voor korte duur van het experiment toegepast (24 weken vs. 104 weken). Op basis hiervan werd vervolgens een 'human equivalent dose' (HED) berekend door te verdisconteren voor respectievelijk het verschil in lichaamsgewicht van een rat (0,03 kg) vs.

mens (70 kg) en het verschil in duur van het experiment en levensduur van het dier (24 weken vs. 104 weken).

β-HCH

Een orale slope factor van 1,8 per mg/kg lg/dag werd afgeleid op basis van een 110-weeken studie met muizen. Het uitgangspunt waren levertumoren in mannelijke CF1 muizen met incidenties van 11/45 en 22/24 bij respectievelijk 0 en 35 mg/kg lg/dag. De afleiding van de slope factor is niet gespecificeerd.

γ-HCH

Een RfD van 0,3 µg/kg lg/dag is afgeleid op basis van een 12-weeken studie met ratten. Het uitgangspunt was een NOAEL van 0,33 mg/kg lg/dag voor lever- en niertoxiciteit (zie 3.2.3.1). Daarop werd een totale AF van 1000 toegepast (10 voor interspecies verschillen, 10 voor intraspecies verschillen en 10 voor extrapolatie naar chronische blootstelling), resulterend in een RfD van 0,3 µg/kg lg/dag. Een kwantitatieve beoordeling van de carcinogeniteit is niet beschikbaar voor γ-HCH in US-EPA (1987c).

3.2 Relevante toxicologische informatie

De onderstaande relevante toxicologische informatie is primair overgenomen uit het ATSDR (2024) rapport, aangevuld met informatie over carcinogeniteit uit IARC (2018). De beschikbare data voor de δ-isomeer is zeer beperkt, terwijl de γ-isomeer veelvuldig onderzocht is. Alhoewel ATSDR (2024) ook epidemiologische en case studies rapporteert, worden hieronder alleen de dierstudies beschreven omdat ATSDR de humane studies niet toereikend acht om MRL's op af te leiden. Het RIVM heeft de gerapporteerde humane studies niet beoordeeld.

IARC (1987) heeft HCH als groep ingedeeld in groep 2B ('possibly carcinogenic to humans'). IARC heeft in 2018 alleen γ-HCH opnieuw beoordeeld, resulterend in een indeling in groep 1 ('carcinogenic to humans') vanwege het veroorzaken van non-Hodgkin lymfoma (IARC, 2018).

NTP (2021) ziet technisch HCH, γ-HCH en de andere HCH-isomeren als 'reasonably anticipated to be human carcinogens'.

US-EPA (1987a,b,d) heeft α-HCH ingedeeld in groep B2 ('probable human carcinogen'), β-HCH in groep C ('possible human carcinogen') en δ-HCH als groep D ('not classifiable as to human carcinogenicity'). US-EPA (1988) heeft γ-HCH ingedeeld in groep B2/C ('probable to possible human carcinogen').

3.2.1

α-HCH

3.2.1.1

Toxiciteit na herhaalde blootstelling

In de beschikbare semi-chronische en chronische studies met α-HCH in ratten, muizen en hamsters zijn de onderzochte eindpunten voornamelijk gericht op lichaamsgewicht, effecten op lever en nieren en neurologische effecten, alsook tumor-inductie (zie 3.2.1.2). In deze studies komen effecten op de lever voor bij lagere doseringen dan

effecten op lichaamsgewicht en nieren. ATSDR (2024) ziet de studies van Sumida et al. (2007) en Fitzhugh et al. (1950) als meest kritisch voor respectievelijk de 'intermediate duration' en de 'chronic duration'. Deze studies zijn hieronder samengevat, op basis van informatie in ATSDR (2024).

In een subacute studie werden mannelijke F344 ratten (n=4/groep) via maagsonde blootgesteld aan 0, 2 of 20 mg/kg lg/dag α -HCH gedurende 28 dagen (Sumida et al., 2007). Dit resulteerde in een verhoging van het relatieve levergewicht van 6% bij 2 mg/kg lg/dag en 25% bij 20 mg/kg lg/dag. Een 19% afname in ALP (alkaline fosfatase) was waargenomen in de 20 mg/kg lg/dag groep. Hepatocellulaire hypertrofie werd geobserveerd bij 4/4 ratten bij 20 mg/kg lg/dag, terwijl dit 0/4 was bij zowel de 2 mg/kg lg/dag als de controle groep. Een NOAEL van 2 mg/kg lg/dag werd afgeleid op basis van verhoogd levergewicht en histologische veranderingen.

In een chronische studie werden Wistar ratten (n=10/geslacht/groep) blootgesteld aan 0, 10, 50, 100 of 800 ppm α -HCH via het voer gedurende maximaal 107 weken (Fitzhugh et al., 1950 in ATSDR). De geschatte doseringen waren 0, 0,7, 4, 7 of 60 mg/kg lg/dag voor mannetjes en 0, 0,9, 4, 9 of 70 mg/kg lg/dag voor vrouwtjes. Overleving was significant verlaagd in de hoge dosisgroep naar gemiddeld 35,9 weken (versus gemiddeld 58,3 weken in de controle groep). Nierschade werd alleen gezien bij de hoogste dosisgroep, terwijl effecten op de lever (significante verhoging in relatieve levergewicht en lichte tot matige histologische veranderingen) al geobserveerd werden vanaf 50 ppm. Op basis hiervan werd een NOAEL van 10 ppm (0,7-0,9 mg/kg lg/dag) afgeleid.

3.2.1.2 *Genotoxiciteit en carcinogeniteit*

Voor in vitro en in vivo genotoxiciteitsstudies met α -HCH zijn zowel negatieve als (zwak) positieve resultaten gerapporteerd. In een in vitro micronucleus test met humane perifere lymfocyten was geen verhoogd aantal micronucleï te zien bij de hoogste concentratie. In een in vitro studie naar DNA-fragmentatie was fragmentatie wel te zien in humane en rat hepatocyten, maar niet in muis hepatocyten. Hierbij werd bij alle drie de species geen DNA reparatie geïnduceerd. Tot slot is in een vitro studie met metabole activatie een zwak positief resultaat gevonden waarbij α -HCH in vitro kan binden aan kalf thymus DNA.

α -HCH veroorzaakt levertumoren (neoplastische knobbeltjes, hepatomen, en/of hepatocellulaire carcinomen) na orale toediening. Dit werd gezien in studies in verschillende muizenstammen die blootgesteld waren aan α -HCH doses tussen de 13 en 95 mg/kg lg/dag gedurende 16-36 weken. Resultaten van een studie met Wistar ratten lieten geen aanwijzingen zien voor lever carcinogeniteit na blootstelling aan 45 mg/kg lg/dag gedurende 24 weken, terwijl in een andere studie wel levertumoren zichtbaar waren na blootstelling aan ≥ 70 mg/kg lg/dag gedurende 48-72 weken.

Studies waarin de mogelijk tumor-bevorderende effecten van α -HCH onderzocht werden lieten wisselende resultaten zien. Een studie met

ratten met een blootstelling van 35 mg/kg lg/dag gedurende 65 weken resulteerde in de remming van de inductie van levertumoren veroorzaakt door aflatoxine B1. Een andere studie waarin ratten behandeld werden met de tumor-initiërende stof N-nitrosomorfoline liet zien dat blootstelling gedurende 49 weken via voer aan 20 mg/kg α -HCH resulteerde in een hogere volume fractie van positieve foci. Deze foci waren grotendeels het gevolg van verminderde apoptose.

De door US-EPA (1987a) bepaalde slope factor van 6,3 per mg/kg lg/dag voor α -HCH is gebaseerd op een carcinogeniteitsstudie met mannelijke muizen (n=20-40/groep) blootgesteld aan 100, 250 en 500 ppm α -HCH via voer gedurende 24 weken (overeenkomend met 13, 37,5 en 65 mg/kg lg/dag). Daarin werden leverknobbeltjes en levercarcinomen gerapporteerd in de 37,5 en 65 mg/kg lg/dag groepen. De incidenties voor levertumoren waren 0/20, 0/20, 30/38 (waarvan 10/38 carcinomen) en 20/20 (waarvan 17/20 carcinomen) bij respectievelijk 0, 13, 37,5 en 65,0 mg/kg lg/dag (Ito et al., 1973).

3.2.1.3 *Reproductie en ontwikkelingstoxiciteit*

In een herhaalde blootstellingsstudie met ratten zijn geen histopathologische effecten gevonden in de testes, uterus of ovaria (Fitzhugh et al., 1950 in ATSDR). De ratten werden blootgesteld via het voer aan α -HCH met een dosis tot 70 mg/kg lg/dag gedurende 6 maanden of een dosis tot 9 mg/kg/dag gedurende 2 jaar.

Er zijn geen dierstudies voor het eindpunt ontwikkelingstoxiciteit beschikbaar.

3.2.2 **β -HCH**

3.2.2.1 *Toxiciteit na herhaalde blootstelling*

In de beschikbare semi-chronische en chronische studies met β -HCH in ratten en muizen waren de onderzochte eindpunten voornamelijk gericht op lever, nier, lichaamsgewicht, neurologische en immuuneffecten en tumorinductie. De meeste gevoelige eindpunten daarin zijn lever- en neurologische effecten, laatstgenoemde voornamelijk na acute blootstelling. ATSDR (2024) ziet de studie van van Velsen et al. (1986) als meest kritisch voor 'intermediate duration'. Deze studie is hieronder samengevat, op basis van informatie in ATSDR (2024). ATSDR leidt geen MRL voor "chronic-duration" af, omdat de twee chronische studies tot een hogere LOAEL leiden dan de sub-chronische studie.

In een sub-chronische studie werden Wistar ratten (n=10/geslacht/groep) blootgesteld aan 0, 2, 10, 50 en 250 mg β -HCH/kg voer gedurende 13 weken (van Velsen et al., 1986). Gedurende de eerste twee weken werden de doseringen voor beide geslachten geschat op 0, 0,3, 1,5, 8 en 38 mg/kg lg/dag. Aan het einde van week 2 werd ataxie en hypoactiviteit geobserveerd bij een blootstelling van 38 mg/kg lg/dag bij vrouwtjes (n=2) en mannetjes (n=2), wat binnen 3 dagen resulteerde in coma. Vergelijkbare symptomen werden waargenomen bij additionele vrouwtjes (n=6) en mannetjes (n=5), die op een later moment in de studie voortijdig gedood werden.

De doseringen over de totale 13 weken werden geschat op 0, 0,18, 0,9, 4,5 en 22,5 mg/kg lg/dag voor mannetjes en 0, 0,2, 1,0, 5 en 25 mg/kg lg/dag voor vrouwtjes. Blootstelling resulteerde in een verhoogd levergewicht (absoluut en/of relatief) bij doseringen van $\geq 0,9$ mg/kg lg/dag bij mannetjes en $\geq 1,0$ mg/kg lg/dag bij vrouwtjes, verhoogde incidentie van hyalinisatie van centrilobulaire cellen bij alle doseringen in mannetjes, bij vrouwtjes alleen bij de hoogste dosis (25 mg/kg lg/dag). Periportale vetaccumulatie en/of focale levercel-necrose traden op in mannetjes en vrouwtjes bij doseringen van $\geq 4,5/5$ mg/kg lg/dag. Bij de hoogste dosis (22,5-25 mg/kg lg/dag) was het levergewicht verdubbeld en was er 50% voortijdige sterfte. Bij de laagste dosering werden al levereffecten geobserveerd, daarom kon geen NOAEL afgeleid worden en is een LOAEL afgeleid van 0,18 mg/kg lg/dag.

Twee muizenstudies lieten ook levereffecten zien. In een studie (Ito et al., 1973 in ATSDR) werd verhoogd levergewicht geobserveerd na een blootstelling van 18 mg/kg lg/dag voor 24 weken en levercelhypertrofie bij doseringen van ≥ 45 mg/kg lg/dag. Een andere studie (Hanada et al., 1973 in ATSDR) laat leverfoci-degeneratie zien in muizen blootgesteld aan 50-60 mg/kg lg/dag via voer voor 32 weken.

In een andere studie (Fitzhugh et al., 1950) resulteerde chronische blootstelling van ratten bij lagere doseringen ook in verhoogd levergewicht en dosis-afhankelijke histopathologische veranderingen in de lever. Een blootstelling van 0,7-0,9 mg/kg lg/dag resulteerde in een verhoogd levergewicht van 34%.

3.2.2.2 *Genotoxiciteit en carcinogeniteit*

Er is een beperkt aantal in vitro en in vivo studies voor genotoxiciteit van β -HCH beschikbaar. Intraperitoneale toediening van β -HCH resulteerde in chromosoom-aberraties in het beenmerg van Long-Evans ratten. In vitro blootstelling van humane lymfocyten aan β -HCH (bij cytotoxische concentraties) resulteerde in een verhoogd aantal micronucleï in een 'cytokinesis-block' micronucleus test. In epitheelcellen van de eierstokken werd DNA schade veroorzaakt.

Aanwezige dierstudies voor β -HCH zijn beperkt betrouwbaar vanwege korte blootstellingsduur, hoge mortaliteit en/of summiere rapportage. In een studie met Wistar ratten die blootgesteld waren aan 35 of 70 mg/kg lg/dag via voer voor 24 of 48 weken was geen verhoogde levertumor-incidentie geobserveerd, er was echter significante sterfte. Een andere studie met muizen blootgesteld aan 18-120 mg/kg lg/dag via voer voor 24 of 32 weken resulteerde ook niet in verhoogde levertumor-incidenties. Een studie in CF1 muizen (Thorpe & Walker, 1973 in ATSDR) blootgesteld aan 34 mg/kg lg/dag via voer voor 104 weken resulteerde wel in verhoogde incidentie van hepatocellulair carcinoma in mannelijke muizen en een significante verhoogde ongespecificeerde tumoren in vrouwtjesmuizen. Deze studie gaf significante sterfte vroeg in de studie (12% van de mannetjes en 25% van de vrouwtjes overleden binnen 3 maanden).

Een enkele orale dosis van 100 mg/kg lg/dag resulteerde niet in verhoogde aantal of grootte van preneoplastische knobbels in de lever in

Wistar ratten gedoseerd met fenobarbital als tumorpromotor. Er was wel een significant verhoogd aantal preneoplastische knobbels in de lever geobserveerd in Wistar ratten blootgesteld aan ≥ 3 mg/kg lg/dag via het voer na initiatie met N-nitrosomorfoline (Schröter et al., 1987, in ATSDR).

De door US-EPA (1987b) bepaalde slope factor van 1.8 per mg/kg lg/dag voor β -HCH is gebaseerd op de carcinogeniteitsstudie met mannelijke en vrouwelijke muizen (n=30/geslacht/groep) blootgesteld aan 200 ppm β -HCH via voer gedurende 110 weken¹⁰. Dat resulteerde in 12% en 25% sterfte in mannetjes en vrouwtjes, respectievelijk. Een significant toegenomen incidentie van levertumoren werd gevonden in blootgestelde dieren (22/24 versus 11/45 in controledieren) (Thorpe & Walker, 1973).

3.2.2.3 *Reproductie en ontwikkelingstoxiciteit*

Het aantal dierstudies waarin naar fertiliteit is gekeken is beperkt. In een herhaalde blootstellingsstudie (Cornacoff et al., 1988 in ATSDR) met vrouwelijke muizen met een blootstelling via het voer van 60 mg β -HCH/kg lg/dag gedurende 30 dagen werden geen effecten op uterus en reproductiecyclus gezien. Blootstelling van ratten gedurende 10 weken aan 70 mg/kg lg/dag resulteerde ook niet in effecten op de testis, uterus, en ovaria. Milde atrofie van de testis werd echter wel waargenomen na blootstelling aan 7 mg/kg lg/dag gedurende 2 jaar.

Reproductietoxiciteit werd geobserveerd in een 13-weken studie (van Velsen et al., 1986 in ATSDR) met ratten die blootgesteld werden aan 22,5-25 mg/kg lg/dag β -HCH. Gevonden effecten waren atrofie van de ovaria en testes, hyperplastisch en gevacuoliseerd endometriumepitheel, degeneratie van seminifere tubuli en verstoring van de spermatogenese. De helft van de dieren in deze groep lieten significante klinische symptomen van neurotoxiciteit zien en werden daarom vroegtijdig gedood. Afwijkende pathologie van de voortplantingsorganen werd geobserveerd in zowel de overlevende als voortijdig gedode dieren.

Er zijn weinig dierstudies voor het eindpunt ontwikkelingstoxiciteit beschikbaar. In een studie met ratten blootgesteld aan 20 of 25 mg/kg lg/dag gedurende de dracht resulteerde in verhoogde perinatale sterfte, waarbij 48% of 100% van de pups gestorven waren binnen 5 dagen naar de geboorte. Een dosis van 5 mg/kg lg/dag zorgde niet voor perinatale sterfte.

Een andere studie (Srinivasan et al., 1991 in ATSDR) met een dosis van 5 mg/kg lg/dag in ratten gedurende dracht en lactatie resulteerde enkel in verhoogd levergewicht in 28 dagen oude pups. Er werd geen perinatale sterfte geobserveerd.

¹⁰ Overgenomen uit US-EPA (1987b) waar de studieduur benoemd wordt als 110 weken, zoals beschreven in Thorpe and Walker (1973). In ATSDR (2024) wordt de studieduur benoemd als 104 weken.

3.2.3

γ-HCH

3.2.3.1

Toxiciteit na herhaalde blootstelling

In de vele beschikbare semi-chronische en chronische studies met γ-HCH in ratten, muizen, honden, konijnen en nertsen is gekeken naar een breed scala aan eindpunten. De meeste sensitieve eindpunten in de semi-chronische studies zijn ontwikkelingseffecten en immuunsysteem effecten, terwijl lever en nieren dat zijn in de chronische studies. In deze studies komen zowel ontwikkelingseffecten en immuunsysteem effecten voor bij lagere doseringen. ATSDR (2024) ziet de studie van Sauviat et al. (2005) als meest kritisch voor 'intermediate duration'. Deze studie is in 3.2.3.3 (Reproductietoxiciteit) samengevat, op basis van informatie in ATSDR (2024).

Levereffecten zijn gerapporteerd in ratten en muizen blootgesteld aan γ-HCH via orale toediening in acute, sub-chronische en chronische studies. Bij lagere doseringen werden effecten zoals verhoogde serumenzymen, verhoogd levergewicht en hepatocellulaire hypertrofie gerapporteerd. Hogere doseringen en/of langere blootstellingsduur resulteerde in levereffecten van toenemende ernst zoals vacuolaire degeneratie, necrose en congestie (ATSDR, 2024).

In een studie (Zoecon Corporation, 1983) werden Wistar KFM-Han SPF ratten (n=20/geslacht/groep) blootgesteld aan 0, 0,2, 0,8, 4, 20 en 100 ppm γ-HCH via voer. Na 12 weken werd een groep gedood (n=15/geslacht/groep) en de overgebleven ratten kregen een controle dieet voor 6 weken (recovery groep) alvorens ze gedood werden. Ratten in de 20 en 100 ppm groep hadden een verhoogde incidentie op leverhypertrofie, degeneratie van de niertubuli, hyalinedruppeltjes, tubulaire distensie, interstitiële nefritis en basofiele tubuli. Deze effecten waren mild of zeldzaam in de 4 ppm groep. De 4 ppm groep kwam overeen met 0,29 mg/kg lg/dag voor mannetjes en 0,33 mg/kg lg/dag voor vrouwtjes.

In een chronische studie (geciteerd in KRW, 2005) van twee jaar werden ratten blootgesteld aan 0, 1, 10, 100 of 400 ppm. Bij de hoogste concentratie van 400 ppm waren neurologische effecten (convulsies), verlaagde lichaamsgewicht toename, verminderde overleving (ook in mannetjes bij 100 ppm) en veranderingen in erythrocytparameters gevonden. Andere veranderingen werden bij 400 ppm en in mindere mate bij 100 ppm zoals gewicht en histologische vorm van de lever en nieren. De 10 ppm kwam overeen met ~0.5 mg/kg lg/dag.

In een 2-jaarsstudie in ratten (geciteerd in WHO, 2002) resulteerde blootstelling aan 100 ppm (4,7 mg/kg lg/dag) in verhoogd levergewicht, hepatocellulaire hypertrofie, verhoogd miltgewicht en sterfte. Een NOAEL werd afgeleid van 10 ppm (0,47 mg/kg lg/dag).

3.2.3.2

Genotoxiciteit en carcinogeniteit

Blootstelling van muizen aan 1,6 mg/kg lg/dag γ-HCH via maagsonde voor 7 dagen resulteerde in een verhoogde incidentie van chromosomale afwijkingen in beenmergcellen. Een in vivo beenmerg micronucleustest in muizen resulteerde in een verhoogd aantal polychromatische erythrocyten met micronuclei en een verlaagd aantal polychromatische

erythrocyten in beenmergcellen. Een micronucleus test met muizen was negatief en intraperitoneale blootstelling van Syrian hamsters resulteerde niet in chromosoomaberraties in beenmergcellen.

Testen met bacteriën zoals de WP2 spot test, Ames test en rec test waren negatief. In gisten resulteerde blootstelling niet in mutaties in stam XV185-14C in een reversie-studie maar wel in DNA schade in stam HLYRGI. In een studie met metabole activatie werd een positief resultaat gevonden waarbij γ -HCH in vitro kan binden aan kalf thymus DNA. In een studie met zoogdiercellen, resulteerde blootstelling aan γ -HCH in een marginale verhoging in de frequentie van chromosoomaberraties in CHO cellen zonder metabole activatie. Een andere studie rapporteerde negatieve resultaten in cytogenetische testen (chromosoomaberraties en 'sister chromatid exchange') in CHO cellen blootgesteld aan γ -HCH met metabole activatie. Twee andere studies rapporteerden negatieve resultaten voor chromosoomaberraties in CHO cellen met en zonder metabole activatie.

γ -HCH induceerde micronucleï en tweekernige cellen met micronucleus bij een concentratie van 100 $\mu\text{g/L}$, in aanwezigheid van significante cytotoxiciteit. In humane MCF-7 en PC-3 cellen resulteerde blootstelling in een verhoogde frequentie van micronucleï in beide type cellen in de afwezigheid van DNA schade en cytotoxiciteit, wat een clastogeen effect suggereert. In een microgel single cel test werd DNA schade gerapporteerd in ratten neus- en maagslijmvliescellen en humane neusslijmvliescellen. Blootstelling aan γ -HCH resulteerde in unscheduled DNA synthesis in humane perifere lymfocyten zonder metabole activatie, maar niet in humane SV-40 fibroblasten met en zonder metabole activatie. Een andere studie met rat levercellen resulteerde ook niet in ongeplande DNA synthese zonder metabole activatie.

IARC (2018) stelt dat er voldoende bewijs is in experimentele dieren en mensen voor de carcinogeniteit van γ -HCH.

HCH veroorzaakt non-Hodgkin lymfoma (NHL). In een prospectieve cohortstudie in Iowa en North Carolina werd een associatie tussen γ -HCH blootstelling en NHL gerapporteerd. Het risico op incidentie van folliculaire B-cel NHL was verhoogd na langere en verhoogde blootstelling aan γ -HCH. In een epidemiologische studie met zelf-gerapporteerde blootstelling aan γ -HCH werd een verhoogde kans op NHL gerapporteerd, echter in een andere studie met zelf-gerapporteerde blootstelling was geen associatie gevonden met NHL.

Er zijn meerdere carcinogeniteitstudies aanwezig, met name in muizen, echter hebben alle studies wel tekortkomingen. Een studie (Ito et al., 1975, in ATSDR, niet genoemd in IARC, 2018) met Wistar ratten blootgesteld aan 25 mg/kg lg/dag γ -HCH via voer voor 24 of 48 weken resulteerde niet in levertumoren. Echter door de hoge sterfte in de controle- en behandelgroep kon geen conclusie voor carcinogeniteit gegeven worden. Een andere studie met muizen (Ito et al., 1973, in ATSDR) blootgesteld aan 90 mg/kg lg/dag via voer gedurende 24 weken resulteerde ook niet in een verhoogde tumorincidentie. Een verhoogde incidentie van kwaadaardige hepatomen werd wel gerapporteerd in een studie (Hanada et al., 1973) met

mannelijke muizen blootgesteld aan 108-120 mg/kg lg/dag via voer voor 32 weken. In deze studies was de overleving (tot het eind van de studie) erg laag waardoor de omvang van het effect mogelijk onderschat is.

In chronische studies werd geen significante verhoging van tumorincidentie gerapporteerd in mannelijke en vrouwelijke Osborne-Mendel ratten blootgesteld aan 10,8-33 mg/kg lg/dag via voer voor 80 weken of in Wistar ratten blootgesteld aan 0,07-32 mg/kg lg/dag via voer voor 104 weken. Verminderde overleving van de dieren in deze studie beperkt de interpretatie van deze resultaten. Levertumoren werden wel gerapporteerd in een studie met CF1 en B6C3F1 muizen blootgesteld aan 13,6-68 mg/kg lg/dag via voer voor 80 tot 104 weken¹¹. In een andere studie met CD-1 muizen resulteerde blootstelling aan 26,8 mg/kg lg/dag via voer voor 78 weken niet in een verhoogde levertumorincidentie. In deze studie werd wel een verhoogde incidentie van longadenomen gerapporteerd in vrouwelijke muizen bij de hoogste concentratie maar niet in mannelijke muizen.

Ten aanzien van het werkingsmechanisme voor de carcinogeniteit stelt IARC (2018) dat het bewijs sterk is dat γ -HCH immuunsuppressief is en oxidatieve stress veroorzaakt, en dat deze effecten kunnen optreden bij mensen. Het bewijs is matig dat γ -HCH receptor-gemedieerde effecten moduleert en genotoxisch is. Het bewijs is zwak dat γ -HCH de celproliferatie of celdood verandert, of chronische inflammatie veroorzaakt.

3.2.3.3 *Reproductie en ontwikkelingstoxiciteit*

In orale dierstudies zijn effecten gerapporteerd zoals effecten op het mannelijk reproductiesysteem, vrouwelijk reproductiesysteem, paring, vruchtbaarheid en eindpunten in de vroege dracht. De studie met het laagste effectniveau wordt hieronder beschreven.

In een studie (Dalsenter et al., 1997b uit ATSDR) werden vrouwelijke Bor:spf ratten (n=9/groep) blootgesteld aan γ -HCH via maagsonde aan een enkele dosis van 6 mg/kg lg op dag 9 of dag 14 van de lactatie of aan 1 mg/kg lg/dag op dag 9 tot 14 van de lactatie. In mannelijke nakomelingen (n=10 or 20/groep) werden effecten bekeken op dag 65 en 140 na de geboorte (i.e. PND65 of PND140), en waargenomen in alle groepen. In de 1 mg/kg lg/dag groep werd een afname van 6% in het relatieve testikelgewicht op PND140 geobserveerd, 7% in het epididymisgewicht op PND65, 29% en 13% van het aantal spermatiden op PND65 en PND140, respectievelijk, 30% serum testosteron op PND65 en een verhoogd aantal copulaties per minuut tot aan de ejaculatie op PND130. Dezelfde soort en ernst van effect was geobserveerd in de 6 mg/kg/lg nakomelingen blootgesteld op dag 9 of dag 14 van de lactatie.

In een studie werden vrouwelijke Sprague-Dawley ratten blootgesteld via drinkwater aan 0,5, 1 of 2 ppb γ -HCH wat overeenkomt met 0,076, 0,15 en 0,30 μ g/kg lg/dag zoals berekend door ATSDR (Sauviat et al.,

¹¹ Overgenomen uit ATSDR (2024) waarin de studieduur benoemd wordt als 104 weken, echter volgens Thorpe and Walker (1973) en US-EPA (1987b) is de studieduur 110 weken.

2005). De ratten werden blootgesteld gedurende verschillende fases van de voortplanting met een totaal van ongeveer 13 weken, startend vanaf 2 weken vóór het paren, gedurende het paren, gedurende de dracht, de lactatie en vanaf het spenen tot de pups 6 weken oud waren. Het lichaamsgewicht in de 0,30 µg/kg lg/dag groep was significant verlaagd met 21%. Er werd ook nog gekeken naar specifieke hartmorfometrie en elektrofysiologie. Effecten werden gevonden bij middelste en hoogste dosis, wat leidde tot een minimale LOAEL van 0,15 µg/kg lg/dag en een NOAEL van 0,076 µg/kg lg/dag.

De effecten van orale blootstelling aan γ-HCH op ontwikkelingseffecten in dieren is veelvuldig onderzocht, voornamelijk in ratten en muizen. Ontwikkelingseffecten in deze species zijn verlaagde levensvatbaarheid en gewicht van de pups, verstoring van ontwikkeling van het mannelijk en vrouwelijk voortplantingsstelsel, veranderingen in de ontwikkeling van de lever, thymus, milt en hart en neurologische ontwikkelingsstoornissen. Er is geen bewijs voor teratogene effecten.

3.2.4 **δ-HCH**

3.2.4.1 *Toxiciteit na herhaalde blootstelling*

In een studie (Ito et al., 1975 in ATSDR) met mannelijke ratten blootgesteld aan 70 mg/kg lg/dag via voer gedurende 48 weken werd levercelhypertrofie gezien. Levereffecten zoals een 23% verhoogd relatief levergewicht en centrilobulaire hypertrofie werden ook waargenomen in een 24-weeken studie (Ito et al., 1973 in ATSDR) met mannelijke muizen blootgesteld aan 90 mg/kg lg/dag via voer. In beide studies werd alleen de lever onderzocht.

3.2.4.2 *Genotoxiciteit en carcinogeniteit*

Er zijn geen studies voor het eindpunt genotoxiciteit beschikbaar.

In studies met mannelijke Wistar ratten blootgesteld tot 70 mg/kg lg/dag via voer gedurende 48 weken en in mannelijke muizen blootgesteld tot 90 mg/kg lg/dag via voer gedurende 24 weken werd geen significante verhoging van levertumoren gezien. Deze twee beschikbare studies hebben echter wel een korte blootstellingsduur en geen andere organen behalve de lever werden geëvalueerd voor histopathologie.

3.2.4.3 *Reproductie en ontwikkelingstoxiciteit*

Er zijn geen dierstudies voor het eindpunt reproductietoxiciteit of ontwikkelingstoxiciteit beschikbaar.

3.3 **Evaluatie**

Het RIVM heeft niet eerder (indicatieve) drinkwaterrichtwaarden afgeleid voor de vier HCH-isomeren. Wel heeft het RIVM de toxicologie ervan eerder beoordeeld en voor drie van de vier isomeren (α-, β- en γ-HCH) TDI's afgeleid (zie 3.1), uitgaande van het niet-genotoxisch zijn van deze isomeren. Voor δ-HCH was geen TDI-afleiding mogelijk omdat er te beperkte toxicologische data beschikbaar waren. Ook andere instanties, waaronder recentelijk nog ATSDR, hebben gezondheidkundige

grenswaarden (GGW) afgeleid voor (afzonderlijk) α -, β - en γ -HCH, of uitsluitend voor γ -HCH (zie 3.1). Geen van de afgeleide GGW betreft dus δ -HCH (wegens onvoldoende beschikbare data) of een somnorm.

Niet alle vier HCH-isomeren zijn even uitgebreid onderzocht: de volgorde in datadichtheid en onderzochte eindpunten is γ -HCH >> β -HCH > α -HCH >> δ -HCH, waarbij δ -HCH slechts in twee semi-chronische studies is onderzocht, uitsluitend op lever-effecten. Voor alle vier isomeren is de lever het doelorgaan na herhaalde dosering. γ - en β -HCH veroorzaken bij relatief lage doseringen ook ontwikkelingstoxiciteit, immuun- en neurologische effecten (niet of zeer beperkt onderzocht voor α -HCH). In de langer durende studies induceerden α -, β - en γ -HCH levertumoren, al was dat voor γ - en β -HCH niet consistent in alle studies het geval. δ -HCH veroorzaakte in de enige twee beschikbare studies geen levertumoren. In een paar studies induceerde γ -HCH ook longtumoren (alleen in vrouwelijke muizen); dit werd niet gezien in studies met α - en β -HCH. Aan de negatieve uitkomsten voor zowel lever- als longtumoren kunnen echter ook de tekortkomingen ten grondslag liggen die geconstateerd zijn voor alle studies waarin de carcinogeniteit van de vier isomeren is onderzocht (zoals bijvoorbeeld te korte studieduur, slechts één dosering of één geslacht getest, te weinig dieren getest, of overmatige sterfte als gevolg van te hoge dosering(en)). De aanwezige gegevens met betrekking tot genotoxiciteit laten geen overtuigend bewijs voor een genotoxische werking van α -, β - en γ -HCH zien, al kan dat ook niet volledig uitgesloten worden. Op grond van bovenstaande lijken de vier isomeren, voor zover onderzocht, een vrij overeenkomstig toxicologisch profiel te laten zien. Op basis hiervan is een somnorm voor de vier isomeren passend in plaats van afzonderlijke normen. Om de basis daarvoor te bepalen wordt eerst gekeken wat de GGW voor α -, β - en γ -HCH afzonderlijk zou zijn. Voor δ -HCH is dat, bij gebrek aan voldoende gegevens, niet gedaan.

α -HCH

In 1988, 1991 en 2001 heeft het RIVM een TDI van 1 $\mu\text{g/kg lg/dag}$ afgeleid voor α -HCH. Basis daarvoor was een NOAEL van 0,1 mg/kg lg/dag voor leucopenie en levereffecten in een 90-dagen voerstudie met ratten. Een referentie voor en details over deze studie zijn niet gegeven en de studie is niet opgenomen in de recente ATSDR evaluatie van α -HCH uit 2024. Deze laatste evaluatie wordt derhalve als relevanter gezien voor de huidige beoordeling. ATSDR leidde als meest kritische gezondheidkundige grenswaarde voor α -HCH een chronic-duration MRL van 0,9 $\mu\text{g/kg lg/dag}$ af, op basis van een NOAEL van 0,9 mg/kg lg/dag voor levereffecten in een 107-weken voerstudie met ratten en een AF van 1000. Deze AF bevat naast een factor 10 elk voor inter- en intraspecies variatie ook een factor 10 voor het ontbreken van gegevens over immunotoxiciteit en voor beperkingen in de beschikbare gegevens over potentiële neurotoxiciteit (ATSDR, 2024). Aangezien de toegepaste AF in lijn zijn met de in sectie 1.2 genoemde RIVM handleiding, kan de chronic-duration MRL overgenomen worden als i-MTR_{oraal} voor de niet-carcinogene effecten van α -HCH.

Opgemerkt wordt dat ATSDR uitsluitend MRL's afleidt voor niet-carcinogene effecten; carcinogene effecten worden alleen kwalitatief

behandeld. ATSDR (2024) vermeldt dat α -HCH een levercarcinogeen is in muizen en ratten, op basis van de indelingen van de stof door US-EPA, IARC en NTP (zie inleiding 3.2). ATSDR gaat niet in op het mechanisme achter de tumorvorming.

Volgens de handleiding moet zowel bij het evalueren van bestaande gezondheidkundige grenswaarden als bij het afleiden van een nieuw $i\text{-MTR}_{\text{humaaan}}$, altijd aandacht gegeven worden aan genotoxiciteit. Als beschikbare proefdierstudies of andere informatie wijzen op carcinogeniteit van de stof en genotoxiciteit als onderliggend mechanisme niet kan worden uitgesloten, moet ook het kankerrisico berekend worden. Een kankerrisicoberekening (KRB) zal in veel gevallen tot een lagere waarde leiden dan een $i\text{-MTR}$ op basis van niet-carcinogene effecten, maar het is mogelijk dat hierop uitzonderingen zijn.

Eerder is door RIVM uitgegaan van niet-genotoxiciteit van α -HCH (RIVM, 1988, 1991, 2001). In ATSDR (2024) zijn zowel negatieve als (zwak) positieve resultaten gerapporteerd in in vivo en in vitro studies. Als α -HCH al genotoxisch zou zijn, is onduidelijk wat het onderliggend mechanisme is achter de levertumorvorming. Omdat niet uitgesloten kan worden dat α -HCH genotoxisch is, en genotoxiciteit niet kan worden uitgesloten als onderliggend mechanisme van carcinogeniteit, zal de KRB toegepast worden en het resulterende $i\text{-MTR}_{\text{KRB, oraal}}$ zal vervolgens vergeleken worden met het $i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$ voor niet-carcinogene effecten.

Voor het berekenen van een $i\text{-MTR}_{\text{humaaan}}$ met behulp van de KRB wordt voor drinkwater de dosis of concentratie berekend die hoort bij een extra risico van 1 op de 10^6 per leven. Voor deze berekening kan de unit risk van 6,3 per mg/kg lg/dag gebruikt worden zoals afgeleid door US-EPA in 1987 op basis van de 24-weeken studie van Ito et al. (1973; zie 3.2.1.2). US-EPA merkt daarbij wel op dat er relatief weinig dieren behandeld werden in deze studie en dat de behandelingstijd niet voldoende is voor de ontwikkeling van spontane tumoren. Tegelijkertijd constateert US-EPA dat er ondersteunend bewijs is voor de berekende unit risk vanuit de andere studies met muizen en ratten (waarvoor unit risks in de range van 1,3 tot 4,7 per mg/kg lg/dag berekend konden worden).

Uitgaande van de unit risk van 6,3 per mg/kg lg/dag is het $i\text{-MTR}_{\text{KRB, oraal}}$ 0,16 ng/kg lg/dag. Dit is lager dan het $i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$ van 0,9 $\mu\text{g/kg lg/dag}$ voor niet-carcinogene effecten. Derhalve wordt 0,16 ng/kg lg/dag gekozen als $i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$ voor α -HCH.

β -HCH

In 1991 en 2001 heeft het RIVM voor β -HCH een TDI afgeleid van 0,02 $\mu\text{g/kg lg/dag}$. Basis daarvoor was een NOAEL van 0,02 mg/kg lg/dag uit twee semi-chronische studies met ratten, zonder vermelding van het kritische effect. Referenties voor en details over deze studies zijn niet gegeven en de studies lijken ook niet opgenomen in de recente ATSDR evaluatie van β -HCH uit 2024. Deze laatste evaluatie wordt derhalve als relevanter gezien voor de huidige beoordeling. ATSDR leidde voor β -HCH een intermediate-duration MRL van 0,6 $\mu\text{g/kg lg/dag}$ af, op basis van

een LOAEL van 0,18 mg/kg lg/dag voor levereffecten in een 13-weken voerstudie met ratten en een AF van 300. Deze AF bevat naast een factor 10 elk voor inter- en interspecies variatie ook een factor 3 voor LOAEL naar NOAEL extrapolatie (ATSDR, 2024). Met toepassing van een extra AF van 2 voor extrapolatie van de studieduur van semi-chronisch naar chronisch (de overige AF zijn in lijn met de in sectie 1.2 genoemde RIVM handleiding toegepast), kan de intermediate-duration MRL worden omgezet naar een $i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$ voor de niet-carcinogene effecten van β -HCH van 0,3 $\mu\text{g/kg lg/dag}$.

Zoals opgemerkt bij α -HCH leidt ATSDR uitsluitend MRL's af voor niet-carcinogene effecten; carcinogene effecten worden alleen kwalitatief behandeld. ATSDR (2024) vermeldt dat β -HCH een potentieel levercarcinogeen is, en benoemt de indelingen van de stof door US-EPA, IARC en NTP (zie inleiding 3.2). De aanwijzingen voor carcinogeniteit van β -HCH zijn echter niet heel sterk, aangezien de enige positieve resultaten gevonden zijn in een studie die weliswaar van voldoende lange duur is (110 weken; Thorpe and Walker (1973), zie 3.2.2.2), maar waarin slechts één, waarschijnlijk te hoge, dosis is getest, gezien de overmatige sterfte vroeg in de studie. Deze tekortkoming, die ook door IARC (2018) is geconstateerd (want γ -HCH werd in dezelfde studie getest, met overeenkomstige resultaten), maakt dat de door US-EPA in 1987 op basis van deze studie afgeleide unit risk van 1,8 per mg/kg lg/dag voor β -HCH verminderd betrouwbaar wordt geacht. US-EPA (1987) refereert nog naar twee andere muizenstudies als ondersteunend bewijs voor de berekende unit risk, maar dat blijken bij nader onderzoek unit risks voor α -HCH te zijn en dus niet voor β -HCH, want β -HCH testte negatief in de twee betreffende studies.

Eerder is door RIVM uitgegaan van niet-genotoxiciteit van β -HCH (RIVM, 1988, 1991, 2001). In ATSDR (2024) is het bewijs voor mogelijke genotoxische werking op basis van beschikbare in vivo en in vitro studies niet sterk. Omdat niet uitgesloten kan worden dat β -HCH genotoxisch is, en genotoxiciteit niet kan worden uitgesloten als onderliggend mechanisme van carcinogeniteit, zal een kankerrisicoberekening worden uitgevoerd. De berekende $i\text{-MTR}_{\text{KRB, oraal}}$ zal vervolgens vergeleken worden met het $i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$ voor niet-carcinogene effecten.

Uitgaande van de unit risk van 1,8 per mg/kg lg/dag is het $i\text{-MTR}_{\text{KRB, oraal}}$ 0,56 ng/kg lg/dag. Dit is lager dan het $i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$ van 0,3 $\mu\text{g/kg lg/dag}$ voor niet-carcinogene effecten. Derhalve wordt 0,56 ng/kg lg/dag gekozen als $i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$ voor β -HCH.

γ -HCH

In 2001 heeft het RIVM een TDI voor γ -HCH afgeleid van 0,04 $\mu\text{g/kg lg/dag}$. Basis daarvoor was een LOAEL van 12 $\mu\text{g/kg lg/dag}$ voor immunotoxische effecten in een 24-weken studie met muizen. Ook WHO (2002), KRW (2005), US-EPA (1987, 1988 en 1992) en ATSR (2024) hebben GGWs voor γ -HCH afgeleid (zie 3.1), waarbij de meest kritische die van ATSDR is. Dit betreft een intermediate-duration MRL van 0,8 ng/kg lg/dag af, op basis van een NOAEL van 76 ng/kg lg/dag voor ontwikkelingstoxiciteit uit een reproductietoxiciteitsstudie (uit 2005) met

ratten en een AF van 100. Deze AF bevat een factor 10 elk voor inter- en intraspecies variatie (ATSDR, 2024). Opgemerkt wordt dat ATSDR voor immunotoxiciteit dezelfde overall LOAEL heeft afgeleid als het RIVM destijds in 2001, maar de intermediate-duration MRL heeft gebaseerd op een nog lagere NOAEL uit een studie die nog niet beschikbaar was ten tijde van de RIVM evaluatie. De intermediate-duration MRL kan worden overgenomen als $i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$ voor de niet-carcinogene effecten van $\gamma\text{-HCH}$. De toegepaste AF in lijn zijn met de in sectie 1.2 genoemde RIVM handleiding; een extra factor ter correctie van de blootstellingsduur wordt in dit geval niet nodig geacht, omdat in de betreffende studie de blootstelling in het meest relevante tijdvenster heeft plaatsgevonden (in dit geval de dracht, plus dat de pups aanvullend nog gedurende 6 weken postnataal zijn blootgesteld).

Zoals eerder opgemerkt leidt ATSDR uitsluitend MRL's af voor niet-carcinogene effecten; carcinogene effecten worden alleen kwalitatief behandeld. ATSDR (2024) constateert dat er een associatie is tussen $\gamma\text{-HCH}$ en non-Hodgkin's lymphoma in mensen en dat $\gamma\text{-HCH}$ lever- en longtumoren in proefdieren kan veroorzaken. ATSDR benoemt de indelingen van de stof door US-EPA, IARC en NTP (zie inleiding 3.2). ATSDR gaat niet in op het mechanisme achter de tumorvorming. IARC (2018) stelt dat voor het achterliggende mechanisme het bewijs het sterkst is voor een immunosuppressieve en oxidatieve stress-inducerende werking van $\gamma\text{-HCH}$. Het bewijs voor genotoxiciteit als achterliggend mechanisme acht IARC matig. Omdat genotoxiciteit niet helemaal kan worden uitgesloten als onderliggend mechanisme van carcinogeniteit, zal de KRB toegepast worden en het resulterende $i\text{-MTR}_{\text{KRB, oraal}}$ zal vervolgens vergeleken worden met het $i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$ voor niet-carcinogene effecten.

Voor het berekenen van een $i\text{-MTR}_{\text{humaan}}$ met behulp van de KRB wordt voor drinkwater de dosis of concentratie berekend die hoort bij een extra risico van 1 op de 10^6 per leven. Idealiter zou dit gedaan moeten worden voor de non-Hodgkin lymphoma gevonden in humane studies. Echter wordt er in ATSDR (2024) geen risicobeoordeling uitgevoerd en is er dus geen PoD beschikbaar. Daarom wordt gebruik gemaakt van de unit risks van de US-EPA, alhoewel deze dierstudies wel tekortkomingen hebben. Voor deze berekening kan de unit risk van 1,1, 7,39 of 1,3 per mg/kg lg/dag gebruikt worden zoals afgeleid door US-EPA (1987, 1988 en 1992) op basis van een 2-jaarsstudie Thorpe en Walker (1973) zoals geciteerd door IARC (2018)). IARC (2018) heeft de door US-EPA (1988) gebruikte 2-jaarsstudie geëvalueerd en kwam tot de conclusie dat de studie limitaties heeft, zoals het toepassen van een enkel dosisniveau en overmatige sterfte vroeg in de studie (vanwege mogelijke overschrijding van de MTD ('maximal tolerated dose')).

Op basis van de hoogste slope factor van US-EPA van 7,39 wordt een $i\text{-MTR}_{\text{KRB, oraal}}$ berekend van 0,14 ng/kg lg/dag. Derhalve wordt 0,14 ng/kg lg/dag gekozen als $i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$ voor $\gamma\text{-HCH}$.

Samenvattend: De vier isomeren lijken, voor zover onderzocht, een vrij overeenkomstig toxicologisch profiel te hebben. Lever is doelorgaan van alle vier isomeren. Daarnaast laten twee van de vier isomeren ook

ontwikkelingstoxiciteit, immuun- en neurologische effecten zien (niet of zeer beperkt onderzocht voor de andere twee isomeren).

Op basis hiervan is een somnorm voor de vier isomeren passend in plaats van afzonderlijke normen. Basis voor die somnorm is de laagste norm zoals die voor de afzonderlijke isomeren kan worden afgeleid, voor zowel niet-carcinogene als carcinogene effecten. Dat was mogelijk voor α -, β - en γ -HCH, maar niet voor δ -HCH, bij gebrek aan voldoende gegevens.

Voor niet-carcinogene effecten kunnen voor α -, β - en γ -HCH i-MTR_{oraal}'s van respectievelijk 900, 300 en 0,8 ng/kg lg/dag afgeleid worden. γ -HCH veroorzaakt non-Hodgkin lymphoma bij de mens. In proefdieren induceerden α -, β - en γ -HCH levertumoren en γ -HCH daarnaast ook longtumoren. De beschikbare carcinogeniteitstudies hebben allemaal hun beperkingen. Met betrekking tot het mechanisme van carcinogeniteit laten de aanwezige gegevens niet heel overtuigend bewijs voor een genotoxische werking van α -, β - en γ -HCH zien. Maar dat kan ook niet volledig uitgesloten worden, aangezien IARC (2018) het bewijs voor genotoxiciteit als onderliggend mechanisme van carcinogeniteit van γ -HCH weliswaar niet sterk, maar wel matig (en dus niet zwak) acht. Om deze reden zijn er, in lijn met beoordelingen van US EPA, voor carcinogene effecten i-MTR_{oraal}'s voor α -, β -, en γ -HCH afgeleid met behulp van de kankerrisicobenadering. Hierbij is uitgegaan van een additioneel kankerrisiconiveau van 1 op 1.000.000 per leven (1×10^{-6}) zoals conform de handleiding voor drinkwater toegepast wordt. Dit resulteerde in i-MTR_{oraal}'s van respectievelijk 0,16, 0,56 en 0,14 ng/kg lg/dag, die voor alle drie isomeren lager zijn dan i-MTR_{oraal}'s op basis van niet-carcinogene effecten.

4 Afleiding indicatieve drinkwaterrichtwaarde

In dit advies is gekozen voor één norm voor de hier beschouwde groep van HCH-isomeren. De laagste i-MTR_{oraal} van de verschillende HCH's is gekozen voor de afleiding van een indicatieve drinkwaterrichtwaarde. Dit is de i-MTR_{oraal} voor γ -HCH van 0,14 ng/kg lg/dag.

De indicatieve drinkwaterrichtwaarde wordt afgeleid op basis van de i-MTR_{oraal} van 0,14 ng/kg lg/dag voor een persoon van 70 kg die dagelijks 2 L water drinkt. Drinkwater mag voor 20% bijdragen aan toelaatbare inname:

$$\text{i-drinkwaterrichtwaarde} = \frac{\text{i-MTR}_{\text{oraal}} \times 70 \times 0,2}{2} = 0,98 \times 10^{-6} \text{ mg/L}$$

5 Conclusies

De onderstaande tabel geeft de geadviseerde indicatieve drinkwaterrichtwaarde weer.

Stof (Cas nr.)	indicatieve drinkwaterrichtwaarde
HCH	$0,98 \times 10^{-6}$ mg/L (~1 ng/L) Deze waarde geldt voor de som van de vier isomeren van HCH, i.e. α -HCH (CAS 319-84-6), β -HCH (CAS 319-85-7), γ -HCH (CAS 58-89-9), δ -HCH (CAS 319-86-8)

6 Status van dit advies/disclaimer

Dit advies is opgesteld naar aanleiding van een vraag in de context van toenemende concentraties HCH in het Twentekanaal. 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 voorstel is als advies aangeboden aan het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat. Het ministerie heeft de afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde vastgesteld.

Referenties

ATSDR (2024). Toxicological profile for hexachlorocyclohexane (HCH). Agency for Toxic Substances and Disease Registry. March 2024.
<https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp43.pdf>

Baars A.J., Theelen R.M.C., Janssen P.J.C.M., Hesse J.M., van Apeldoorn M.E., Meijerink M.C.M., Verdam L., Zeilmaker M.J. (2001). Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM report 711703025.
<https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf>

EC. 2000/801/EC: Commission Decision of 20 December 2000 concerning the non-inclusion of lindane in Annex I to Council Directive 91/414/EEC and the withdrawal of authorisations for plant-protection products containing this active substance (notified under document number C(2000) 4014)

EP: Directorate-General for Internal Policies of the Union, Vega, M., Romano, D. and Uotila, E., Lindane (persistent organic pollutant) in the EU, European Parliament, 2016

IARC (1987). Hexachlorocyclohexanes. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Supplement 7. Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC monographs volumes 1–42. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 220–222.
<https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/DDT-Lindane-And-2-4-D-2016>

IARC (2018). DDT, lindane, and 2,4-D. Volume 113. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.

KRW (2005). Common Implementation Strategy for the Water Framework Directive. Environmental Quality Standards (EQS). Substance Data Sheet. Priority Substance No. 18. Hexachlorocyclohexanes (incl. Lindane).

NTP (2021). Lindane, hexachlorocyclohexane (technical grade), and other hexachlorocyclohexane isomers. In: Report on carcinogens. 15th ed. National Toxicology Program.
<https://ntp.niehs.nih.gov/sites/default/files/ntp/roc/content/profiles/lindane.pdf>

RIVM (2024). Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. Bilthoven, Nederland: RIVM.
https://rvs.rivm.nl/sites/default/files/2024-04/Deel_3_Afleiding_indicatief_MTRhuuman_v1.0.pdf

Slooff W., Matthijsen A.J.C.M. (1988). Integrated criteria document hexachlorocyclohexanes. RIVM report 758473011.
<https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/758473011.pdf>

US-EPA (1987a). alpha-Hexachlorocyclohexane (alpha-HCH). CASRN 319-84-6. Integrated Risk Information System. Chemical assessment summary. U.S. Environmental Protection Agency.
https://iris.epa.gov/static/pdfs/0162_summary.pdf

US-EPA (1987b). beta-Hexachlorocyclohexane (beta-HCH). CASRN 319-85-7. Integrated Risk Information System. Chemical assessment summary. U.S. Environmental Protection Agency.
https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0244_summary.pdf

US-EPA (1987c). gamma-Hexachlorocyclohexane (gamma-HCH). CASRN 58-89-9. Integrated Risk Information System. Chemical assessment summary. U.S. Environmental Protection Agency.
https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0065_summary.pdf

US-EPA (1987d). delta-Hexachlorocyclohexane (delta-HCH). CASRN 319-86-8. Integrated Risk Information System. Chemical assessment summary. U.S. Environmental Protection Agency.
https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0163_summary.pdf

US-EPA (1988). Evaluation of the potential carcinogenicity of gamma-hexachlorocyclohexane (lindane) CASNR 58-89-9. Research and Development. U.S. Environmental Protection Agency.

US-EPA (1992). Lindane (Gamma-Hexachlorocyclohexane) 58-89-9. U.S. Environmental Protection Agency.
<https://www.epa.gov/sites/default/files/2016-09/documents/lindane.pdf>

US-EPA (2018). 2018 Edition of the Drinking Water Standards and Health Advisories Tables. U.S. Environmental Protection Agency.
<https://www.epa.gov/system/files/documents/2022-01/dwtable2018.pdf>

Vermeire T.G., van Apeldoorn M.E., de Fouw J.C., Janssen P.J.C.M. (1991) Voorstel voor de humaan-toxicologische onderbouwing van C-(toetsings)waarden. RIVM rapport 725201005.
<https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/725201005.pdf>

WHO (2002). FAO Plant Production and Protection Paper, 172, 2002 - Pesticide residues in food - 2002. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group.
http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Reports_1991-2006/Report_2002.pdf

WHO (2004). Lindane in Drinking-water. Background document for development of WHO *Guidelines for Drinking-water Quality*. World

Health Organisation. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/wash-documents/wash-chemicals/lindane.pdf?sfvrsn=169af1d0_4

Bijlage 1. Afkortingen

ADI	Aanvaardbare Dagelijkse Inname
AF	Assessment Factor
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
EC	Europese Commissie
ECHA	European Chemicals Agency
GGW	Gezondheidskundige grenswaarden
HCH	Hexachloorcyclohexaan
IARC	International Agency for Research on Cancer
KRB	Kankerrisicobenadering
KRW	Kaderrichtlijn water
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level
MRL	Minimal Risk Level
(i-)MTR	(indicatieve) Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
PoD	Point of Departure
REACH	Registration, Evaluation and Authorisation of Chemical (Verordening EU 1907/2006)
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
TDI	Tolerable Daily Intake of Toelaatbare Dagelijkse Inname
UBA	Umweltbundesamt
US-EPA	United States Environmental Protection Agency
WHO	World Health Organisation

Bijlage 2. Rapportageformulier α -, β -, γ -HCH

3. TOXICITEIT

3.1 Humane toxiciteit: afleiding van i-MTR_{oraal}

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

Stap	Vraag/statement	Resultaat
1	Is/zijn bestaande gezondheidkundige grenswaarde(n) beschikbaar?	Ja → 2 (α -, β -, γ -HCH)
2	Kan een bestaande gezondheidkundige grenswaarde worden overgenomen?	Ja → humaan i-MTR = bestaande gezondheidkundige grenswaarde* (α -, β -, γ -HCH)
3	Zijn er relevante toxiciteitsgegevens beschikbaar (inclusief read-across)?	Nvt
4	Bepaal orale i-MTR volgens schema 2. Voor genotoxische carcinogene stoffen bepaald ook i-MTR _{KKR} .	Selecteer laagste als humaan i-MTR
5	Is TTC toepasbaar (schema 3)?	Nvt

Door gebrek aan voldoende gegevens is voor δ -HCH geen i-MTR afgeleid

* indien 'unit risk', dan eventueel omrekenen naar relevant risiconiveau

Schema 2 Afleiding humaan i-MTR α -, β -, γ -HCH uit toxiciteitsdata

Stap	Vraag/statement	Resultaat
1	Is PoD beschikbaar/afleidbaar voor kritische effect uit toxicologische dataset van de stof?	Ja → 4 (<u>α-,β-,γ-HCH</u>)
2	Is PoD beschikbaar/afleidbaar voor vergelijkbare stof (read-across)?	-
3	Is PoD beschikbaar/afleidbaar uit een kritische studie met de juiste blootstellingsroute?	-
4	Is PoD beschikbaar/afleidbaar uit een kritische studie met de juiste blootstellingsduur?	Ja → $AF_1 = 1$ (<u>α-,γ-HCH</u>) Nee → $AF_1 = 2$ (<u>β-HCH</u>)
5	Is PoD beschikbaar/afleidbaar uit toxicologische studies (BMDL(C) of NOAEL(C))?	Ja → $AF_2 = 1$ (<u>α-,γ-HCH</u>) Nee → $AF_2 = 3$ (<u>β-HCH</u>)
6	Selecteer intra- en interspecies factor op basis van de diersoort in de kritische studies	$AF_3 = 2,5 \times 4$ (oraal) (<u>α-,β-,γ-HCH</u>) $AF_4 = 10$ (<u>α-,β-,γ-HCH</u>)
7	Zijn afdoende parameters (biochemisch, histopathologisch, hematologisch, urinair) meegenomen?	Ja → $AF_5 = 1$ (<u>α-,β-,γ-HCH</u>)
8	Is er informatie over ontwikkelings- en/of reproductietoxiciteit beschikbaar?	Ja → $AF_6 = 1$ (<u>β-,γ-HCH</u>) Nee → $AF_6 = 10$ (<u>α-HCH</u>)
9	Is de stof mogelijk genotoxisch op basis van uitgevoerde genotoxiciteitsonderzoek, maar ontbreekt een chronische studie?	Nee → $AF_7 = 1$ (<u>α-,β-,γ-HCH</u>)
10	Bepaal overall AF	$AF_{\text{totaal } \alpha\text{-HCH}} = 1 \times 1 \times 10 \times 10 \times 1 \times 10 \times 1 = 1000$ $AF_{\text{totaal } \beta\text{-HCH}} = 2 \times 3 \times 10 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1 = 600$ $AF_{\text{totaal } \gamma\text{-HCH}} = 1 \times 1 \times 10 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1 = 100$

Door gebrek aan voldoende gegevens is voor δ -HCH geen i-MTR afgeleid