



Stuurgroep Normstelling water en lucht

Akkoord WG normstelling water en lucht	22 mei 2018
Akkoord SG normstelling water en lucht	2 juli 2018

A. van Leeuwenhoeklaan 9
Bilthoven
3721 MA Bilthoven
www.rivm.nl

T 030 274 91 11
F 030 274 29 71

Datum
15 april 2018

Behandeld door
C.E. Smit
VSP

T 030 274 33 92
F 030 274 44 01
els.smit@rivm.nl

memo

beleidsmatig vaststellen van luchtnorm hexafluorpropeen

Gevraagde actie

De Werkgroep normstelling water en lucht heeft een normvoorstel voor lucht behandeld en verzoekt de Stuurgroep dit beleidsmatig vast te stellen en daarmee akkoord te gaan met publicatie op de website Risico's van Stoffen.

Toelichting

In 2012 heeft het RIVM de GGD geadviseerd over de risico's van hexafluorpropeen (CAS 116-15-4) naar aanleiding van luchtemissies. Om de berekende jaarconcentraties te kunnen toetsen op mogelijke gevolgen voor de gezondheid van omwonenden, is destijds een toxicologische grenswaarde afgeleid (Toelaatbare Concentratie in Lucht, TCL). De destijds voorgestelde norm voor jaargemiddelde blootstelling is $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$. In 2016 heeft het RIVM de Omgevingsdienst Zuid-Holland Zuid (OZHZ) gemeld dat de in 2012 afgeleide waarde nog steeds de huidige stand van kennis weergeeft¹. Daarom wordt voorgesteld om de in 2012 afgeleide waarde van $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ vast te stellen als MTR voor lucht. HFP is niet opgenomen op de lijst van (potentieel) Zeer Zorgwekkende Stoffen.

Bijlage: afleiding TLC (MTR voor lucht)

¹

https://www.ozhz.nl/fileadmin/uploads/Bedrijfdossiers_Chemours/Beantwoording_vragen_OZHZ_over_HFP_Gereed.pdf



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Afleiding van een Toelaatbare Concentratie in Lucht (TCL) voor hexafluorpropeen

Advies aangevraagd door:	E. Schols (RIVM/IMD)
Datum aanvraag:	17-09-2012
Datum advies:	20-09-2012
Opgesteld door:	PJCM Janssen (RIVM/SIR)
Toetsing:	W.C. Mennes, C. de Heer (RIVM/SIR)
Project no. RIVM:	E/609100/03/AA

Inleiding

Door een bedrijf in Dordrecht is over een onbekende periode van lange duur (mogelijk tot 20 jaar) per abuis de stof hexafluorpropeen naar de lucht geëmitteerd. Om de mogelijk gevolgen voor omwonenden te bepalen, zijn verspreidingsberekeningen uitgevoerd. Om de berekende jaarconcentraties te kunnen toetsen op mogelijke gevolgen voor de gezondheid van omwonenden is een toxicologische grenswaarde nodig (Toelaatbare Concentratie in Lucht, TCL). In het onderstaande wordt deze waarde afgeleid.

Toxicologische informatie hexafluorpropeen

Het RIVM heeft voor hexafluorpropeen een eerdere voorlopige beoordeling gepubliceerd in het kader van een project over emissies in de Tweede en Derde Merwedehaven te Dordrecht (RIVM 2000). Hexachloorpropeen is ook beoordeeld door de US-EPA in het kader van het AEGE-project (EPA 2007). Hexafluorpropeen is geregistreerd in REACH-kader. In het dossier zoals aanwezig in de REACH ECHA-database zijn de diverse toxicologische studieresultaten samengevat en worden DNELs voorgesteld voor de algemene bevolking.

De beschikbare gegevens over het metabolisme van hexafluorpropeen wijzen op glutathionconjugatie in lever en nieren waarbij het molecuul grotendeels intact blijft. In nieren vindt vervolgens omzetting van dit glutathionconjugaat naar een cysteineconjugaat plaats. Een deel van het cysteineconjugaat wordt geactiveerd tot een toxische thiolverbinding door cysteineconjugaat- β -lyase. Dit enzym komt in relatief hoge concentraties voor in de nieren. Vandaar dat deze stof, en verwante verbindingen nierschade geven. Het cysteineconjugaat (*N*-acetyl-*S*-(1,1,2,3,3-hexafluoropropyl)-*L*-cysteïne) is de voornaamste metaboliet in urine (EPA 2007).

Het kritische toxische effect voor hexafluorpropeen is de reeds genoemde nierschade, bestaand uit necrose van de proximale tubuli. Longeffecten in de vorm van oedeem/congestie (vochtophoping) doen zich ook voor maar pas hogere concentratie. Respiratoire irritatie werd niet waargenomen in de uitgevoerde inhalatie-experimenten in proefdieren (testconcentraties tot boven 1000 mg/m³). De nierschade door hexafluorpropeen zoals waargenomen in proefdieren wordt ook voor andere haloalkanen gerapporteerd. Voor hexafluorpropeen werd de nierschade al na eenmalige inhalatie waargenomen in proefdierstudies. EPA (2007) leidde hiervoor een acute NOAEL af van 140 ppm (854 mg/m³) afkomstig uit een rattenstudie met 4 uur blootstelling (LOAEL 320 ppm). Na inhalatie gedurende 2 weken (6 uur/dag, 5 dagen/week) werden in ratten niereffecten waargenomen bij 200 ppm maar niet bij 50 ppm. In de muis deden zich met hetzelfde studieprotocol niereffecten voor bij ≥ 75 ppm (NOAEL 20 ppm). Twee inhalatoire 90-dagenstudies zijn uitgevoerd in respectievelijk rat en muis, beide met testconcentraties van 0, 10, 50 en 150 ppm (blootstelling 6 uur/dag, 5 dagen per week). In de muis deden zich niereffecten (tubulaire regeneratie, cytomegalie en necrose, nefropathie) voor bij 50 en 100 ppm maar niet bij 10 ppm (NOAEL). In de rat was geen histologische nierschade waarneembaar. De enige effecten bij de rat waren een verlaagd aantal lymfocyten in het bloed en verhoogde diurese (verhoogde urineproductie) mogelijk wijzend op beginnend niereffect. De NOAEL in deze studie was 10 ppm (ECHA, EPA 2007).

Met hexafluorpropeen zijn geen chronische proeven uitgevoerd. De resultaten van de beschikbare genotoxiciteitsproeven zijn deels tegenstrijdig. Testen in bacteriën waren negatief. Genmutatietesten in zoogdiercellen in vitro waren ook negatief. Een cytogenetische test in zoogdiercellen in vitro was echter positief. In vivo worden verschillende micronucleustesten in muizen gerapporteerd. Eén test was positief maar herhaling van die test liet geen effect zien. Deze discrepantie kan niet opgehelderd worden omdat geen volledige rapportage beschikbaar van de negatieve studie (de positieve is beoordeeld in RIVM, 1991). Een verdere in vivo test in ratten (UDS in levercellen) was eveneens negatief (RIVM 1991, EPA 2007, ECHA).

Voor de reactieve thiolmetaboliet van gechlloreerde haloalkanen (hexachloorbutadieen, tetrafluoretheen, trichlooretheen) is genotoxiciteit in bacteriecellen (Ames-test) aangetoond maar de reactieve thiolmetaboliet van gefluorideerde haloalkanen (hexafluorpropeen, tetrafluoretheen) was negatief (NTP 1997).

Voor hexafluorpropeen zijn geen studies van ontwikkelings- en reproductietoxiciteit beschikbaar. De beschikbare subacute en subchronische toxiciteitsstudies lieten geen effect zien op reproductieorganen. Ook voor verwante stoffen ontbreken studies naar ontwikkelings- en reproductietoxiciteit. In toxiciteitstudies is alleen voor tetrafluoretheen een effect op de mannelijke geslachtstorgaan (testesatrofie, verminderde spermaproductie) gerapporteerd bij zeer hoge concentratie (2489 ppm) (IUCLID).

Evaluatie

Het kritische effect voor hexafluorpropyleen is niertoxiciteit. Deze is toe te schrijven aan de vorming van specifieke metabolieten van de stof in de nieren. Gutathionconjugaten worden in lever en nieren omgezet naar cysteïneconjugaten die op hun beurt door een nierenzym naar een reactieve thiolverbinding kunnen worden omgezet. Dit mechanisme van nierbeschadiging is bekend voor diverse haloalkanen, inclusief de verwante fluorverbindingen tetrafluoretheen en hexafluorisobutyleen. Het beschikbare bewijsmateriaal wijst erop dat de mens minder gevoelig is voor dit effect dan de rat en de muis. Voor acute blootstelling is voor hexafluorpropeen de NOEL voor nierschade in de rat 140 ppm (854 mg/m³). Bij langduriger blootstelling treedt de nierschade al bij lagere concentraties op. Uit een 90-dagen inhalatie-experiment in de muis komt een NOEL voor niereffecten van 10 ppm (61 mg/m³). Voor hexafluorpropeen is geen chronische toxiciteitsstudie beschikbaar. Ook ontbreken gegevens over reproductietoxiciteit en ontwikkelingstoxiciteit. In de uitgevoerde 90-dagenexperimenten waren geen effecten waarneembaar in reproductieorganen.

Uit de beschikbare genotoxiciteitsgegevens is geen eenduidige conclusie te trekken. Carcinogeniteitsgegevens ontbreken voor hexafluorpropeen. De gegevens voor het verwante tetrafluoretheen, dat ook de kenmerkende niereffecten induceert in proefdieren, laten zien dat tumorvorming in de nieren mogelijk is. Deze tumoren zouden kunnen ontstaan door een genotoxische werking door de gevormde reactieve thiolmetabooliet. Maar zoals NTP (1997) aangeeft, is voor de reactieve thiolmetabooliet van gechlloreerde haloalkanen genotoxiciteit aangetoond maar voor de gefluorideerde niet. Tetrafluoretheen induceerde in proefdieren ook tumoren in lever en in het bloedvormende systeem. Of hexafluorpropeen deze potentie ook heeft is onbekend. Concluderend blijft op het punt van de mogelijke carcinogene werking door hexafluorpropeen enige onzekerheid bestaan.

Op basis van nierschade als kritisch effect kan overall een NOAEL van 10 ppm (61 mg/m³) worden afgeleid afkomstig uit de 90-dagen muizenstudie (blootstelling gedurende 6 uur/dag, 5 dagen per week). Deze NOAEL komt overeen met 11 mg/m³ op continue basis (omrekening van 30 uur per week naar 168 uur). Op basis van deze NOAEL kan als volgt een TCL worden afgeleid. Voor extrapolatie van subchronische naar chronische blootstellingduur wordt een factor van 4 gebruikt. Deze factor is geschat op basis de resultaten voor wat betreft niereffecten van de chronische en subchronische studie voor tetrafluoretheen. Voor extrapolatie van proefdier naar mens wordt een factor 1 gebruikt vanwege de bekende grotere gevoeligheid van ratten voor de kritische niereffecten.¹ Voor bescherming van gevoelige groepen in de bevolking wordt de standaardfactor factor van 10 toegepast. Voor ontbrekende gegevens over reproductietoxiciteit en carcinogeniteit wordt een extra factor van 10 in rekening gebracht. Dit leidt tot een voorgestelde TCL van 30 µg/m³ (afgeronde waarde).

Conclusie

TCL: 30 µg/m³

Referenties

EPA (2007) Acute Exposure Guideline Levels (AEGs) for hexafluoropropylene. (CAS Reg. No. 116-15-4. Interim 1: 11/2007

EPA (2008) Acute Exposure Guideline Levels (AEGs) for Tetrafluoroethylene. (CAS Reg. No. 116-14-3. INTERIM: 06/2008.

IUCLID data-file voor hexafluorpropeen

IUCLID data-file voor tetrafluoretheen

Iyer et al. (1998) Cysteine conjugate β - Lyase-dependent metabolism of compound A (2 - [fluoromethoxy] - 1,1,3,3,3 - pentafluoro - 1 - propene) in human subjects anesthetized with Sevoflurane and in Rats Given Compound A. *Anesthesiology*: March 1998 - Volume 88 - Issue 3 - p 611–618.

NTP (1997) Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of Tetrafluoroethylene in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies) (CAS No. 116-14-3).

RIVM (1991) 1,1,2,3,3,3-Hexafluorpropylene. ACT Adviesrapport t.b.v. EEC Scientific Committee for Food, Working Group on Packaging Materials, d.d. 22-03-1991.

RIVM (2000) Emissie en verspreiding van geur en toxische stoffen in de omgeving van de Tweede en Derde Merwedehaven te Dordrecht en de hiermee samenhangende gezondheidsaspecten. RIVM Rapport nr. 609021018.

¹ De standaard extrapolatiefactor van 2,5 zoals aanbevolen voor inhalatiestudies (conform REACH-guidance) wordt dus op 1 gesteld.