



Advies 16211A01 – indicatieve waterkwaliteitsnormen voor 2,2'-Iminodiethanol

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

Aanvrager	Rijkswaterstaat
Projectnummer RIVM	E/124039/01
Dossiercode	16211 (voorheen 15070)
Rapportnummer	16211A01
Datum aanvraag	21-06-2021
Datum rapportage	15070A00: 29-10-2021 16211A00: 07-08-2024 16211A01: 24-10-2024
Auteur(s)	Melvin Faber Els Smit Gaby Eliesen*
Toetsers (1), datum	Stan de Groot, 29-09-2021 Charles Bodar, 30-09-2021 Joke Herremans, 21-20-2021, 15-03-2024* Marja Pronk, 31-10-2021, 06-03-2024* *afleiding i-MTR _{oraal}
Toetser (2), datum	Stan de Groot, 05-08-2024
Goedkeuring, datum	Maikel de Potter, 06-08-2024
Status van de normvoorstellen	15070A00: Getoetst volgens interne RIVM-procedure. 16211A00: Dit is een herziene versie van deeladvies 15070. Getoetst volgens interne RIVM-procedure en besproken in de <i>Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht</i> (WK-nwl). Naar aanleiding van deze bespreking is een i-MTR _{oraal} afgeleid voor de stof. De i-JG-MKN zijn gelijk gebleven, de i-MAC-MKN zijn aangepast. 16211A01: Getoetst volgens interne RIVM-procedure en tweemaal besproken in de <i>Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht</i> (WK-nwl). Naar aanleiding van de tweede bespreking zijn tekstuele wijzigingen doorgevoerd, de conclusies van het rapport zijn niet veranderd.

Inhoud

1	Inleiding.....	3
1.1	Gegevens aanvraag	3
1.2	Werkwijze	3
2	2,2'-Iminodiethanol	5
2.1	Identiteit en stofeigenschappen.....	5
2.2	Afleiding indicatieve normen voor oppervlaktewater	6
2.3	Conclusies.....	6
3	Discussie en conclusies.....	7
4	Status van dit advies/disclaimer	8
	Referenties	9
	Bijlage 1. Afkortingen	11
	Bijlage 2. Rapportageformulier i-MKN 2,2'-Iminodiethanol	12
	Bijlage 3. Afleiding i-MTR _{oraal} voor 2,2'-Iminodiethanol.....	18

1 Inleiding

1.1 Gegevens aanvraag

Het RIVM heeft een aanvraag van Rijkswaterstaat gekregen voor indicatieve normen voor (zout) oppervlaktewater voor 2,2'-Iminodiethanol (CAS-nummer 111-42-2) in het kader van een vergunningprocedure.

Voor deze stof is een indicatieve jaargemiddelde milieukwaliteitsnorm (i-JG-MKN_{zout}) en een indicatieve maximaal aanvaardbare concentratie voor zout oppervlaktewater (i-MAC-MKN_{zout, eco}) aangevraagd. Voor deze afleiding moeten ook i-MKN's voor zoet water worden afgeleid, deze zijn toegevoegd aan dit advies.

Dit advies is in 2021 opgesteld, maar door een te grote werkvoorraad pas eind 2023 besproken in de *Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht*. Naar aanleiding van deze bespreking is een i-MTR_{oraal} afgeleid, deze vervangt de Threshold of Toxicological Concern (TTC) die eerder is gebruikt voor afleiding van de i-JG-MKN_{water, voedselketen}. Er is ook gecontroleerd of in de tussentijd nieuwe relevante ecotoxiciteitsgegevens beschikbaar zijn gekomen, dit is niet het geval. Er is wel een nieuwe versie van de handleiding gepubliceerd (zie ook paragraaf 1.2), maar de conclusies zijn hierdoor niet veranderd.

Per 1 januari is de Omgevingswet in werking getreden. Daarmee zijn de namen van normen gewijzigd in 'Omgevingswaarden'. Op de website Risico's van Stoffen blijven we gemakshalve de term 'MKN' en 'norm' gebruiken. Omwille van de leesbaarheid spreken we ook in dit advies over 'MKN's' en 'normen'. De hier afgeleide i-MKN's zijn echter advieswaarden en hebben geen formele status. In Nederland is het ministerie van IenW verantwoordelijk voor het vaststellen van waterkwaliteitsnormen (zie ook Hoofdstuk 4).

1.2 Werkwijze

1.2.1 Algemeen

De afleiding van de indicatieve risicogrenzen voor oppervlaktewater is beschreven in de vernieuwde online handleiding voor het afleiden van indicatieve milieukwaliteitsnormen op de website Risico's van Stoffen¹. Deze handleiding is gebaseerd op de Europese en nationale werkwijze voor het afleiden van gedegen waterkwaliteitsnormen voor de Kaderrichtlijn water (KRW). De nieuwe handleiding is gepubliceerd tussen aanvraag en afronding van het advies. De werkwijze is grotendeels gelijk gebleven ten opzichte van de vorige handleiding (De Poorter et al., 2015). Er is wel een wijziging in de veiligheidsfactoren voor de i-MAC-MKN_{zoet, eco}, deze zijn in lijn gebracht met de huidige

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

Europese KRW-guidance. Voor de afleiding van gezondheidkundige risicogrenzen ($i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$, zie onder 1.2.2) is Deel 3 van de nieuwe handleiding gevolgd (RIVM, 2024).

Een overzicht met afkortingen gebruikt in deze rapportage is gegeven in Bijlage 1.

1.2.2 Voedselketeneffecten

Vanwege de verdenking op CMR-eigenschappen van 2,2'-Iminodiethanol moeten effecten op de voedselketen worden meegenomen bij het afleiden van de $i\text{-JG-MKN}$. De $i\text{-JG-MKN}_{\text{water, voedselketen}}$ is de concentratie in water waarbij er geen gezondheidkundige effecten zijn te verwachten als gevolg van het eten van vis. De $i\text{-JG-MKN}_{\text{water, voedselketen}}$ wordt berekend met behulp van een gezondheidkundige risicogrens, het indicatieve humane Maximaal Toelaatbare Risiconiveau voor orale blootstelling ($i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$) en een bioconcentratiefactor (BCF). De BCF is een maat voor de opname van de stof uit water door vissen. Het $i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$ geeft aan welke hoeveelheid van een stof mensen dagelijks mogen binnenkrijgen zonder dat ze schadelijke effecten op hun gezondheid ondervinden. In lijn met de herziene handleiding mag de voedselketenroute ten hoogste 20% bijdragen aan de totale inname (allocatiefactor 0,2). Verder wordt gerekend met een lichaamsgewicht van 70 kg en een dagelijkse vis- of schelpdierconsumptie van 115 gram. In formule:

$$i\text{-JG-MKN}_{\text{humaan, voedsel}} = \frac{0,2 \times i\text{-MTR}_{\text{oraal}} \times 70}{0,115} \quad (1)$$

$$i\text{-JG-MKN}_{\text{water, voedselketen}} = \frac{i\text{-JG-MKN}_{\text{humaan, voedsel}}}{\text{BCF}} \quad (2)$$

In het kader van dit advies is een $i\text{-MTR}_{\text{oraal}}$ afgeleid welke meegenomen wordt bij het afleiden van $i\text{-JG-MKN}$ (zie Bijlage 3).

1.2.3 Geraadpleegde bronnen

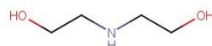
Voor dit advies zijn de standaardbronnen geraadpleegd, dat wil zeggen het REACH-registratiedossier (ECHA, 2023) en de US EPA ECOTOX Knowledgebase (US EPA, 2024).

2 2,2'-Iminodiethanol

2.1 Identiteit en stofeigenschappen

2,2'-Iminodiethanol wordt als katalysator toegepast in de petrochemie. Het wordt ook gebruikt in cosmetica en reinigingsproducten. In Tabel 2-1 en Tabel 2-2 zijn de identiteit en stofeigenschappen weergegeven. Verdere details staan in Bijlage 2.

Tabel 2-1. Identiteit en classificatie 2,2'-iminodiethanol.

Stofnaam	2,2'-iminodiethanol
IUPAC-naam	2,2'-iminodiethanol
Synoniemen	Diethanolamine, diolamine, DEA
CAS-nummer	111-42-2
Geharmoniseerde classificatie (gezondheidskundig)	Geharmoniseerde classificatie als o.a.: H373 STOT RE 2
REACH/ Zeer Zorgwekkende Stof	Opgenomen op CoRAP ² vanwege verdenking CMR-eigenschappen; potentiële ZZS ³ Afleiding van de i-MKN _{water} , voedselketen is nodig vanwege verdenking CMR
Molecuulformule	C ₄ H ₁₁ NO ₂
Smiles	N(CCO)CCO
Structuur-formule	

Tabel 2-2. Relevante fysisch-chemische eigenschappen van 2,2'-iminodiethanol en informatie over gedrag in het milieu.

Eigenschap	Waarde	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	105,14	
Versijningsvorm	Vaste stof	ECHA (2023)
Oplosbaarheid in water [g/L]	1000	ECHA (2023)
Dampspanning [Pa]	0,009	ECHA (2023)
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	3,97*10 ⁻⁶	ECHA (2023)
Octanol/water partitiecoëfficiënt [log K _{ow}]	-2,46	ECHA (2023)

² CoRAP = Community Rolling Action Plan. Stoffen op CoRAP zijn of worden onderwerp van een stofevaluatie onder REACH.

³ 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/>

Eigenschap	Waarde	Referentie
Afbreekbaarheid	93% (Readily biodegradable)	ECHA (2023)
Log K _{oc} [L/kg]	0,99	ECHA (2023)
pK _a	8,99	ECHA (2023)

Het programma Epi Suite (US EPA, 2000-2012) voorspelt de massaverdeling over de milieucompartimenten in steady state. Bij 100% emissie naar water is die verdeling 99,8% in water, 0,2% in sediment en 0% in lucht.

2.2 Afleiding indicatieve normen voor oppervlaktewater

2.2.1 Voedselketenroute

2,2'-Iminodiethanol is verdacht CMR en daarom wordt de voedselketenroute meegenomen. Op basis van toxicologische gegevens is door het RIVM een i-MTR_{oraal} afgeleid van 3,4 µg/kg lichaamsgewicht per dag (zie Bijlage 3). Op basis van deze waarde en een worst-case BCF van 9,16 L/kg (zie Bijlage 2 voor alle BCF-waarden) is een i-JG-MKN_{water, voedselketen} berekend van 0,045 mg/L (45 µg/L; Bijlage 2).

2.2.2 Ecotoxiciteit

Voor het afleiden van de i-MKN_{eco} is gebruik gemaakt van het REACH-registratiedossier (ECHA, 2023) en de US EPA ECOTOX Knowledgebase (US EPA, 2024).

De acute dataset bevat studies voor algen, kreeftachtigen, vissen, amfibieën, waterplanten, mollusken en wormen. De chronische dataset bevat studies voor algen en kreeftachtigen.

De laagste waarde voor acute toxiciteit is een ErC₅₀ van 2,1 mg/L uit een 96-uurs studie met de alg *Raphidocelis subcapitata*. De laagste waarde voor chronische toxiciteit is een NOEC van 0,42 mg/L uit een 7- tot 10-daagse studie met de watervlo *Ceriodaphnia dubia*. Bij deze combinatie van gegevens wordt de i-JG-MKN_{zoet, eco} afgeleid met een veiligheidsfactor van 50 op de laagste waarde voor chronische toxiciteit. Dit levert een waarde van 8,4 µg/L. De i-JG-MKN_{zout, eco} wordt afgeleid met een extra factor 10 op de i-JG-MKN_{zoet, eco} en is 0,84 µg/L. Beide waarden zijn lager dan de i-JG-MKN_{water, voedselketen}.

De i-MAC-MKN_{zoet, eco} wordt bepaald aan de hand van de laagste acute L(E)C₅₀ en een veiligheidsfactor. Met de ErC₅₀ van 2,1 mg/L en een veiligheidsfactor van 100, levert dit een i-MAC-MKN_{zoet, eco} van 0,021 mg/L (21 µg/L). De i-MAC-MKN_{zout, eco} wordt afgeleid met een extra factor 10 en is 0,0021 mg/L, oftewel 2,1 µg/L.

2.3 Conclusies

Directe ecotoxiciteit is de bepalende route. De i-JG-MKN_{zoet} is 8,4 µg/L, de i-JG-MKN_{zout} is 0,84 µg/L. De i-MAC-MKN_{zoet, eco} is 21 µg/L, de i-MAC-MKN_{zout, eco} is 2,1 µg/L.

3 Discussie en conclusies

In dit advies worden indicatieve waterkwaliteitsnormen voorgesteld voor 2,2'-Iminodiethanol. Tabel 3-1 geeft een samenvatting van de voorgestelde waarden voor zoet- en zoutwater. Omdat 2,2'-Iminodiethanol niet sterk adsorbeert aan zwevende stof, gelden deze voor zowel opgeloste concentraties als voor totaalconcentraties (zonder filtratie).

Tabel 3-1. Overzicht van voorgestelde indicatieve waterkwaliteitsnormen voor 2,2'-Iminodiethanol. Alle waarden zijn afgerond op twee significante cijfers en gelden voor zowel de opgeloste concentratie als de totaalconcentratie.

Stof	zoetwater [µg/L]		zoutwater [µg/L]	
	i-JG-MKN	i-MAC-MKN	i-JG-MKN	i-MAC-MKN
2,2'-Iminodiethanol	8,4	21	0,84	2,1

4 Status van dit advies/disclaimer

Dit advies is opgesteld naar aanleiding van een vraag in de context van een vergunningverlening/ontheffingsaanvraag.

Het advies is getoetst volgens de interne RIVM-kwaliteitsprocedures en besproken in de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht (WK-nwl). Het voorstel wordt als advies aangeboden aan het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat. Het ministerie kan het RIVM-advies gebruiken om indicatieve waterkwaliteitsnormen vast te stellen. Deze vaststelling heeft nog niet plaatsgevonden.

Referenties

- BAuA. 2021. SUBSTANCE EVALUATION CONCLUSION as required by REACH Article 48 and EVALUATION REPORT for 2,2'-Iminodiethanol (DEA). Beschikbaar via: <https://echa.europa.eu/documents/10162/a3d436dc-ae3e-5001-66df-d42ff1be7e6>. Geraadpleegd op: 29-3-2024.
- BAuA. 2024. CLH report. Proposal for Harmonised Classification and labelling for 2,2'-Iminodiethanol; diethanolamine. Beschikbaar via: <https://echa.europa.eu/documents/10162/5fb32f61-f453-1bfc-f3c7-723444c1fdc1>. Geraadpleegd op: 29-3-2024.
- Biobyte. 2006. Bio-Loom for Windows (computer programma). Versie 1.5. Claremont, USA, Biobyte Corp.
- De Poorter L, van Herwijnen R, Janssen P, Smit CE. 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. RIVM Rapport 2015-0057.
- EC. 2002. European Union Risk Assessment Report Acrylamide. CAS: 79-06-1. EINECS: 201-173-7. 1st Priority List Volume: 24. EUR 19835 EN. EUROPEAN COMMISSION JOINT RESEARCH CENTRE.
- ECHA. 2023. Registratiedossier 2,2'-iminodiethanol. Eerste publicatie 2 Maart 2011. Laatste wijziging 16 Mei 2023. <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/15770>. Geraadpleegd: 19 Juli, 2021 en 31 Juli, 2024.
- EFSA. WHO. 2016. Review of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach and development of new TTC decision tree. EFSA Supporting Publications 13 (3): 1006E.
- EMA. 2018. CVMP assessment report regarding the request for an opinion under Article 30(3) of Regulation (EC) No. 726/2004. In relation to the potential risk for the consumer resulting from the use of diethanolamine as an excipient in veterinary medicinal products for food-producing species. Document EMA/CVMP/468348/2018. Beschikbaar via: <https://www.odenet.gr/media/k2/attachments/opinion-CVMP.pdf>. Geraadpleegd op: 21-5-2024.
- IARC. 2013. Diethanolamine. In: Some chemicals present in industrial and consumer products, food and drinking-water. Volume 101. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Beschikbaar via: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Some-Chemicals-Present-In-Industrial-And-Consumer-Products-Food-And-Drinking-water-2012>. Geraadpleegd op: 29-3-2024.
- NSF International. 2008. Diethanolamine. CAS # 111-42-2. Oral Risk Assessment Document. Samenvatting beschikbaar via ITER: <https://tera.org/sseus/iternew/chemdetail.php?rec=DIETHANOLAMINE&hide1=000000000000000087&term1=diethanolamin&kind1=name&orgs11=0&stype1=startwith&start1=>. Geraadpleegd op: 21-5-2024
- RIVM. 2024. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. Deel 3: Humane toxiciteit – Toelichting. Versie 1.0. Beschikbaar via:

<https://rvs.rivm.nl/documenten/deel-3-afleiding-indicatief-mtrhumaan>. Geraadpleegd op: 21-5-2024.

US EPA. 2000-2012. Estimation Programs Interface Suite™ for Microsoft® Windows, v 4.11. United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA. (computer programma). Versie 4.11.

US EPA. 2024. ECOTOX Knowledgebase.

<https://cfpub.epa.gov/ecotox/search.cfm>. Geraadpleegd: 12-25 Juli, 2021 en 31 July, 2024.

Bijlage 1. Afkortingen

Normtypen

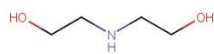
i-JG-MKN _{water, voedselketen}	indicatieve jaargemiddelde milieukwaliteitsnorm voor water op basis van effecten in de voedselketen
i-JG-MKN _{zoet}	indicatieve jaargemiddelde milieukwaliteitsnorm voor zoet / zout oppervlaktewater
i-JG-MKN _{zout}	indicatieve jaargemiddelde milieukwaliteitsnorm voor zoet / zout oppervlaktewater op basis van ecotoxiciteit
i-JG-MKN _{zoet, eco}	indicatieve jaargemiddelde milieukwaliteitsnorm voor zoet / zout oppervlaktewater op basis van acute ecotoxiciteitsgegevens
i-JG-MKN _{zout, eco}	indicatieve jaargemiddelde milieukwaliteitsnorm voor zoet / zout oppervlaktewater op basis van chronische ecotoxiciteitsgegevens
i-JG-MKN _{zoet, eco-acuut}	indicatieve jaargemiddelde milieukwaliteitsnorm voor zoet oppervlaktewater op basis van acute ecotoxiciteitsgegevens
i-JG-MKN _{zoet, eco-chronisch}	indicatieve jaargemiddelde milieukwaliteitsnorm voor zoet oppervlaktewater op basis van chronische ecotoxiciteitsgegevens
i-MAC-MKN _{zoet, eco}	indicatieve maximaal aanvaardbare concentratie voor zoet / zout oppervlaktewater (altijd gebaseerd op ecotoxiciteit)
i-MAC-MKN _{zout, eco}	

Overige afkortingen

AF	assessment factor
BCF	bioconcentratiefactor
BMDL	benchmark dose lower limit
DN(M)EL	derived no (minimal) effect level
DT ₅₀	halfwaardetijd
EC ₅₀	concentratie die 50% effect veroorzaakt
E _r C ₅₀	concentratie die 50% effect veroorzaakt op groeisnelheid (r)
i-MTR	indicatief Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau
LC ₅₀	concentratie die 50% sterfte veroorzaakt
Log K _{oc}	log van de verdelingscoëfficiënt tussen water en organisch
Log K _{ow}	koolstof log van de verdelingscoëfficiënt tussen water en octanol
KRW	Kaderrichtlijn Water
MW	molecuulgewicht
N(L)OAE	no (Lowest) Observed Adverse Effect Level
NOEC	no observed effect concentration
NOE _r C	no observed effect concentration voor groeisnelheid (r)
PoD	point of departure
pK _a	dissociatieconstante
REACH	Registration, Evaluation and Authorisation of Chemical (Verordening EU 1907/2006)
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
SEv	stofevaluatie
TTC	toxicological threshold of concern
UF	uncertainty factor
US EPA	United States Environmental Protection Agency
ZZS	zeer zorgwekkende stof

Bijlage 2. Rapportageformulier i-MKN 2,2'-Iminodiethanol

1. IDENTITEIT EN CLASSIFICATIE

Stofnaam	2,2'-iminodiethanol
IUPAC-naam	2,2'-iminodiethanol
Synoniemen	Diethanolamine, diolamine, DEA
CAS-nummer	111-42-2
Stofgroep volgens EPIWin	Aliphatic amines
Bekend gebruik	Katalysator, petrochemie, cosmetica, reinigingsproducten, tussenproduct synthese herbiciden
Classificatie/ trigger voedselketen	Geharmoniseerde classificatie als o.a.: H373 STOT RE 2 Afleiding MKN _{water} , voedselketen getriggerd door verdenking CMR
REACH/ Zeer Zorgwekkende Stof	Opgenomen op CoRAP ⁴ vanwege verdenking CMR-eigenschappen; potentiële ZZS ⁵
Molecuulformule	C ₄ H ₁₁ NO ₂
Smiles	N(CCO)CCO
Structuurformule	

2. FYSISCH-CHEMISCHE EIGENSCHAPPEN

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Ref.
Molecuulgewicht [g/mol]	105,14		
Verschijningsvorm	Vaste stof	Bij 20°C en 1013 hPa	ECHA (2023)
Smeltpunt [°C]	27	Bij 1013 hPa	ECHA (2023)
Kookpunt [°C]	269,9	Bij 1013 hPa	ECHA (2023)
Oplosbaarheid in water [g/L]	1000	Bij 20°C	ECHA (2023)
Log K _{ow}	-2,46	Bij 25°C	ECHA (2023)
	-1,81		(US EPA, 2000-2012)
	-1,43	Experimenteel	(Biobyte, 2006)
Dampspanning [Pa]	0,009	Bij 20°C	ECHA (2023)

⁴ CoRAP = Community Rolling Action Plan. Stoffen op CoRAP zijn of worden onderwerp van een stofevaluatie onder REACH.

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/>

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Ref.
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	3,97*10 ⁻⁶	Bij 25°C	ECHA (2023)
pK _a	8,99	Bij 25°C	ECHA (2023)

3. GEDRAG EN LOTGEVALLEN IN HET MILIEU

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Ref.
Afbreekbaarheid	Readily biodegradable	93% na 28d (o.b.v. OECD TG 301 F)	ECHA (2023)
DT50 hydrolyse	-		
DT50 water/sediment	-	Stof is readily biodegradable	ECHA (2023)
Log K _{oc} [L/kg]	0,99	O.b.v. QSAR (geschatte waarde)	ECHA (2023)
Als MW < 700 g/mol:			
BCF [L/kg]	2,69/9,16	QSAR-berekening	ECHA (2023)
	3,162	Standaardwaarde voor stoffen met log K _{ow} <1	US EPA (2000-2012)

4. TOXICITEIT

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

Resultaten	Referentie
i-MTR _{oraal} = 3,4 µg/kg lichaamsgewicht per dag	Zie Bijlage 3

4.1 Ecotoxiciteit

ACUUT					
Soort	Duur	Para-meter	Waarde [mg/L]	Opmerking	Ref.
Algen					
<i>Ankistrodesmus bibrarianus</i>	72h	ErC50	57,5		ECHA (2023)
Chlorococcales	24h	EC50	>1000	Eindpunt: assimilation efficiency	US EPA (2021)
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	72h	ErC50	14,9		ECHA (2023)
<i>Phaeodactylum tricornutum</i>	72h	EC50	86,96	Eindpunt: onbekend; zoutwatersoort	ECHA (2023)
<i>Raphidocelis subcapitata</i>	96h	ErC50	2,1		US EPA (2021)
<i>Skeletonema costatum</i>	96h	EC50	103	Eindpunt: Chlorophyll a concentration; zoutwatersoort	US EPA (2021)

ACUUT					
Soort	Duur	Para- meter	Waarde [mg/L]	Opmerking	Ref.
Kreeftachtigen					
<i>Americamysis bahia</i>	96h	LC50	207	Zoutwatersoort	US EPA (2021)
<i>Artemia salina</i>	24h	LC50	2800	Zoutwatersoort	US EPA (2021)
<i>Asellus intermedius</i>	96h	LC50	>100		US EPA (2021)
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	48h	EC50	30,1		ECHA (2023)
<i>Daphnia magna</i> ¹	96h	LC50	55		US EPA (2021) / ECHA (2023)
<i>Gammarus fasciatus</i>	96h	LC50	>100		US EPA (2021)
<i>Hyalella azteca</i>	96h	LC50	344		ECHA (2023)
Vissen					
<i>Carassius auratus</i>	24h	LC50	800		US EPA (2021)
<i>Cyprinodon variegatus</i>	96h	LC50	>540	Zoutwatersoort	US EPA (2021)
<i>Gambusia affinis</i>	6d	LC50	560	96h LC50 = 1400 mg/L	US EPA (2021)
<i>Lepomis macrochirus</i>	96h	LC50	775		US EPA (2021)
<i>Leuciscus idus ssp. melanotus</i>	48h	LC50	1430		US EPA (2021)
<i>Oncorhynchus mykiss</i>	96h	LC50	460		ECHA (2023)
<i>Pimephales promelas</i>	96h	LC50	>100		US EPA (2021)
Amfibiën					
<i>Xenopus laevis</i>	48h	LC50	1174		US EPA (2021)
Waterplanten					
<i>Lemna gibba</i>	7d	EC50	48		US EPA (2021)
<i>Lemna minor</i>	7d	EC50	544		US EPA (2021)
Mollusken					
<i>Helisoma trivolvis</i>	96h	LC50	>100	Niet in de US EPA database, wel in het studierapport	US EPA (2021)
<i>Planorbella trivolvis</i>	96h	LC50	≥100		US EPA (2021)
Wormen					

ACUUT					
Soort	Duur	Para-meter	Waarde [mg/L]	Opmerking	Ref.
<i>Girardia tigrina</i>	96h	LC50	≥100		US EPA (2021)
<i>Lumbriculus variegatus</i>	96h	LC50	≥100		US EPA (2021)

1: Een studie met *Daphnia magna* is beschikbaar met als uitkomst een 96h LC50 van 1 mg/L. Omdat de bron niet beschikbaar is en het volgens de US EPA ECOTOX Knowledgebase een formulatie betreft, is gekozen om de beter gedocumenteerde waarde uit de US EPA ECOTOX Knowledgebase en REACH-registratiedossier te gebruiken.

CHRONISCH					
Soort	Duur	Para-meter	Waarde [mg/L]	Opmerking	Ref.
Algen					
<i>Ankistrodesmus bibraianus</i>	72h	ErC10	30,1		ECHA (2023)
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	72h	ErC10	2,4		ECHA (2023)
<i>Phaeodactylum tricornutum</i>	72h	NOEC	1,6	NOEC = LOEC/10. Eindpunt: onbekend; zoutwatersoort	ECHA (2023)
<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72h	ErC10	1,1		ECHA (2023)
<i>Skeletonema costatum</i>	120h	NOEC	216	Eindpunt: population changes, general; zoutwatersoort	US EPA (2021)
Kreeftachtigen					
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	7-10d	NOEC	0,42	NOEC = NOEL van <4,2 (LOEC)/10	US EPA (2021)
<i>Daphnia magna</i>	21d	EC10	1,05	Eindpunt: reproductie	ECHA (2023)
Waterplanten					
<i>Lemna gibba</i>	7d	NOEC	216		US EPA (2021)
<i>Lemna minor</i>	7d	NOEC	216		US EPA (2021)

5. Afleiding i-risicogrenzen

i-JG-MKNzoet

i-JG-MKN_{water, voedselketen}

Stap	Resultaat	Opmerking
1	Afleiding van de i-JG-MKN _{water, voedselketen} wordt getriggerd	
2	i-JG-MKN _{humaan, voedsel} = 0,41	$3,4 \times 70 \times 0,2 / 0,115 = 0,41 \text{ mg/kg voedsel}$

Stap	Resultaat	Opmerking
3	i-JG-MKN _{water, voedselketen} = 0,045 mg/L = 45 µg/L	i-JG-MKN _{humaan, voedsel} / BCF = 0,41 / 9,16 = 0,045 mg/L
4	De i-JG-MKN _{water, voedselketen} wordt gebruikt voor de selectie van de i-JG-MKN _{zoet} en i-JG-MKN _{zout}	

Stap	Vraag/statement	Resultaat
1	gedegen norm aanwezig?	Nee → 2
2	experimentele data voor water?	Ja → 4
3	niet van toepassing	
4	acute en chronische data	i-JG-MKN _{zoet, eco-acute} = $L(E)C_{50,min} / AF =$ mg/L / 1000 = 2,1/1000 = 2,1 µg/L i-JG-MKN _{zoet, eco-chronisch} = $NOEC_{min} / AF = 0,42$ mg/L / 500 = 0,84 µg/L
5	data voor gehele acute en/of chronische basisset?	Ja → 6
6	NOEC voor tenminste kreeftachtige of vis en NOEC beschikbaar voor soort met $L(E)C_{50,min}$	Ja → i-JG-MKN _{zoet, eco} = i-JG-MKN _{zoet, eco-chronisch} X 10 = 0,84 x 10 = 8,4 µg/L → 8
7	niet van toepassing	
8	i-JG-MKN _{zoet, eco} = 8,4 µg/L	

selectie i-JG-MKN_{zoet}

	Opmerking
i-JG-MKN _{water, voedselketen} = 45 µg/L	
i-JG-MKN _{zoet, eco} = 8,4 µg/L	
De laagste bepaalt de i-JG-MKN _{zoet} :	
i-JG-MKN_{zoet} = 8,4 µg/L	

i-JG-MKN_{zout}selectie i-JG-MKN_{zout}

	Opmerking
i-JG-MKN _{voedselketen, water} = 45 µg/L	
i- JG-MKN _{zout, eco} = 0,84 µg/L	i- JG-MKN _{zout, eco} = i-JG-MKN _{zoet, eco} / 10 = 8,4/10 = 0,84 µg/L
De laagste bepaalt de i-JG-MKN _{zout} :	
i-JG-MKN_{zout} = 0,84 µg/L	

i-MAC-MKN_{zoet, eco}

Stap	Vraag/statement	Resultaat
1	gedegen norm aanwezig?	Nee → 2
2	experimentele data voor water?	Ja → 4
3	niet van toepassing	
4	i-MAC-MKN_{zoet, eco} = 0,021 mg/L = 21 µg/L	i-MAC-MKN _{zoet, eco} = L(E)C _{50,min} / AF = 2,1/100 = 0,021 mg/L = 21 µg/L

i-MAC-MKN_{zout, eco}

Stap	Resultaat	Opmerking
1	i-MAC-MKN_{zoet, eco} = 0,021 mg/L = 21 µg/L i-MAC-MKN_{zout, eco} = 0,0021 mg/L = 2,1 µg/L	i-MAC-MKN _{zout, eco} = i-MAC-MKN _{zoet, eco} / 10 = 0,021/10 = 0,0021 mg/L = 2,1 µg/L

Bijlage 3. Afleiding i-MTR_{oraal} voor 2,2'-Iminodiethanol

Beoordelingen door het RIVM en andere instanties

In Tabel 1 staan de beschikbare humaan-toxicologische evaluaties van deze stof samengevat. Dit zijn evaluaties van erkende (inter)nationale instanties.

Tabel 1 Beschikbare beoordelingen van de stof

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
NSF International, 2008	Orale reference dose (RfD) voor niet-kanker effecten: 0,01 mg/kg lichaamsgewicht per dag	Gebaseerd op orale NOAEL van 14 mg/kg lichaamsgewicht per dag uit 13-weeken drinkwaterstudie met ratten en totale uncertainty factor (UF) van 1000
EMA, 2018	Orale permissible daily exposure (PDE) voor carcinogeniteit: 1. 0,425 µg/kg lichaamsgewicht per dag (indien gebaseerd op tumor incidentie) 2. 0,333 µg/kg lichaamsgewicht per dag (indien gebaseerd op choline-deficiëntie als onderliggend mechanisme)	1. Gebaseerd op een dermale BMDL ₁₀ ⁶ van 2,55 mg/kg lichaamsgewicht per dag uit 2-jaar studie met muizen en totale UF van 6000 2. Gebaseerd op dermale NOAEL van 10 mg/kg lichaamsgewicht per dag uit 4-weeken studie met muizen en totale UF van 30.000
BAuA, 2021 ⁷	Orale derived no-effect level (DNEL) voor niet-kanker effecten: 0,0113 mg/kg lichaamsgewicht per dag	Gebaseerd op orale LOAEL van 6,8 mg/kg lichaamsgewicht per dag uit EOGRTS met ratten en totale assessment factor (AF) van 600
BAuA, 2021 ⁷	Orale derived minimal effect level (DMEL) voor carcinogeniteit: 1,78 ng/kg lichaamsgewicht per dag	Gebaseerd op orale T25 ⁸ van 1,78 mg/kg lichaamsgewicht per dag uit levenslange drinkwaterstudie met omzettingsproduct N-nitrosodiethanolamine (NDELA) in ratten, AF 4, en hoge-naar-lage dosis factor 250.000 (lineaire extrapolatie naar 10 ⁻⁶ kankerrisico)

⁶ De BMDL10 (Benchmark Dose Lower Confidence Limit voor een effect van 10%). In dit geval is het een schatting van de dosis die correspondeert met 10% verhoging van de tumorincidentie ten opzichte van de controlegroep.

⁷ In het conclusie-document van de Substance Evaluation (SEv) van 2,2'-Iminodiethanol onder REACH heeft de evaluerende lidstaat Duitsland ten behoeve van een risicobeoordeling orale DNEL/DMELs voor de algemene bevolking afgeleid. Deze gezondheidkundige grenswaarden zijn niet door ECHA beoordeeld.

⁸ De T25 is de dosis waarbij 25% van de dieren een tumor zou krijgen na levenslange blootstelling aan de stof.

In 2008 heeft NSF International een orale RfD voor 2,2'-iminodiethanol afgeleid voor niet-kanker effecten van 0,01 mg/kg lichaamsgewicht per dag op basis van een 13-weken drinkwaterstudie in ratten (zie hieronder). Het uitgangspunt (point of departure, PoD) was een NOAEL van 14 mg/kg lichaamsgewicht per dag voor effecten in het bloed (verminderde vorming van rode bloedcellen) en verminderde nierfunctie. Daarop werd een totale UF van 1000 toegepast (10 voor intraspecies verschillen, 10 voor interspecies verschillen, 3 voor blootstellingsduur en 3 voor een incomplete dataset), resulterend in een orale RfD van 0,01 mg/kg lichaamsgewicht per dag (NSF International, 2008).

In 2018 heeft het Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP) van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) een orale PDE afgeleid voor carcinogeniteit (EMA, 2018). Uitgaande van een drempelbenadering (want 2,2'-iminodiethanol werd als niet-genotoxisch beoordeeld) heeft de CVMP middels twee benaderingen de PDE berekend:

- In de eerste benadering is als PoD de laagste BMDL₁₀ voor toename in levertumorincidentie gekozen zoals gevonden in een 2-jaar dermale studie met muizen (zie hieronder). Deze laagste BMDL₁₀ van 2,55 mg/kg lichaamsgewicht per dag werd gedeeld door een totale UF van 6000 (2 voor extrapolatie BMDL₁₀ naar no effect level, 3 voor route-to-route extrapolatie, 10 voor interspecies verschillen, 10 voor intraspecies verschillen en 10 voor ernst van het effect), resulterend in een orale PDE van 0,425 µg/kg lichaamsgewicht per dag.
- In de tweede benadering is het gekozen PoD een NOAEL van 10 mg/kg lichaamsgewicht per dag voor veranderingen in de choline homeostase (gezien als meest waarschijnlijke mechanisme van de inductie van levertumoren) uit een 4-weken dermale studie met muizen (zie hieronder). Op deze NOAEL werd een totale UF van 30.000 toegepast (3 voor route-to-route extrapolatie, 10 voor duur van de studie, 10 voor interspecies verschillen, 10 voor intraspecies verschillen en 10 voor ernst van het effect), resulterend in een orale PDE van 0,333 µg/kg lichaamsgewicht per dag.

Tot slot zijn er door de lidstaat Duitsland in het kader van een SEv onder REACH, orale gezondheidkundige grenswaarden voor 2,2'-iminodiethanol voor de algemene bevolking afgeleid (BAuA, 2021). Voor niet-kanker effecten werd als PoD een LOAEL van 6,8 mg/kg lichaamsgewicht per dag voor effecten op bloed en nieren in een orale EOGRS met ratten (zie hieronder) genomen. Gedeeld door een totale AF van 600 (2 voor verschil in blootstellingsduur, 4 voor allometrische schaling, 2,5 voor overige interspecies verschillen, 10 voor intraspecies verschillen en 3 voor extrapolatie van LOAEL naar NOAEL) werd een orale DNEL van 0,0113 mg/kg lichaamsgewicht per dag verkregen.

Onder de aanname dat mogelijk een genotoxisch werkingsmechanisme betrokken is bij de inductie van levertumoren in muizen, is tevens een orale DMEL voor de algemene bevolking afgeleid. Duitsland veronderstelt dat na dermale blootstelling van muizen aan 2,2'-iminodiethanol, mogelijk het genotoxisch carcinogene nitrosamine N-

nitrosodiethanolamine (NDELA) gevormd zou kunnen worden. Het PoD voor deze benadering was afkomstig uit een drinkwaterstudie waarin ratten levenslang gedurende 5 dagen per week NDELA via het drinkwater kregen toegediend, in doseringen overeenkomend met 0, 1,5, 6, 25, 100 of 400 mg/kg lichaamsgewicht per dag). Bij alle doseringen werd een toename in levertumoren gezien (Preussman et al., 1982, zoals geciteerd in BAuA, 2021), met als T25 1,78 mg/kg lichaamsgewicht per dag, gecorrigeerd naar een blootstellingsduur van 7 dagen per week. Na toepassing van een AF van 4 voor allometrische schaling en een hoge-naar-lage dosis factor van 250.000 (voor lineaire extrapolatie naar een kankerrisico van 1 op 10^{-6}), werd een orale DMEL van 1,78 ng/kg lichaamsgewicht per dag verkregen.

Relevante toxicologische informatie

Een korte samenvatting van de relevante toxicologische informatie is gebaseerd op de evaluatie van 2,2'-iminodiethanol door IARC (IARC, 2013), Duitsland (in het kader van de SEv (BAuA, 2021) en het opstellen van een voorstel voor geharmoniseerde classificatie (BAuA, 2024) en EMA (EMA, 2018).

Toxicokinetiek

2,2'-Iminodiethanol wordt opgenomen na orale toediening (57% opname bij ratten). De hoogste blootstelling is in de lever en nier met een halfwaardetijd uit de weefsels van ongeveer 6 dagen. Accumulatie na herhaalde blootstelling is waarschijnlijk. Kleinere hoeveelheden (<1,0%) worden aangetroffen in bloed, hersenen, milt en hart, voornamelijk door integratie in fosfolipiden. 2,2'-Iminodiethanol wordt opgenomen in fosfolipiden. De opname in fosfolipiden leidt tot langere halfwaardetijden en dit kan bij chronische dosering leiden tot bioaccumulatie. Urine is de belangrijkste uitscheidingsroute voor ongemetaboliseerd 2,2'-iminodiethanol.

Dermale absorptie van 2,2'-iminodiethanol lijkt soort- en concentratieafhankelijk te zijn. In een in vivo dermale absorptie studie met eenmalige blootstelling varieert de absorptie bij ratten tussen 3-16% en bij muizen tussen 27-58%. Bij hogere doseringen was de absorptie hoger. De distributie van 2,2'-iminodiethanol na dermale blootstelling was vergelijkbaar als na orale blootstelling. In vitro is de dermale absorptie bij de muis 10 keer hoger dan bij de rat en 20 keer hoger dan bij humaan huidweefsel. Bij herhaalde blootstelling (in vitro, 72 uur, humaan huidmodel), passeerde 1% van de 2,2'-iminodiethanol de huid.

2,2'-Iminodiethanol is structureel vergelijkbaar met ethanolamine en choline. 2,2'-Iminodiethanol concurreert met ethanolamine en choline als substraat voor uptake transporters in fosfolipiden en kan daardoor de synthese van fosfolipiden en de cholinehomeostase verstoren. Choline is een essentiële stof voor alle zoogdieren met een brede rol in het lichaam, aangezien het een belangrijke bron is van methylgroepen en wordt gebruikt als bestanddeel van celmembranen en de neurotransmitter acetylcholine.

Bij lage pH en warmte kan 2,2'-iminodiethanol in aanwezigheid van nitriet omgezet worden in het genotoxisch carcinogene nitrosamine NDELA. Nitrosamine formatie kan in vivo in de maag plaatsvinden.

Toxiciteit bij herhaalde dosering (orale studies)

Er zijn twee 13-weeken drinkwaterstudies van de NTP beschikbaar, één met ratten en één met muizen. Ratten werden blootgesteld aan concentraties 2,2'-iminodiethanol in drinkwater van 0, 320, 630, 1250, 2500, en 5000 ppm in mannetjes (overeenkomend met 0, 25, 48, 97, 202, 436 mg/kg lichaamsgewicht per dag) en 0, 160, 320, 630, 1250, en 2500 ppm in vrouwtjes (overeenkomend met 0, 14, 32, 57, 124, 242 mg/kg lichaamsgewicht per dag). Dit resulteerde in effecten op bloed en nieren bij alle concentraties bij beide geslachten. Verder werden effecten waargenomen op het centraal zenuwstelsel bij mannetjes en vrouwtjes bij respectievelijk 202 en 124 mg/kg lichaamsgewicht per dag. Ook was de lever in gewicht toegenomen bij mannetjes en vrouwtjes bij respectievelijk 48 en 32 mg/kg lichaamsgewicht per dag. Uit deze studie is door Duitsland een LOAEL afgeleid van 14 mg/kg lichaamsgewicht per dag voor vrouwtjes en 25 mg/kg lichaamsgewicht per dag voor mannetjes (BAuA, 2021). NSF International (2008) beschouwt 14 mg/kg lichaamsgewicht per dag niet als LOAEL maar als NOAEL, omdat de effecten die optraden in het bloed en de nier minimaal waren en de helling voor de dosis-responscurve relatief vlak was. Omdat de studie niet kritisch is voor afleiding van de i-MTR_{oraal} is dit verder niet beoordeeld door RIVM.

Muizen werden blootgesteld aan concentraties 2,2'-iminodiethanol in drinkwater van 0, 630, 1250, 2500, 5000 en 10000 ppm (overeenkomend met 0, 104, 178, 442, 807, 1674 mg/kg lichaamsgewicht per dag in mannetjes en 0, 142, 347, 884, 1154, 1128 mg/kg lichaamsgewicht per dag in vrouwtjes), resulterend in dosisafhankelijke hepatotoxiciteit, nefrotoxiciteit en cardiale toxiciteit. Op basis van het meest kritische effect, necrotische leverschade, is door Duitsland een LOAEL afgeleid van 630 ppm (overeenkomend met 104 mg/kg lichaamsgewicht per dag bij mannetjes en 142 mg/kg lichaamsgewicht per dag bij vrouwtjes) (BAuA, 2021).

Mutageniteit en carcinogeniteit

2,2'-Iminodiethanol test negatief in *in vitro* testen voor genmutaties in bacteriën en in muizenlymfocytcellen, voor chromosomale afwijkingen in hepatocyten van ratten en voor uitwisseling van zusterchromatiden of chromosomale afwijkingen in Chinese hamster ovariumcellen. In vivo test 2,2'-iminodiethanol negatief voor micronucleus formatie in perifere bloederythrocyten van muizen na herhaalde dermale blootstelling en, volgens EMA (2018) test 2,2'-iminodiethanol ook negatief voor DNA-schade in een orale comet assay in ratten. Naast deze negatieve resultaten in standaard mutageniteitstesten is er zwak bewijs voor mutageniteit in meer experimentele testen (aneuploidie in *Drosophila*, en toename van mutaties in β -catenin *Catnb* genen maar niet in *H-ras* genen).

De NTP heeft voor 2,2'-iminodiethanol 2-jaar carcinogeniteitsstudies uitgevoerd in muizen en ratten. Muizen werden via de huid op 5 dagen

per week blootgesteld aan 0, 40, 80, 160 mg/kg lichaamsgewicht per dag. De incidentie van tumoren was bij alle doseringen significant verhoogd in de lever bij mannetjes en vrouwtjes en in de niertubuli bij mannetjes. Mannelijke en vrouwelijke ratten werden via de huid op 5 dagen per week blootgesteld aan respectievelijk 0, 16, 32, 64 mg/kg lichaamsgewicht per dag en 0, 8, 16, 32 mg/kg lichaamsgewicht per dag. In ratten werden geen verhoogde tumorincidenties gevonden. EMA heeft voor de adenomen, carcinomen en blastomen in de lever en de adenomen in de niertubuli in de dermale muizenstudie BMDL₁₀'s afgeleid met behulp van EPA-software BMDS 2.6.0.1. De laagste BMDL₁₀ was 2,55 mg/kg lichaamsgewicht per dag, voor de combinatie van adenomen, carcinomen en blastomen in de lever van mannetjesmuizen (EMA, 2018). Tot slot werd in een 20-weeken dermale studie met transgene muizen geen toename in huidtumoren gezien. Er zijn geen carcinogeniteitstudies beschikbaar met de orale of inhalatoire blootstellingsroute. Wel wordt opgemerkt dat in de 2-jaar dermale studie zeer waarschijnlijk ook orale opname is geweest door likken/'grooming' van de vacht.

IARC heeft 2,2'-iminodiethanol geclassificeerd als mogelijk carcinogeen voor mensen (groep 2B), op basis van voldoende bewijs in poefdieren en onvoldoende bewijs in de mens (IARC, 2013).

Het mechanisme achter het ontstaan van niertumoren is niet duidelijk. Voor wat betreft de levertumoren wordt, vanwege de overwegend negatieve resultaten voor 2,2'-iminodiethanol in mutageniteitsstudies, een genotoxisch werkingsmechanisme weinig aannemelijk geacht door IARC en EMA. Ook acht IARC het niet waarschijnlijk dat de levertumoren het gevolg zijn van nitrosering van 2,2'-iminodiethanol tot NDELA. Dit nitrosamine is een genotoxisch carcinogeen en veroorzaakt ook levertumoren. Echter, Duitsland en EMA geven aan dat de vorming van NDELA, onder specifieke omstandigheden, niet uitgesloten kan worden en mogelijk een rol speelt bij de inductie van levertumoren na 2,2'-iminodiethanol toediening. Duitsland past dientengevolge, in tegenstelling tot EMA, een niet-drempelwaarde benadering toe leidt een DMEL af in plaats van een DNEL voor carcinogene effecten. IARC vindt het onwaarschijnlijk dat NDELA wordt gevormd onder verwijzing naar de studie van Stott et al. (2000). In deze studie was geen NDELA aantoonbaar in urine, bloed en maaginhoud van muizen die gedurende 2 weken (7 dagen/week) dermaal of via maagsonde blootgesteld waren aan 160 mg/kg lichaamsgewicht per dag 2,2'-iminodiethanol, met of zonder toevoeging van 40 mg/kg lichaamsgewicht per dag natriumnitriet in het drinkwater.

Het mechanisme waar volgens IARC meer bewijs voor is, is inductie van choline deficiëntie in de lever, door remming van choline opname. Dit mechanisme wordt relevant bevonden voor de mens (IARC, 2013). EMA (2018) leidt voor dit effect een NOAEL van 10 mg/kg lichaamsgewicht per dag af, op basis van een studie van Lehman-McKeeman et al. (2002). Daarin werden muizen gedurende 4 weken op 5 dagen per week dermaal blootgesteld aan 0, 10, 20, 40 of 160 mg/kg lichaamsgewicht per dag 2,2'-iminodiethanol, wat resulteerde in een afname in leverconcentraties van choline, choline-metabolieten en S-adenosyl

methionine (de belangrijkste methyldonor voor veel methyleringsreacties).

Reproductie en ontwikkelingstoxiciteit (orale studies)

Voor de orale route zijn er met 2,2'-iminodiethanol een EOGRTS, een gemodificeerde OECD 421 screening studie op reproductie-/ontwikkelingstoxiciteit en een ontwikkelingstoxiciteitstudie in ratten uitgevoerd. De screeningstudie fungeerde als dose-range finding studie voor de EOGRTS. Daarnaast is er nog een door de NTP uitgevoerde ontwikkelingstoxiciteitstudie in ratten beschikbaar.

In de EOGRTS werden ratten blootgesteld via het drinkwater aan 0, 100, 300 en 1000 ppm 2,2'-iminodiethanol. Gemiddeld genomen over alle studie-onderdelen en cohorten komen deze doseringen overeen met 0, 12,75, 37,68 en 128,35 mg/kg lichaamsgewicht per dag. Qua algemene toxiciteit werden als belangrijkste effecten microcytaire anemie en nefrotoxiciteit (in zowel mannetjes als vrouwtjes) en erosie/ontsteking van de kliermaag (in vrouwtjes) waargenomen. Omdat er al effecten werden gezien bij de laagste dosering van 100 ppm (op bloedparameters bij mannetjes en op gewichten van nier en lever bij mannetjes en vrouwtjes), werd door Duitsland uit deze studie een LOAEL van 100 ppm afgeleid voor algemene toxiciteit, overeenkomend met 6,8 mg/kg lichaamsgewicht per dag voor mannetjes en 10,2 (pre-mating) mg/kg lichaamsgewicht per dag voor vrouwtjes (BAuA, 2021, 2024).

Qua fertiliteit werden geen effecten gezien in de P0 mannetjes. In de P0 vrouwtjes waren er een verlaagd aantal implantaties en nestgrootte en verlengde zwangerschapsduur. In de F1 mannetjes werd feminisatie van borstklier en effecten op sperma en testis gezien en in F1 vrouwtjes verlenging en onregelmatige oestrus cyclus, ovarium atrofie, luteale cysten, minder tot geen corpora lutea en follikels en toename van secretie in de borstklier. Deze effecten waren allemaal statistisch significant verhoogd bij de hoogste dosering van 1000 ppm. De NOAEL voor fertiliteit werd door Duitsland afgeleid op 300 ppm, overeenkomend met 37,7 mg/kg lichaamsgewicht per dag (BAuA, 2021).

Er werden ook effecten op de ontwikkeling van pups gezien. De postnatale overleving was verlaagd en de groei van de pups was vertraagd. Tevens waren er indicaties voor ontwikkelingsneurotoxiciteit (degeneratie van zenuwweefsel en neuronale disfunctie) en ontwikkelingsimmunotoxiciteit (verlaagde CD4/CD8 ratio's en verhoogde T4 spiegels), en werd een toename van eosinofiele cysten in de hypofyse gezien. Duitsland heeft een LOAEL voor ontwikkelingstoxiciteit afgeleid van 100 ppm, overeenkomend met 12,25 mg/kg lichaamsgewicht per dag (gemiddelde van de cohorten 1A/1B en 2A) (BAuA, 2021).

In de screeningstudie werden soortgelijke effecten gezien als in de EOGRTS, maar waren de geteste doseringen hoger. In de 13-weeken drinkwaterstudie met ratten (zie hierboven) werden ook effecten op testis en sperma gezien (met NOAEL van 48 mg/kg lichaamsgewicht per dag), maar geen effecten op de oestrus cyclus of op de vrouwelijke

voortplantingsorganen. Zowel in het conclusiedocument van de SEv als in het voorstel voor geharmoniseerde classificatie wordt voor de effecten op fertiliteit en ontwikkeling een relatie verondersteld met de effecten van 2,2'-iminodiethanol op choline opname en metabolisme (BAuA, 2021, 2024).

In de ontwikkelingstoxiciteitstudie van de NTP kregen vrouwtjes ratten 2,2'-iminodiethanol via maagsonde toegediend op dag 6-19 van de dracht, in doseringen van 0, 50, 125, 200, 250 of 300 mg/kg lichaamsgewicht per dag. Vanaf 125 mg/kg lichaamsgewicht per dag werd een toename in postimplantatieverlies en postnatale sterfte gezien en een verlaagd geboortegewicht en verminderde postnatale groei, bij matige tot hoge maternale toxiciteit. Duitsland heeft voor deze studie een NOAEL van 50 mg/kg lichaamsgewicht per dag afgeleid voor zowel maternale toxiciteit als ontwikkelingstoxiciteit (BAuA, 2021, 2024).

Evaluatie

Het RIVM heeft nog niet eerder een i-MTR_{oraal} afgeleid voor 2,2'-iminodiethanol. Wel is de stof eerder geëvalueerd door IARC (2013) en zijn er gezondheidkundige grenswaarden afgeleid door EMA (2018) en NSF International (2008). Deze waarden zijn niet één op één over te nemen, omdat ofwel de keuze voor de assessment factoren niet conform de huidige methode is (EMA) of omdat er nieuwe data beschikbaar zijn (NSF International). Daarnaast is 2,2'-iminodiethanol ook geëvalueerd door Duitsland in een SEv onder REACH (BAuA, 2021) en in een voorstel voor geharmoniseerde classificatie (BAuA, 2024). Alhoewel in het kader van de SEv ook gezondheidkundige grenswaarden zijn afgeleid door Duitsland, zijn deze niet beoordeeld en vastgesteld door een (inter)nationaal erkende instantie zoals ECHA en daarom niet rechtstreeks over te nemen.

2,2'-Iminodiethanol is kankerverwekkend in muizen na dermale toediening, maar niet in ratten. Gegevens over eventuele carcinogeniteit na orale toediening ontbreken, maar kan niet uitgesloten worden. Absorptie van 2,2'-iminodiethanol via de orale route is zeer waarschijnlijk groter dan via de dermale route, en in de dermale carcinogeniteitstudie is er waarschijnlijk ook orale opname geweest door likken/'grooming' van de vacht. 2,2'-Iminodiethanol is echter niet genotoxisch gebleken in een batterij aan in vitro en in vivo testen. Tot slot is 2,2'-iminodiethanol ook reproductie- en ontwikkelingstoxisch, en heeft het effecten op o.a. het bloed en de nieren.

Het is onwaarschijnlijk dat genotoxiciteit van de stof zelf het mechanisme achter de tumorvorming is. Ook nitrosering van 2,2'-iminodiethanol tot het genotoxisch carcinogene nitrosamine NDELA wordt onwaarschijnlijk geacht, omdat vorming van NDELA niet is aangetoond in muizen na zowel orale als dermale toediening van 2,2'-iminodiethanol in aanwezigheid van nitriet (zie hierboven). Het meest waarschijnlijke mechanisme lijkt vooralsnog choline-deficiëntie door een verandering in de choline-homeostase te zijn (zie hierboven). Dit (drempel)mechanisme speelt mogelijk ook een rol bij de reproductie- en ontwikkelingstoxische effecten. Voor de afleiding van de i-MTR_{oraal} voor

2,2'-iminodiethanol wordt daarom uitgegaan van een drempelbenadering.

Kijkend naar de verschillende effecten van 2,2'-iminodiethanol is carcinogeniteit het gevoeligste eindpunt, met een laagste overall (no-)effect level van 2,55 mg/kg lichaamsgewicht per dag. Dit is de BMDL₁₀ voor de incidentie van levertumoren in mannelijke muizen in een 2-jaar dermale studie waarin 2,2'-iminodiethanol gedurende 5 dagen per week werd toegediend. Deze dermale BMDL₁₀ wordt als PoD genomen voor de i-MTR_{oraal}-afleiding en moet worden gecorrigeerd van 5 naar 7 dagen per week toediening en omgezet worden naar een orale PoD door te delen door 2 (factor 2 is de default AF voor route-to-route extrapolatie conform ECHA guidance R.8.4.2⁹). De orale PoD wordt daarmee: $(2,55 \text{ mg/kg lichaamsgewicht per dag} \times 5/7)/2 = 0,91 \text{ mg/kg lichaamsgewicht per dag}$. Op de gecorrigeerde orale PoD wordt een totale AF van 175 toegepast welke is opgebouwd uit factoren voor allometrische schaling (factor 7 voor de muis), overige interspecies verschillen (factor 2,5) en intraspecies verschillen (factor 10). Dit resulteert in een waarde van: $0,91 \text{ mg/kg lichaamsgewicht per dag} / 175 = 5,2 \text{ } \mu\text{g/kg lichaamsgewicht per dag}$.

Als alternatief PoD voor het eindpunt carcinogeniteit zou ook de NOAEL van 10 mg/kg lichaamsgewicht per dag voor de effecten van 2,2'-iminodiethanol op choline genomen kunnen worden. Ook deze NOAEL, afkomstig uit een 4-weken dermale studie met muizen waarin 2,2'-iminodiethanol op 5 dagen per week werd toegediend, moet dan eerst worden gecorrigeerd naar 7 dagen per week toediening en omgezet worden naar een orale PoD (AF 2). De orale PoD wordt daarmee: $(10 \text{ mg/kg lichaamsgewicht per dag} \times 5/7)/2 = 3,57 \text{ mg/kg lichaamsgewicht per dag}$. Op de gecorrigeerde orale PoD wordt een totale AF van 1050 toegepast welke is opgebouwd uit factoren voor allometrische schaling (factor 7 voor de muis), overige interspecies verschillen (factor 2,5), intraspecies verschillen (factor 10) en extrapolatie van de studieduur van subacuut naar chronisch (factor 6). Dit resulteert in een waarde van: $3,57/1050 = 3,4 \text{ } \mu\text{g/kg lichaamsgewicht per dag}$.

De laagste van deze twee, 3,4 $\mu\text{g/kg}$ lichaamsgewicht per dag, wordt gekozen als i-MTR_{oraal} voor 2,2'-iminodiethanol. Deze verdisconteert ook voor andere effecten van de stof, waarvoor de laagste PoD een LOAEL is van 6,8 mg/kg lichaamsgewicht per dag voor effecten op bloed en de nier in F0 mannetjes uit de orale EOGRTS met ratten. Na toepassing van een totale AF van 600 opgebouwd uit factoren voor extrapolatie van LOAEL naar NOAEL (factor 3), allometrische schaling (factor 4 voor rat), overige interspecies verschillen (factor 2,5), intraspecies verschillen (factor 10) en extrapolatie van de studieduur van semi-chronisch naar chronisch (factor 2), zou dit resulteren in een waarde van: $6,8 \text{ mg/kg lichaamsgewicht per dag} / 600 = 11,3 \text{ } \mu\text{g/kg lichaamsgewicht per dag}$.