



RIVM-VSP advies 14602A00

A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl
KvK Utrecht 30276683
T 030 274 91 11
F 030 274 29 71
info@rivm.nl

Opdrachtgegevens

Opdracht	Afleiden indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor de stof: Di-ethyleentriaminepenta-azijnzuur (DTPA-H5; CAS 67-43-6).
Opdrachtgever	Inspectie Leefomgeving en Transport (ILT)
Projectnummer RIVM	M/450004/18/AA
Datum opdracht	08-06-2018
Datum rapportage	09-07-2018
Auteur(s)	Femke Affourtit (RIVM-VSP)
Toetsers(s)	Paul Janssen (RIVM-VSP); Bianca van den Ven (RIVM-VPZ)
Datum toetsing	04-07-2018
Status	Definitief

Inhoud

1	Inleiding	3
2	Werkwijze	3
3	Resultaten en discussie	3
4	Conclusie	4
5	Literatuur	5

1 Inleiding

Voor het beoordelen van een ontheffingsaanvraag voor de inname van oppervlaktewater ten behoeve van de drinkwaterbereiding is door ILT aan RIVM gevraagd om een drinkwater richtwaarde af te leiden voor de stof Di-ethyleentriaminepenta-azijnzuur (DTPA-H5; CAS 67-43-6).

2 Werkwijze

De standaard methode voor de afleiding van drinkwaterrichtwaarde is op basis van een toxicologische norm voor levenslange blootstelling (TDI (Toelaatbare Dagelijkse Inname) in mg/kg lg/dag) waarvan een deel wordt gealloceerd aan drinkwater. Dit allocatiepercentage wordt gekozen rekening houdend met de te verwachten mate van blootstelling via andere routes zoals voedsel en het milieu. De selectie of afleiding van een geschikte toxicologische norm voor levenslange blootstelling, die als basis kan dienen voor een ad hoc-richtwaarde voor drinkwater, is uitgevoerd volgens de methodiek die is beschreven in RIVM Rapport 2017-0091 (Van der Aa et al., 2017).

3 Resultaten en discussie

3.1 Di-ethyleentriaminepenta-azijnzuur (DTPA-H5; CAS 67-43-6)

DTPA is een chelerende stof die wordt gebruikt om inwendige besmetting met radioactief materiaal te bestrijden. Verder worden complexen van DTPA met gadolinium gebruikt als contrast-verbindingen in MRI. Tevens wordt DTPA gebruikt bij de extractie van grondmonsters.

In RIVM rapport 2017-0091 worden in bijlage 4 voor antropogene stoffen drinkwaterrichtwaarden vermeld die door RIVM en andere instanties zijn afgeleid (Van der Aa et al., 2017). Voor DTPA is een tijdelijke drinkwaterrichtwaarde van 350 µg/L afgeleid door KWR (Schriks, et al. 2010). Deze drinkwaterrichtwaarde is gebaseerd op de NOAEL van 100 mg/kg lg/dag voor ontwikkelingseffecten (verhoogde incidentie foetale misvormingen) in een teratogeniciteitsonderzoek volgens OECD richtlijn 414. Ratten werden gedurende dag 6-15 van de zwangerschap via orale gavage blootgesteld aan DTPA-Na5. Met een onzekerheidsfactor van 1000 (100 voor inter- en intraspecies en 10 voor extrapolatie naar chronisch) resulteerde dit een TDI van 0,1 mg/kg lg/dag. Op basis van de indicatieve TDI van 0,1 mg/kg lg/dag werd een tijdelijke drinkwaterrichtwaarde berekend van 350 µg/L ((0,10 mg/kg lg/dag * 0,1 * 70 kg lg)/2 L/dag). Voor de afleiding van de richtwaarde voor drinkwater werd een allocatiepercentage van 10% gekozen.

Recent (2017) is het voorstel voor geharmoniseerde classificatie van DTPA-H5 (CAS 67-43-6) geëvalueerd door het Comité Risicobeoordeling (RAC) (RAC opinion, 2017). RAC heeft geadviseerd DTPA-H5 in te delen voor Acute Tox. 4, H332, Eye Irrit.2, H319, Repr. 1B, H360D, SCL ≥ 3% (RAC opinion, 2017). In het RAC-advies worden twee orale toxicologische studies met herhaalde toediening in ratten met verwante stoffen DTPA-K5 (CAS 7216-95-7) en DTPA-Na5 (CAS 140-01 2) besproken. In een orale gavage 28-dagen studie in ratten met DTPA-K5, werden effecten waargenomen bij doseringsniveaus van 1330 en 333 mg/kg lg/dag. Bij 333 mg/kg lg/dag werd een gebogen houding en abnormale gang bij een van de vijf de mannelijke ratten waargenomen. Verder werd een verminderde toename in lichaamsgewicht en voedselinname en kleine veranderingen in klinisch-chemische parameters en verminderd levergewicht waargenomen bij mannelijke ratten. De NOAEL in deze studie was 83 mg/kg lg/dag. Een recentere 28-dagen drinkwaterstudie (jaar 2002)

werd uitgevoerd in ratten met DTPA-Na5. In deze studie werd bij 3000 ppm (420 mg/kg lg/dag) significante afname in lichaamsgewicht in mannelijke ratten, een toename in ALT bij mannelijke ratten en afname in ALP bij vrouwelijke ratten waargenomen. De NOAEL in deze studie was 600 ppm (75 mg/kg lg/dag). Voor ontwikkelingstoxiciteit werd een orale studie bij ratten met DTPA-Na5 besproken en vier ondersteunende studies met subcutane dosering. Er werden effecten in de moederdieren waargenomen bij de hoogste dosering (1000 mg/kg lg/dag) zoals verminderde toename in lichaamsgewicht, verminderde voedselinname en donkergele verkleuring van de ontlasting. Er werden geen effecten in de moederdieren waargenomen bij doseringsgroepen van 100 en 400 mg/kg lg/dag. Bij 1000 mg/kg lg/dag werden significante vermindering in het aantal levende foetussen en in het foetale lichaamsgewicht waargenomen. Bij 400 mg/kg lg/dag werden significante verhoogde foetale misvormingen waargenomen. De maternale NOAEL van deze studie is 400 mg/kg lg/dag en de NOAEL voor ontwikkelingstoxiciteit was 100 mg/kg lg/dag.

DTPA heeft structuurverwantschap met EDTA (ethyleendiaminetetraazijnzuur) dat ook een chelerende werking heeft. De toxicologische effecten van deze stoffen ontstaan deels door depletie van mineralen in het lichaam, met name zink. Voor EDTA heeft de WHO in 2003 een drinkwaterguideline van 0,6 mg/L afgeleid (allocatie van 1% van de ADI van 1,9 mg/kg lg/dag) (WHO 2003; Van der Aa et al., 2017).

Afleiding indicatieve TDI en drinkwaterrichtwaarde

Voor DTPA wordt de laagste afgeleide NOAEL uit het recente RAC-opinion (2017) gebruikt als uitgangspunt voor het afleiden van een indicatieve TDI. Op basis van de NOAEL van 600 ppm (75 mg/kg lg/dag) uit de 28-dagen drinkwaterstudie in ratten uit 2002 kan een indicatieve TDI van 0,1 mg/kg lg/dag (afgeronde waarde) worden afgeleid. Conform de beschreven methode in RIVM Rapport 2017-0091 (Van der Aa et al., 2017) is daarbij de NOAEL van 75 mg/kg lg/dag gedeeld door een totale assessmentfactor van 600 ($AF_1 = 10$; $AF_2 = 10$; $AF_3 = 6$, $AF_4 = 1$; $AF_5 = 1$; $AF_6 = 1$; $AF_7 = 1$).

Op basis van de indicatieve TDI van 0,1 mg/kg lg/dag kan een indicatieve drinkwaterrichtwaarde berekend worden. Voor de afleiding van de richtwaarde voor drinkwater wordt een allocatiepercentage van 20% gekozen (default conform de beschreven methode in RIVM Rapport 2017-0091 (Van der Aa et al., 2017)). Voor DTPA wordt een lager allocatiepercentage niet nodig geacht omdat de blootstelling via andere routes als gering wordt ingeschat (anders dan bij EDTA dat wordt gebruikt als voedseladditief).

Berekening richtwaarde:

$$\frac{v.TDI (= 0,1 \text{ mg.kg lg}^{-1} \cdot \text{dag}^{-1}) * 0,2 * \text{lg} (= 70 \text{ kg})}{\text{consumptie} (= 2 \text{ L.dag}^{-1})} = 0,7 \text{ mg.L}^{-1}$$

Ondanks dat de waargenomen effecten van DTPA en EDTA beide (deels) door hetzelfde werkingsmechanisme veroorzaakt kunnen worden (beide hebben een chelerende werking waardoor depletie van mineralen in het lichaam kan optreden), wordt een somwaarde voor DTPA en EDTA niet geschikt geacht vanwege verschil in potentie (DTPA heeft indicatieve TDI van 0,1 mg/kg lg/dag en EDTA heeft ADI van 1,9 mg/kg lg/dag).

4 Conclusie

Berekende indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor di-ethyleentriaminepenta-azijnzuur (DTPA-H5; CAS 67-43-6): 0,7 mg/L.

5 Literatuur

- RAC opinion proposing harmonised classification and labeling at EU level of N-carboxymethyliminobis(ethylenenitrilo)tetra(acetic acid) - (CAS 67-43-6). 2017. <https://echa.europa.eu/documents/10162/ec7f4c7a-42f0-361b-efba-6f136edeaeeb> (Geraadpleegd op 12 juni 2018).
- Schriks M, Heringa MB, Van der Kooi MME, De Voogt P, Van Wezel AP. 2010. Toxicological relevance of emerging contaminants for drinking water quality. *Water Research*, Volume 44, Issue 2, January 2010, Pages 461-476.
- 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.
- WHO. 2003. Edetic acid (EDTA) in Drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/edeticacid.pdf (Geraadpleegd op 21 juni 2018)