



Advies 16008A02 - Indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor stof Cis 1,2-dichlooretheen (CAS nr. 156-59-2)

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/452003/20/FA
Stof	Cis 1,2-dichlooretheen (CAS nr. 156-59-2)
Datum aanvraag	3 maart 2022
Datum rapportage	A00: 19-9-2022 A01: 17-3-2023 A02: 02-4-2025
Auteur(s)	Femke Affourtit (RIVM-VSP)
Toetser(s)	Gerrit Wolterink (RIVM-VPZ) Joke Herremans (RIVM-VSP)
Datum toetsing	11 september 2022
Versie en status advies	A02: Dit advies vervangt versie A01 van 17-03-2023. Deze versie bevat enkele tekstuele aanpassingen naar aanleiding van bespreking in de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht, de conclusie is niet veranderd.

Inhoud

1	Inleiding.....	2
1.1	Vraagstelling.....	2
1.2	Werkwijze	2
1.3	Kenmerken van de stof	2
1.4	Toepassing van de stof	4
2	Toxicologische informatie.....	4
2.1	Beoordelingen door het RIVM en andere instanties	4
2.2	Relevante toxicologische informatie	6
2.3	Evaluatie	9
3	Afleiding indicatieve drinkwaterrichtwaarde.....	10
4	Conclusie	11
5	Status van dit advies/disclaimer	11
	Referenties.....	12
	Bijlage 1. Afkortingen	14
	Bijlage 2. Rapportageformulier cis-1,2-dichlooretheen	15

1 Inleiding

1.1 DEVraagstelling

Het RIVM heeft een aanvraag ontvangen voor een indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor Cis 1,2-dichlooretheen (CAS nr. 156-59-2). Deze indicatieve drinkwaterrichtwaarde is afgeleid in opdracht van de Inspectie Leefomgeving en Transport (ILT) in het kader van een ontheffingsaanvraag.

De hier afgeleide indicatieve 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).

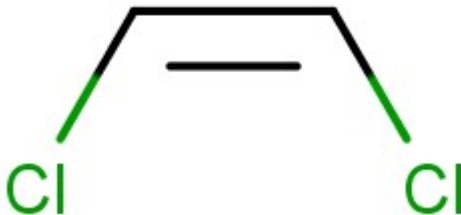
1.2 Werkwijze

De indicatieve drinkwaterrichtwaarde is een gezondheidkundig onderbouwde veilige risicogrens voor een stof in drinkwater. Deel 5 van de online handleiding voor het afleiden van indicatieve milieurisicogrenzen op de website Risico's van Stoffen beschrijft de methodiek van afleiding van deze indicatieve risicogrens. De indicatieve drinkwaterrichtwaarde is gebaseerd op de indicatieve gezondheidkundige grenswaarde voor orale inname (i-MTRoraal). Deel 3 van de online handleiding Indicatieve risicogrenzen op de website Risico's van stoffen beschrijft de methodiek voor het afleiden van MTR's, zoals het i-MTRoraal. Voor uitleg van de methode en verdere details wordt verwezen naar bovengenoemde handleidingen. Informatie over de stof

1.3 Kenmerken van de stof

Cis-1,2-dichlooretheen is een gechloreerde koolwaterstof die behoort tot de familie van 1,2-dichlooretheen, welke bestaat uit twee stereoisomeren, namelijk cis-1,2-dichlooretheen (CAS nr. 156-59-2), trans-1,2-dichlooretheen (CAS nr. 156-60-5), evenals een mengsel van deze stereoisomeren (CAS nr. 540-59-0). In de tabellen 1 en 2 staan de kenmerken van cis-1,2-dichlooretheen (CAS nr. 156-59-2) samengevat. De stofeigenschappen zijn overgenomen uit de Classificatie en Labelling (C&L) inventaris (ECHA, 2022). Voor deze stof is geen REACH registratie beschikbaar.

Tabel 1. Identiteit en status

Stofnaam	cis-1,2-dichlooretheen
IUPAC-naam	(Z)-1,2-dichloroethene
Synoniemen	cis-dichloroethylene, Acetalene dichloride, Ethene, 1,2-dichloro-, (1Z)-
CAS-nummer	156-59-2
Geharmoniseerde classificatie ¹	Acute Tox. 4* (H332)
Zelfclassificatie in C&L inventaris	STOT SE 3 (H336), Muta. 2 (H341)
REACH / (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof ²	Geen; voor het mengsel van stereo-isomeren (CAS nr. 540-59-0) en trans-1,2-dichlooretheen (CAS nr. 156-60-5) adviseert het RIVM om deze als potentiële ZZS te beschouwen (Van Herwijnen, 2020). De motivering hiervoor is dat er onzekerheid is over de carcinogene eigenschappen. De stof heeft structurele overeenkomsten met mono- en trichlooretheen welke als ZZS zijn geïdentificeerd vanwege hun geharmoniseerde classificatie als Carc. 1A of 1B. Er zijn op dit moment onvoldoende gegevens om te concluderen dat het mengsel van 1,2-dichlooretheen en trans-1,2-dichlooretheen niet ZZS zijn.
Molecuulformule	C ₂ H ₂ Cl ₂
Smiles	Cl/C=C/Cl
Structuurformule	

¹ Relevante classificatie voor gezondheidseffecten

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

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

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	96		PubChem, 2022
Oplosbaarheid in water [mg/L]	6,41x10 ³ 3,5x10 ³	Bij 25 °C Bij 25 °C	PubChem, 2022
Dampspanning [Pa]	0,024	Bij 20 °C	PubChem, 2022
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	4,13x10 ²	Bij 24 °C	PubChem, 2022
octanol/water partitiecoëfficiënt [log Kow]	1,86		PubChem, 2022

1.4 Toepassing van de stof

1,2-Dichlooretheen (beide isomeren) werd voorheen vooral gebruikt als oplosmiddel voor wassen en harsen, als extractiemiddel voor rubber en als koelvloeistof. Tegenwoordig wordt alleen nog de trans-isomeer toegepast. In het milieu komen beide isomeren voor als gevolg van anaerobe afbraak van gechloreerde oplosmiddelen zoals trichlooretheen en tetrachlooretheen (US-EPA, 2010; OEHHHA, 2018).

2 Toxicologische informatie

2.1 Beoordelingen door het RIVM en andere instanties

In de tabel 3 staan de beschikbare humaan-toxicologische evaluaties van cis-1,2-dichlooretheen samengevat. Dit zijn evaluaties van erkende (inter)nationale instanties.

Tabel 3 Beschikbare beoordelingen van de stof cis-1,2-dichlooretheen

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
US EPA, 2020	Streefwaarde (MCLG) van 70 µg/L voor drinkwater.	MCLG (Maximum Contaminant Level Goals) zijn gezondheidkundige normen voor stoffen in drinkwater.
	Richtwaarde (MCL) van 70 µg/L voor drinkwater.	MCL (maximum contamination level) is een norm die afgedwongen kan worden, waarbij rekening is gehouden met detectiegrens en mogelijkheid tot verwijderen uit water.

OEHHA, 2018	Acceptable Daily Dose (ADD) van 0,00125 mg/kg lg per dag. Public Health Goal (PHG) van 13 µg/L voor drinkwater uitgaande van een dagelijkse inname van de stof via drinkwater, inademing en dermale blootstelling van 0,075 L_{eq}/kg lg per dag en een allocatiefactor van 80%.	Op basis van toename van relatief niergewicht bij mannelijke ratten is een $BMDL_{1SD}$ van 3,76 mg/kg lg per dag berekend uit een orale 90-dagen studie met ratten blootgesteld aan cis-1,2-dichlooretheen (McCauley et al., 1990, 1995) en een veiligheidsfactor van 3000 (10 voor interspecies, 30 voor intraspecies (10 voor toxicokinetiek en $\sqrt{10}$ voor toxicodynamiek), $\sqrt{10}$ voor semi-chronisch naar chronisch, $\sqrt{10}$ voor tekortkomingen in de dataset).
RIVM (Fleuren et al., 2009)	Voorlopige drinkwaterrichtwaarde van 105 µg/L uitgaande van een TDI van 30 µg/kg lg per dag (afgeronde waarde), een persoon van 70 kg die 2 liter water per dag drinkt en een allocatiefactor van 10%.	TDI is gebaseerd op een NOAEL van 32 mg/kg lg per dag afgeleid voor verlaagd lichaamsgewicht en verlaagde hematocriet bij mannetjes uit een orale 90-dagen studie met ratten blootgesteld aan cis-1,2-dichlooretheen (McCauley et al., 1990, 1995) en een veiligheidsfactor van 1000 (10 voor interspecies, 10 voor intraspecies, 10 voor semi-chronisch naar chronisch en tekortkomingen in de dataset).
US EPA, 2010	RfD van 0,002 mg/kg per dag	Op basis van toegenomen relatief niergewicht bij mannelijke ratten is een $BMDL_{10}$ van 5,1 mg/kg lg per dag berekend uit een orale 90-dagen studie met ratten blootgesteld aan cis-1,2-dichlooretheen (McCauley et al., 1990, 1995) en een veiligheidsfactor van 3000 (10 voor inter- en intraspecies, 10 voor semi-chronisch naar chronisch, 3 voor tekortkomingen in de dataset).

ATSDR, 1996	Geen chronische orale MRL afgeleid. Intermediaire MRL _{oraal} : 0,3 mg/kg lg per dag	Op basis van een NOAEL van 32 mg/kg lg per dag afgeleid uit een orale 90-dagen studie met ratten blootgesteld aan cis-1,2-dichlooretheen (McCauley et al., 1990) en een veiligheidsfactor van 100 (10 voor intra- en interspecies).
-------------	--	---

2.2 Relevante toxicologische informatie

Het RIVM heeft cis-1,2-dichlooretheen eerder beoordeeld in 1995, 2001, 2009 en 2020 (Janssen et al., 1995, Baars et al., 2001, Fleuren et al., 2009, Van Herwijnen R, 2020). In 2020 is door RIVM een eventuele ZZS-status geëvalueerd van het mengsel van stereomeren (CAS nr. 540-59-0) en trans-1,2-dichlooretheen (CAS nr. 156-60-5). In de beoordeling uit 2009 werd een voorlopige MTR_{drinkwater} ($\approx$ drinkwaterrichtwaarde) voor cis-1,2-dichlooretheen afgeleid van 105 µg/L. Daarnaast zijn beoordelingen beschikbaar door ATSDR (1996), US-EPA (2010) en OEHHA (2018). In deze beoordelingen zijn chronische normen voor orale blootstelling afgeleid voor cis-1,2-dichlooretheen.

OEHHA (2018) heeft een literatuurstudie uitgevoerd naar toxiciteitstudies met cis-1,2-dichlooretheen die na 2006 beschikbaar zijn gekomen. Dit leverde geen nieuwe studies op. Voor cis-1,2-dichlooretheen zijn geen chronische en geen ontwikkelings- en reproductietoxiciteitsstudies beschikbaar. Er is een 90-dagen orale studie in ratten beschikbaar. Verder is de genotoxiciteit onderzocht in *in vitro* testen met prokaryotische organismen zoals *Salmonella typhimurium* en *Escherichia coli*, en eukaryote organismen, waaronder *Saccharomyces cerevisiae* en *Aspergillus nidulans*. Tevens zijn genotoxische effecten onderzocht in *in vitro* testen met Chinese hamstercellen en humane lymfocyten. Ook zijn er *in vivo* micronucleus testen uitgevoerd in muizen.

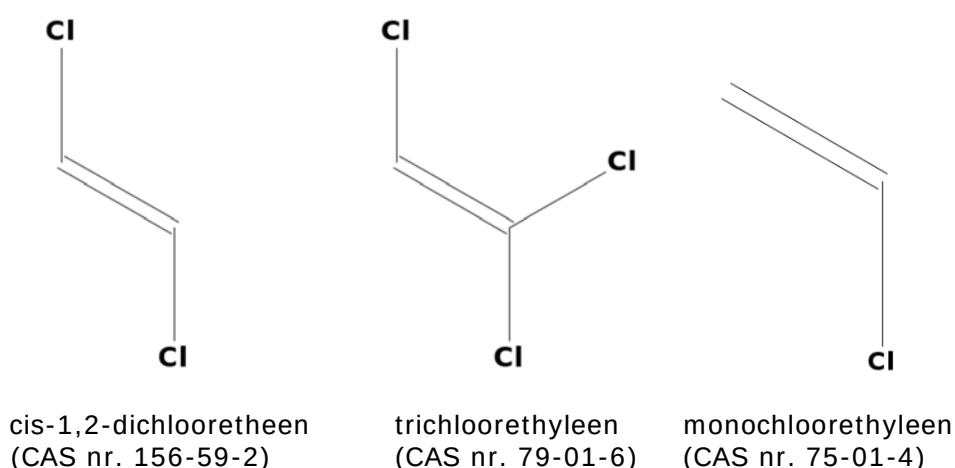
Mutageniteit

De resultaten van de *in vitro* genotoxiciteitstesten met en zonder metabolische activering met prokaryoten en eukaryoten waren negatief (US EPA, 2010). Ook de *in vitro* test met Chinese hamstercellen was negatief, echter *in vitro* werd micronucleusvorming waargenomen in humane lymfocyten. Verder induceerden cis-1,2-dichlooretheen *in vivo* chromosomale afwijkingen in beenmergcellen van vrouwelijke muizen na herhaalde intraperitoneale injecties. Echter, in een andere *in vivo* studie werden geen effecten waargenomen voor cis-1,2-dichlooretheen in het beenmerg van muizen na intraperitoneale injectie. In twee gastheer gemedieerde testen bij muizen werd een toename in mutatie en chromosomale afwijkingen waargenomen (US EPA, 2010). Volgens US EPA (2010) laten de beschikbare data over het algemeen geen genotoxiciteit zien, de uitkomst van de *in vivo* testen is inconsistent en heeft verdere bevestiging nodig. US EPA concludeert dat er geen conclusie mogelijk is ("inconclusive") en gaat voor de normafleiding uit van een drempel-effect.

Fleuren et al. (2009) verwijst voor de evaluatie van genotoxiciteit naar Baars et al. (2001) en de negatieve *in vivo* micronucleustest welke na 2001 beschikbaar is gekomen. Baars et al. (2001) concludeert dat cis-1,2-dichlooretheen *in vivo* genmutaties (in gastheer gemedieerde testen bij muizen) en chromosomale afwijkingen (in micronucleustest in beenmergcellen) veroorzaakt en past voor de normafleiding een extra veiligheidsfactor (AF) van 5 toe voor mogelijke genotoxiciteit. Fleuren et al. (2009) acht de kwaliteit van de *in vivo* studie welke na 2001 beschikbaar kwam waarin geen effecten werden waargenomen in het beenmerg van muizen na intraperitoneale injectie hoger dan van de vergelijkbare studie waarin wel effecten werden waargenomen, om die reden past Fleuren et al. (2009) geen extra AF toe voor mogelijke genotoxiciteit bij normafleiding. Hierbij wordt geen rekening gehouden met de positieve resultaten van de in gastheer gemedieerde testen bij muizen.

Carcinogeniteit

Er zijn geen data voor carcinogeniteit met cis-1,2-dichlooretheen. Het RIVM adviseert om 1,2-dichlooretheen (CAS nr. 540-59-0) en trans-1,2-dichlooretheen (CAS nr. 156-60-5) als potentiële ZKS te behandelen (Van Herwijnen, 2020). De motivering hiervoor is dat de 1,2-dichlooretheen structurele overeenkomsten heeft met mono- en trichlooretheen (Figuur 1). Mono- en trichlooretheen zijn als ZKS geïdentificeerd vanwege hun geharmoniseerde classificatie als Carc. 1A en 1B, respectievelijk. Er zijn op dit moment onvoldoende gegevens om te concluderen dat het mengsel van 1,2-dichlooretheen, trans-1,2-dichlooretheen en cis-1,2-dichlooretheen niet carcinogeen zijn.



US EPA (2010) bespreekt de beschikbare data over biotransformatie met het oog op de mogelijke carcinogene werking. De beschikbare informatie laat zien dat cis-1,2-dichlooretheen in de lever wordt omgezet naar een epoxide welke waarschijnlijk binden aan de haem-groep van het CYP2E1 en aan de sulfhydrylgroepen van aminozuren in eiwitten (Maiorino et al., 1982; Sipes en Gandolfi, 1980, zoals geciteerd in US EPA, 2010). DNA-binding van cis-1,2-dichlooretheen was negatief in een *in vitro* assay waarbij andere gechloreerde koolwaterstoffen positieve resultaten gaven (Sipes en Gandolfi, 1980 zoals geciteerd in US EPA, 2010).

Semi/subchronische studies

De enige beschikbare studie met herhaalde blootstelling is McCauley et al. (1990) zoals gepresenteerd in McCauley et al. (1995) (geciteerd in ATSDR, 1996; Baars et al., 2001; US EPA, 2010; OEHHA, 2018). Op basis van deze studie heeft RIVM, US EPA en OEHHA een orale chronische norm afgeleid van respectievelijk 30, 2 en 1,25 µg/kg lg per dag. OEHHA en RIVM hebben de chronische orale norm omgerekend naar een drinkwater norm van respectievelijk 13 en 105 µg/L.

In deze studie van McCauley et al. (1990, 1995) (geciteerd in ATSDR, 1996; Baars et al., 2001; US EPA, 2010; OEHHA, 2018) werden ratten gedurende 90-dagen via maagsonde blootgesteld aan cis-1,2-dichlooretheen bij doseringen van 0, 32, 97, 291, of 872 mg/kg lg per dag. Deze stof induceerde verlaging van het lichaamsgewicht en hematocriet en een toename van het niergewicht. De toename van relatief niergewicht bij mannelijke en vrouwelijke ratten werd geïdentificeerd als het kritische effect door US EPA (2010) en OEHHA (2018). De auteurs van de studie veronderstelden dat de toename van relatieve niergewicht gedeeltelijk te wijten kan zijn aan een verminderde toename van lichaamsgewicht aangezien histopathologische bevindingen voor niereffecten negatief waren. Ook de afwezigheid van verandering in bloedureumstikstof (BUN) en creatinine, twee klinisch-chemische parameters die indicatoren zijn voor de nierfunctie, maken het moeilijk om de biologische relevantie van verandering in relatief niergewicht te interpreteren. Echter met verschillende orale studies met trans-1,2-dichlooretheen en een inhalatiestudie van 1,2-dichlooretheen als een mengsel onderbouwen US EPA (2010) en OEHHA (2018) dat de nier doelorgaan is en selecteren toename van relatief niergewicht als het kritische effect.

Bij mannelijke ratten werd een statistisch significante toename van relatieve niergewicht waargenomen in alle dosisgroepen (14, 19, 19 en 27% bij respectievelijk 32, 97, 291 en 872 mg/kg lg per dag). Het absolute niergewicht bij mannelijke ratten was niet significant toegenomen, noch dosis gerelateerd (9, 17, 7 en 14% bij respectievelijk 32, 97, 291 en 872 mg/kg lg per dag). Bij vrouwelijke ratten werd een toename (hoewel niet statistisch significant) van relatief niergewicht waargenomen bij de drie hoogste dosering (19, 23 en 23% bij respectievelijk 97, 291 en 872 mg/kg lg per dag). Dat de toename niet statistisch significant was, kan mogelijk verklaard worden door de relatief grote variaties bij de vrouwelijke ratten binnen de dosisgroepen.

US EPA (2010) en OEHHA (2018) gebruikten dezelfde studie en hetzelfde eindpunt om tot de orale chronisch norm te komen. Beide instanties pasten BMD-analyse toe maar vanwege verschillen in de modellering leidde US EPA een BMDL₁₀ van 5,1 mg/kg lg per dag en OEHHA een BMDL_{1SD} van 3,76 mg/kg lg per dag. US EPA koos als benchmarkresponsniveau (BMR) een verandering van 10% in het relatieve niergewicht in vergelijking met de controle en OEHHA ging uit van een BMR van één standaarddeviatie (SD) van het controlegemiddelde. Verder gebruikte US EPA een N=10 en OEHHA gebruikte een N-waarde welke was gecorrigeerd voor dieren die

vroegtijdig waren overleden als gevolg van sondevoeding (N=9 (controle), 10 (32 mg/kg lg per dag), 10 (97 mg/kg lg per dag), 7 (291 mg/kg lg per dag) en 6 (872 mg/kg lg per dag) in mannelijke ratten).

RIVM (Janssen et al., 1995, Baars et al., 2001, Fleuren et al., 2009) gebruikt als uitgangspunt voor normafleiding dezelfde studie welke ook door US EPA (2010) en OEHHA (2018) is gebruikt, namelijk van McCauley et al. (1990, 1995), maar een ander eindpunt. RIVM heeft een NOAEL van 32 mg/kg lg per dag afgeleid voor verlaagd lichaamsgewicht (in mannetjes bij 97 en 290 mg/kg lg per dag) en verlaagde hematocriet (in mannetjes bij 97 en 290 mg/kg lg per dag). Effect op relatief niergewicht wordt niet beschreven in eerdere publicaties door RIVM (Janssen et al., 1995, Baars et al., 2001, Fleuren et al., 2009).

2.3 Evaluatie

De beschikbare toxicologische gegevens voor cis-1,2-dichlooretheen zijn beperkt. Het bevat slechts een 90-dagen studie en er zijn geen carcinogeniteit en ontwikkelings- en reproductietoxiciteitsstudies beschikbaar. Een mogelijkheid om een indicatieve drinkwaterrichtwaarde af te leiden is op basis van de enige beschikbare orale 90-dagen studie met ratten blootgesteld aan cis-1,2-dichlooretheen (McCauley et al., 1990, 1995). Deze studie is als uitgangspunt gebruikt voor normafleiding door zowel US EPA, OEHHA als RIVM. RIVM had echter een ander toxicologisch eindpunt (verlaagd lichaamsgewicht en verlaagde hematocriet) geselecteerd dan de recentere beoordelingen van US EPA en OEHHA. US EPA en OEHHA hebben de nier als doelorgaan geïdentificeerd op basis van studies met trans-1,2-dichlooretheen en 1,2-dichlooretheen (mengsel) en selecteren relatieve toename in niergewicht als het kritische effect. Zowel US EPA (2010) als OEHHA (2018) hebben een BMD-analyses uitgevoerd waarbij US EPA gekozen heeft voor een 10% toename in het relatief niergewicht als een relevant effectniveau (BMR) en OEHHA (2018) voor één SD. Voor continu effecten, zoals toename van relatief niergewicht, wordt 10% verandering als biologisch significant beschouwd door US EPA (2010). Ter vergelijking voerde US EPA (2010) ook een BMD-analyse uit met een BMR van één SD van het controlegemiddelde. Bij de mannelijke dieren kwamen de BMDL₁₀ en BMDL_{1SD} uit op vergelijkbare waarde (5,1 mg/kg lg per dag). Als uitgangspunt voor de indicatie drinkwaterrichtwaarde wordt de BMDL₁₀ van 5,1 mg/kg lg per dag afgeleid door US EPA (2010) als meest geschikt geacht.

De *in vitro* genotoxiciteitsstudies van cis-1,2-dichlooretheen zijn overwegend negatief en de *in vivo* testen zijn inconsistent. In de ZZS Similarity Tool³ wordt cis-1,2-dichlooretheen op basis van de structuur aangemerkt als mogelijk carcinogeen vanwege structurele overeenkomst met mono- en trichlooretheen. Ook de stofbeoordeling van RIVM in 2020 wijst op een zorg voor carcinogeniteit (Van Herwijnen, 2020). Mogelijke carcinogene werking zou zijn via een epoxide metaboliet, een genotoxisch mechanisme. Echter, DNA-adductvorming werd niet aangetoond in een *in vitro* assay (isomeer niet vermeld) (US

³ <https://rvszoekstelsysteem.rivm.nl/ZzsSimilarityTool>

EPA, 2010). Ook in de QSAR Toolbox (versie 4.5) worden geen alerts gemeld voor genotoxiciteit (niet voor cis en ook niet voor trans-1,2-dichlooretheen), maar wel een mechanistische alert voor potentiële reactiviteit die tot DNA binding kan leiden via epoxidatie (hetzelfde als voor carcinogeniteit). De structuur analogen trichlooretheen en monochlooretheen hebben respectievelijk een geharmoniseerde classificatie als Muta. 2 en een zelfclassificatie als Muta. 2 door 87 van de 730 bedrijven. Gezien de onzekerheid wat betreft de genotoxiciteit van de stof kan een genotoxische werking niet worden uitgesloten.

US EPA (2010) heeft op de BMDL₁₀ een AF van 3000 toegepast: 10 voor intra- en 10 voor interspecies variatie, 10 voor semi-chronisch naar chronisch en 3 voor tekortkomingen in de dataset. Ook binnen de Poorter et al. (2015) wordt een standaard AF van 10 voor intra- en 10 voor interspecies toegepast voor orale studies met ratten. Standaard wordt een factor 2 toegepast voor semi-chronisch naar chronisch en een factor 10 voor het ontbreken van reproductie- en/of ontwikkelingstoxiciteitsstudies. Voor cis-1,2-dichlooretheen wordt daarnaast vanwege het ontbreken van een chronische studie en de onzekerheid over genotoxische werking een extra AF van 10 toegepast, resulterend in een totale AF van 20000 (zie schema 2 in bijlage 2). De resulterende totale AF van 20000 is hoog en onzeker, maar dat is een gevolg van de beperkingen in de beschikbare data. Volgens de Poorter et al. (2015) moet bij een hoge totale AF de toepasbaarheid van de Threshold of Toxicological Concern (TTC) worden onderzocht. De TTC-benadering is een methode om bij afwezigheid van humaan-toxicologische gegevens op basis van chemische structuur een veilige dagelijkse inname voor mensen te schatten. In dit geval is door internationale instanties beoordeeld dat er voldoende stof-specifieke gegevens voorhanden zijn om een BMD-analyse uit te voeren en een norm af te leiden en is om die reden de TTC-benadering is niet gerechtvaardigd voor cis-1,2-dichlooretheen. De TTC-benadering is dan ook niet verder onderzocht. De toepassing van de AF van 20000 op de BMDL₁₀ van 5,1 mg/kg lg per dag resulteert in een indicatieve Toelaatbare Dagelijkse Inname (i-TDI) van 0,26 µg/kg lg per dag (berekening 5,1 mg/kg lg per dag gedeeld door 20000).

3 Afleiding indicatieve drinkwaterrichtwaarde

De indicatieve drinkwaterrichtwaarde wordt afgeleid op basis van de i-TDI van 0,26 µg/kg lg per dag voor een persoon van 70 kg die dagelijks 2 L water drinkt. Standaard mag drinkwater voor 20% bijdragen aan toelaatbare inname (default conform de beschreven methode in RIVM Rapport 2017-0091 (Van der Aa et al., 2017)). In Fleuren et al. 2009 is de toenmalige standaard allocatiefactor van 10% aangehouden, deze standaard waarde is door de WHO in 2011 bijgesteld naar 20% (WHO, 2011) en overgenomen in Van der Aa et al. (2017). De relatieve bijdrage van andere blootstellingsroutes naast drinkwater in Nederland is onbekend. Om die reden wordt in deze afleiding de allocatiefactor van 20% toegepast:

$$\text{i-drinkwaterrichtwaarde} = \frac{0,26 \times 70 \times 0,2}{2} = 1,8 \mu\text{g/L}$$

4 Conclusie

In onderstaande tabel is de geadviseerde indicatieve drinkwaterrichtwaarde weergegeven.

Stof (CAS nr.)	indicatieve drinkwaterrichtwaarde
Cis 1,2-dichlooretheen (CAS nr. 156-59-2)	1,8 µg/L

1,2-Dichlooretheen bestaat uit twee stereoisomeren: cis-1,2-dichlooretheen (CAS-nummer 156-59-2) en trans-1,2-dichlooretheen (CAS-nummer 156-60-5), evenals een mengsel van beide stereoisomeren (CAS-nummer 540-59-0). Wanneer beide isomeren gelijktijdig in het milieu aanwezig zijn, wordt aanbevolen te beoordelen of deze stoffen gezamenlijk moeten worden geëvalueerd.

5 Status van dit advies/disclaimer

Dit advies is opgesteld naar aanleiding van een vraag in de context van een ontheffingsaanvraag. Het advies is getoetst volgens de interne RIVM-kwaliteitsprocedures en getoetst door de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht (WK normstelling water en lucht). De indicatieve drinkwaterrichtwaarde geldt als een advieswaarde voor het Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat, dat verantwoordelijk is voor het vaststellen van normen. Deze vaststelling heeft nog niet plaatsgevonden.

Referenties

- ATSDR. 1996. Toxicological profile for 1,2-Dichloroethene August 1996.
<https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp.asp?id=464&tid=82>
- Baars AJ, Theelen RMC, Janssen PJCM, Hesse JM, van Apeldoorn ME, Meijerink MCM, Verdam L, Zeilmaker MJ. 2001. Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. RIVM Rapport nr. 711701025.
- De Poorter LRM, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE. 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2015-0057.
- ECHA. 2022. Summary of Classification and Labelling cis-dichloroethylene. Europees Chemicaliën Agentschap (ECHA). Beschikbaar via <https://www.echa.europa.eu/nl/web/guest/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/56424>, geraadpleegd 05-04-2022.
- EFSA (European Food Safety Authority), 2017. Update: use of the benchmark dose approach in risk assessment. EFSA Journal 15 (1): 4658.
- Fleuren RHLJ, Janssen PJCM, de Poorter LRM. 2009. Environmental risk limits for twelve volatile aliphatic hydrocarbons. An update considering human-toxicological data. RIVM rapport nr. 601782013/2009.
- Janssen PJCM, Van Apeldoorn ME, Van Koten-Vermeulen JEM, Mennes WC. 1995. Human-Toxicological Criteria for Serious Soil Contamination: Compounds evaluated in 1993 & 1994. RIVM rapport nr. 715810 009.
- OEHHA. 2018. Office of Environmental Health Hazard Assessment - Public Health Goals - Cis- and Trans-1,2-Dichloroethylene in Drinking Water July 2018. Pesticide and Environmental Toxicology Branch Office of Environmental Health Hazard Assessment California Environmental Protection Agency.
- PubChem 2022. Compound Summary for CID 643833, cis-1,2-Dichloroethylene. National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information. Beschikbaar via: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/cis-1_2-Dichloroethylene, geraadpleegd 12-05-2022.
- US EPA. 2020. U.S. National Archives and Records Administration's Electronic Code of Federal Regulations. 40 CFR 141.61(a). Beschikbaar via: <https://www.ecfr.gov>, geraadpleegd 24-05-2022.
- US EPA. 2010. Toxicological review of Cis-1,2-dichloroethylene and Trans-1,2-dichloroethylene (CAS Nos. cis: 156-59-2; trans: 156-60-5; mixture: 540-59-0). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS) September 2010 https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreview/s/0418tr.pdf
- Van der Aa NGFM, Van Leerdam RC, Van de Ven BM, Janssen PJCM, Smit CE, Versteegh JFM. 2017. Evaluatie signaleringsparameter nieuwe stoffen drinkwaterbeleid. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2017-0091.

Van Herwijnen R. 2020. VSP advies 14544B01: Beoordeling van de gegevens van eigenschappen van 46 stoffen en mengsels voor DCMR (vertrouwelijk advies, op verzoek opvraagbaar).

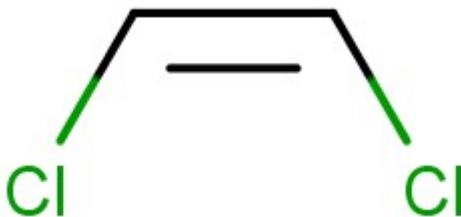
WHO. 2011. Guidelines for drinking-water quality – Fourth edition 2011. Chapter 8: Chemical aspects.

Bijlage 1. Afkortingen

ADD	Acceptable Daily Dose
AF	Assessment Factor
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BMD	Benchmark Dose
BMDL	Benchmark Dose Lower Limit
BMR	Benchmark Response
ECHA	European Chemicals Agency
MCL	maximum contamination level
MCLG	Maximum Contaminant Level Goals
MTR	Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
OEHHA	Office of Environmental Health Hazard Assessment
PHG	Public Health Goal
REACH	Registration, Evaluation and Authorisation of Chemical (Verordening EU 1907/2006)
RfD	Reference Dose
US EPA	United States Environmental Protection Agency
TDI	Toelaatbare Dagelijkse Inname
TTC	Threshold of Toxicological Concern
VR	Verwaarloosbaar Risiconiveau
WHO	World Health Organisation
WK-nwl	Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht

Bijlage 2. Rapportageformulier cis-1,2-dichlooretheen

1. IDENTITEIT EN STATUS

Stofnaam	cis-1,2-dichlooretheen
IUPAC-naam	(Z)-1,2-dichloroethene
Synoniemen	cis-dichloroethylene, Acetalene dichloride, Ethene, 1,2-dichloro-, (1Z)-
CAS-nummer	156-59-2
Geharmoniseerde classificatie ⁴	Acute Tox. 4* (H332)
Zelfclassificatie in C&L inventaris	STOT SE 3 (H336), Muta. 2 (H341)
REACH / (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof ⁵	Geen ⁶
Molecuulformule	C ₂ H ₂ Cl ₂
Smiles	Cl\C=C/Cl
Structuurformule	

¹ classificatie voor gezondheidseffecten

3. TOXICITEIT

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

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

Stap	Vraag/statement	Resultaat
1	Henry-coëfficiënt (bij 25°C) < 0,06 Pa m ³ /mol of is stof een zout?	niet van toepassing voor i-HL _{oraal}
	Evaluatie carcinogeniteit	

⁴ Relevante classificatie voor gezondheidseffecten

⁵ 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/>

⁶ Het RIVM adviseert om 1,2-dichlooretheen (CAS nr. 540-59-0) en trans-1,2-dichlooretheen (CAS nr. 156-60-5) als potentiële ZZS te behandelen (Van Herwijnen R, 2020). De motivering hiervoor is dat er onzekerheid is over de carcinogene eigenschappen. De stof heeft structurele overeenkomsten met mono- en trichlooretheen welke als ZZS zijn geïdentificeerd vanwege hun geharmoniseerde classificatie als Carc. 1A of 1B. Er zijn op dit moment onvoldoende gegevens om te concluderen dat het mengsel van 1,2-dichlooretheen en trans-1,2-dichlooretheen niet ZZS zijn.

2	Is de stof genotoxisch o.b.v. uitgevoerde genotoxiciteitsstudies?	Niet consistent → 5
3	Beoordeel beschikbare carcinogeniteitsgegevens: Is carcinogeniteit gebleken?	
4	Is het orale 10^{-4} resp. 10^{-6} levenslang risico te bepalen? 10^{-6} : i-HL t.b.v. water	
	Humane toxiciteit	
5	Is er een bestaande RIVM TDI of TCA of daarmee vergelijkbare norm?	Ja → Een voorlopige drinkwaterrichtwaarde van 105 µg/L uit 2009
6	Is bestaande TDI of TCA afgeleid door andere erkende instanties (WHO, US-EPA, ATSDR, CEPA)?	Ja → US EPA (2010) van 2 µg/kg lg per dag en OEHHA (2018) van 1,25 µg/kg lg per dag
7	Zijn er experimentele toxiciteitsdata voor de stof waaruit een i-HL _{oraal} mogelijk afleidbaar is?	Ja → 8
8	Levert afleiding volgens schema 2 een potentiële i-HL _{oraal} op?	Ja → Afleiding volgens schema 2
9	Welke potentiële i-HL is het laagste, de bestaande TDI, zelf afgeleide potentiële i-HL _{oraal} of de 10^{-4} resp. 10^{-6} levenslang risico? Kies de laagste van beide kanten als i-HL _{oraal}	

Schema 2 Afleiding i-HL uit toxiciteitsdata

Stap	Vraag /statement	Resultaat
1	Zijn er slechts acute toxiciteits-, irritatie, corrosiviteits- en/of sensibilisatiegegevens?	Nee → $AF_1 = 10$; $AF_2 = 10$
2	Is een 'life-time'-toxiciteitsstudie aanwezig?	Nee → $AF_3 = 2$
3	Zijn biochemische en histopathologische parameters onderzocht?	Ja → $AF_4 = 1$
4	Zijn zowel fertiliteits- als pre-/postnatale ontwikkelingseffecten onderzocht?	Nee → $AF_5 = 10$
5	Is de stof mogelijk genotoxisch o.b.v. uitgevoerde genotoxiciteitsstudies?	Ja → $AF_6 = 10$
6a	Is afleiding van overall NOAEL of BMDL uit dierstudies mogelijk?	Ja → $AF_7 = 1$
6b	Is afleiding van acceptabele overall LOAEL uit dierstudies mogelijk?	
7	Bepaal overall AF	$AF_{\text{totaal}} = 20000$
8	Is $AF_{\text{totaal}} \leq 10000$	Nee → TTC-benadering niet toepasbaarheid vanwege voldoende stofs specifieke gegevens waarop een norm kan worden afgeleid. $i\text{-TDI} = 0,26 \mu\text{g/kg lg per dag}$