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

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

Advies 16018A01: Indicatieve MKN voor oppervlaktewater voor aceetaldehyde

Aanvrager	Waterschap Vechtstromen
Projectnummer RIVM	M/270103/22/AS
Dossiercode	16018
Rapportnummer	2022-0020
Datum aanvraag	15-06-2022
Datum rapportage	A00: 30-06-2022 A01: 25-03-2024
Auteur(s)	Els Smit
Toetser (1), datum	A00: Peter van Vlaardingen, 29-06-2022
Toetser (2), datum	A01: Stan de Groot, 18-03-2024
Goedkeuring, datum	Maikel de Potter, A00: 30-06-2022 A01: 24-03-2024
Versie en status RIVM-advies	A01: Getoetst volgens de interne RIVM-procedure, besproken in *Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht* Dit advies vervangt versie A00. Deze A01-versie bevat enkel tekstuele aanpassingen naar aanleiding van de bespreking in de WK-nwl, de conclusie is niet veranderd.

Inhoud

1 Inleiding 2
1.1 Vraagstelling 2
1.2 Werkwijze 2
2 Informatie over de stof 3
2.1 Identiteit en kenmerken van de stof 3
2.2 Gedrag in water 4
2.3 Toepassing van de stof 4
3 Indicatieve normen voor oppervlaktewaterkwaliteit 4
3.1 Ecotoxiciteit 4
3.2 Voedselketenroute 5
3.3 Conclusies oppervlaktewater 5
4 Status van dit advies/disclaimer 6
Literatuur 7
Bijlage 1. Rapportageformulier i-MKN aceetaldehyde 9

1 Inleiding

1.1 Vraagstelling

Waterschap Vechtstromen heeft het RIVM verzocht om indicatieve normen voor oppervlaktewater voor de stof aceetaldehyde (ethanal, CAS 75-07-0). De aanvraag betreft een indicatieve jaargemiddelde milieukwaliteitsnorm en maximaal aanvaardbare concentratie voor zoet oppervlaktewater (i-JG-MKN_{zoet} en i-MAC-$MKN_{zoet,\ eco}$). In dit advies wordt ook een waarde voor zout oppervlaktewater afgeleid.

Per 1 januari 2024 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

Voor het afleiden van de indicatieve milieukwaliteitsnormen is de meest recente versie van de RIVM-handleiding gebruikt [1]. Deze handleiding is gebaseerd op de Europese en nationale werkwijze voor het afleiden van gedegen waterkwaliteitsnormen voor de Kaderrichtlijn water (KRW) [2]. Voor uitleg van de methode en verdere details wordt verwezen naar deze handleiding.

Bij een indicatieve normafleiding worden de onderliggende studies in principe overgenomen zonder verdere evaluatie van de onderliggende studie. Volgens de handleiding moet er bij twijfel aan een waarde wel een beperkte controle worden gedaan, bijvoorbeeld als een ecotoxiciteitswaarde voor een bepaalde soort uitzonderlijk hoog of laag is in vergelijking met de andere gegevens (ordegrootte verschil). Voor aceetaldehyde werden twee acute waarden voor algen en kikkers gevonden die opvallend veel lager zijn dan de andere getallen. Om een verklaring te vinden voor de verschillen zijn de onderliggende studies/samenvattingen gecontroleerd en is gezocht naar aanvullende informatie. Details zijn te vinden in Bijlage 1.

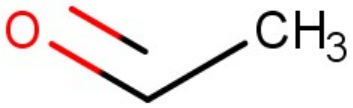
Een eerste versie van dit advies is in 2022 opgesteld, maar pas in 2024 besproken in de *Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht*. In de tussentijd is echter geen nieuwe relevante informatie beschikbaar gekomen.

2 Informatie over de stof

2.1 Identiteit en kenmerken van de stof

In de tabellen 1 en 2 staan de kenmerken van aceetaldehyde samengevat. De stofeigenschappen zijn overgenomen uit de REACH-registratiedossiers[1], aangevuld met gegevens uit Epi Suite [3] en BioLoom [4]. Voor details zie Bijlage 1.

Tabel 1. Identiteit en Classificatie.

Stofnaam	aceetaldehyde
IUPAC-naam	acetaldehyde; ethanal
CAS-nummer	75-07-0
Geharmoniseerde classificatie	H224, H319, H335, H341, H350
REACH / Zeer Zorgwekkende Stof[2]	ZZS, de stof geclassificeerd is als Carc. 1B volgens CLP (ATP13, Commission Regulation (EU) 2018/1480).
Molecuulformule	C_2H_4O
SMILES	O=CC
Structuurformule	

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

Eigenschap	**Waarde**	**Opmerking**	**Referentie**
Molecuulgewicht [g/mol]	44,05		
Oplosbaarheid in water [g/L]	1000	experimenteel; 25 °C	[3]
	mengbaar		[5,6]
Dampspanning [Pa]	$1,2 \times 10^5$	exp.; 25 °C	[3,5]
Henry-coëfficiënt [Pa m^3/mol]	6,76	exp; 25 °C	[3]
octanol/water partitiecoëfficient [log K_{ow}]	-0,34		[3]
	0,45 - 0,63		[5-7]
pK_a	13,6	25 °C	[5]
Afbreekbaarheid	readily biodegradable	OECD 301C	[3,5]
log K_{oc}	0,508	gebaseerd op K_{ow}	[3]
BCF [L/kg]	3,162	worst case aanname op basis van log K_{ow}	[3]

[1] Er zijn meerdere dossiers, zie ECHA CHEM (europa.eu)
[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 de website Risico's van Stoffen

2.2 Gedrag in water

Aceetaldehyde heeft een hoge dampdruk en Henry-coëfficiënt. De oplosbaarheid in water is echter ook heel hoog. Het programma Epi Suite [3] voorspelt de massaverdeling over de milieucompartimenten in steady state en volgens die voorspelling blijft de stof in het compartiment waarin het is geëmitteerd. Bij 100% emissie naar water is die verdeling 1% in lucht, 98,8% in water en 0,2% in sediment.

Een evaluatie van Environment Canada noemt concentraties in influent van rioolwaterzuiveringen tussen 1,4 en 114 µg/L uit een aantal oudere studies [8]. Omdat de stof 'readily biodegradable' is in screeningsstudies, verwachten we dat concentraties na zuivering lager zullen zijn. Het RIVM heeft echter geen informatie over de context van de normaanvraag en de verwachte concentraties in het oppervlaktewater. Ook zijn in de bij het RIVM bekende bestanden geen meetgegevens gevonden over aceetaldehyde in Nederlands oppervlaktewater. Het kan zinvol zijn deze stof mee te nemen in een (screenings-)project.

2.3 Toepassing van de stof

Het voorstel voor geharmoniseerde classificatie onder CLP [9] vermeldt dat aceetaldehyde wordt gebruikt als intermediair voor de productie van verschillende chemische stoffen, zoals ethylacetaat, azijnzuur, perazijnzuur, chloraal, alkylaminen en pyridinen. De stof wordt ook gebruikt als oplosmiddel in de rubber-, looi- en papierindustrie, als conserveermiddel voor fruit en vis en voor de productie van parfum, verf, plastics en bij het verzilveren van spiegels.

Aceetaldehyde is een stof die door het menselijk lichaam zelf wordt aangemaakt tijdens het stofwisselingsproces, bijvoorbeeld bij de afbraak van alcohol. Ook komt aceetaldehyde van nature voor in planten en veel organismen. Bovendien is de stof aanwezig in veel etenswaren, zoals fruit, koffie en brood [10]. Aceetaldehyde wordt ook toegepast als smaakstof (nummer 05.001; JECFA nummer 80)[3].

3 Indicatieve normen voor oppervlaktewaterkwaliteit

3.1 Ecotoxiciteit

Er zijn acute toxiciteitswaarden voor algen, protozoën, kreeftachtigen, insecten en vissen. De laagste acute waarde is een EC_{50} van 16,2 mg/L voor effecten op de embryonale ontwikkeling van zebravissen. De enige bruikbare chronische waarde is een NOEC voor algen van 1,86 mg/L. Voor een uitgebreid overzicht en bespreking van de beschikbare ecotoxiciteitsgegevens, zie Bijlage 1.

[3] https://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/Home/Chemical/1560; Food and Feed Information Portal Database | FIP (europa.eu)

De i-JG-MKN$_{zoet, eco}$ wordt afgeleid met een veiligheidsfactor van 1000 op de laagste chronische waarde en is 1,9 µg/L. De i-JG-MKN$_{zout, eco}$ wordt afgeleid met een extra veiligheidsfactor van 10 en bedraagt 0,19 µg/L.

De i-MAC-MKN$_{zoet, eco}$ wordt afgeleid met een veiligheidsfactor van 100 op de laagste acute waarde. De i-JG-MKN$_{zoet, eco}$ is 160 µg/L. De i-MAC-MKN$_{zout, eco}$ wordt afgeleid met een extra veiligheidsfactor van 10 en bedraagt 16 µg/L.

3.2 Voedselketenroute

De voedselketenroute is relevant vanwege de classificatie als carcinogeen 1B. Aceetaldehyde heeft echter een lage log K_{ow} en de opname door vissen is naar verwachting laag. Bovendien zullen vissen de stof waarschijnlijk omzetten en uitscheiden. Daarom is voor dit advies een kwalitatieve inschatting gemaakt van het belang van de voedselketenroute. Hiervoor is eerst berekend hoeveel aceetaldehyde er in vis zit bij een concentratie in water op het niveau van de voorgestelde i-JG-MKN$_{zoet, eco}$ van 1,9 µg/L. Uitgaande van een *worst case* bioconcentratiefactor (BCF) van 3,2 L/kg, is de concentratie in vissen dan 6,1 µg/kg vis. Bij de afleiding van indicatieve waterkwaliteitsnormen wordt gerekend met een visconsumptie van 0,115 kg vis per dag voor een persoon van 70 kg. Dit levert een dagelijkse inname van 0,115 x 6,1 / 70 = 0,01 µg aceetaldehyde per kg lichaamsgewicht per dag.

In een Duitse een studie uit 2011 werd de dagelijkse inname uit reguliere voedingsmiddelen geschat op 40 µg/kg lichaamsgewicht per dag, waarbij geen rekening is gehouden met het feit dat alcohol in het lichaam wordt omgezet in aceetaldehyde [10]. Aannemende dat de inname van de Nederlandse bevolking in dezelfde ordegrootte ligt, is de potentiële indirecte blootstelling vanuit oppervlaktewater via visconsumptie verwaarloosbaar ten opzichte van de geschatte dagelijkse inname uit reguliere voedingsmiddelen. Voor deze specifieke stof wordt het daarom niet zinvol geacht om de i-MKN voor oppervlaktewater te baseren de voedselketenroute. Details zijn te vinden in Bijlage 1.

3.3 Conclusies oppervlaktewater

In dit advies doet het RIVM een voorstel voor indicatieve waterkwaliteitsnormen voor aceetaldehyde. Aceetaldehyde is een Zeer Zorgwekkende Stof (ZZS). De overheid streeft ernaar ZZS uit de leefomgeving te weren. Voor ZZS geldt een minimalisatieverplichting.

In onderstaande tabel zijn de voorgestelde indicatieve MKN-waarden samengevat.

Tabel 3. Overzicht van indicatieve milieukwaliteitsnormen voor aceetaldehyde. Alle waarden zijn in µg/L en gelden voor opgeloste en totaal concentraties.

Zoet oppervlaktewater		**Zout oppervlaktewater**	
i-JG-MKN$_{zoet}$	i-MAC-MKN$_{zoet}$	i-JG-MKN$_{zout}$	i-MAC-MKN$_{zout}$
1,9	160	0,19	16

Opgemerkt wordt dat er een groot verschil is tussen de i-JG- en MAC-MKN. Voor de KRW wordt een jaargemiddelde concentratie berekend door het middelen van 13 metingen per jaar. In dit geval is de i-MAC-MKN groter dan 13 keer de i-JG-MKN. Als eenmalig concentraties boven de MAC-waarde worden aangetroffen, is er ook een overschrijding van de i-JG-MKN.

4 Status van dit advies/disclaimer

Dit advies is opgesteld naar aanleiding van een vraag van een bevoegd gezag. 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.

Literatuur

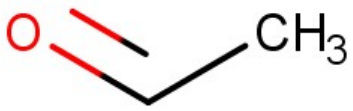
(inclusief referenties uit de bijlage)

1. RIVM. 2022. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. Versie 1.1. Bilthoven, Nederland: RIVM. Beschikbaar via https://rvs.rivm.nl/onderwerpen/normen/milieu/handleiding-normafleiding (zie links onderaan webpagina).
2. EC. 2018. Common Implementation Strategy for the Water Framework Directive (2000/60/EC). Guidance Document No. 27. Technical Guidance For Deriving Environmental Quality Standards. Updated version 2018. Brussels, Belgium: European Commission.
3. US EPA. 2000-2012. EPI Suite (computer programma). Versie 4.11. Washington, DC, US Environmental Protection Agency (EPA) Office of Pollution Prevention Toxics and Syracuse Research Company (SRC).
4. Biobyte. 2006. Bio-Loom for Windows (computer programma). Versie 1.5. Claremont, USA, Biobyte Corp.
5. ECHA. 2024. Registratiedossier acetaldehyde. Dossier subtype article 18 - intermediate. Registration role lead (joint submission). Beschikbaar via: https://chem.echa.europa.eu/100.000.761/dossier-view/f224cba1-e39f-4484-a62e-c257061bb907/7a9cb607-f437-4edc-b6b2-e13b25c24d3d_7a9cb607-f437-4edc-b6b2-e13b25c24d3d?searchText=acetaldehyde. Geraadpleegd: maart 2024.
6. ECHA. 2024. Registratiedossier acetaldehyde. Dossier subtype article 10 - full. Registration role lead (joint submission). Beschikbaar via: https://chem.echa.europa.eu/100.000.761/dossier-view/8924968a-508e-4ce2-86e6-7b2c135dcdc9/16a23e95-76e6-4e07-b97f-9291a6eb14f8_16a23e95-76e6-4e07-b97f-9291a6eb14f8?searchText=acetaldehyde. Geraadpleegd: maart 2024.
7. SCCS. 2012. Scientific Committee on Consumer Safety SCCS OPINION ON Acetaldehyde. SCCS/1468/12 Revision of 11 December 2012. Brussel, België: Europese Commissie, Health & Consumers Directorate D: Health Systems and Products Unit D3 – Risk Assessment.
8. Environment Canada/Health Canada. 2000. Priority substances list assessment report: acetaldehyde.
9. ECHA. 2015. Annex VI – CLH report, Proposal for Harmonised Classification and Labelling. Submitted by the National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), The Netherlands.
10. Uebelacker M, Lachenmeier DW. 2011. Quantitative Determination of Acetaldehyde in Foods Using Automated Digestion with Simulated Gastric Fluid Followed by Headspace Gas Chromatography. Journal of Automated Methods and Management in Chemistry 2011.

11. US EPA. 2021. ECOTOX Knowledgebase. http://cfpub.epa.gov/ecotox/quick_query.htm. Geraadpleegd: November 2021.
12. NITE. 2022. J-Check. Japan Chemicals Collaborative Knowledge database. National Institute of Technology and Evaluation. Geraadpleegd 27 juni 2022.
13. Reimers MJ, Flockton AR, Tanguay RL. 2004. Ethanol- and acetaldehyde-mediated developmental toxicity in zebrafish. Neurotoxicology and Teratology 26: 769-781.
14. Fort DJ, McLaughlin DW, Rogers RL, B.O. B. 2003. Evaluation of the developmental toxicities of ethanol, acetaldehyde, and thioacetamide using FETAX. Drug Chem Toxicol 26 (1): 23-34.
15. Chen C-Y, Chen S-L, Christensen ER. 2005. Individual and combined toxicity of nitriles and aldehydes to Raphidocelis subcapitata. Environmental Toxicology and Chemistry 24 (5): 1067–1073.
16. Tsai K-P, Chen C-Y. 2007. An algal toxicity database of organic toxicants derived by a closed-system technique. Environmental Toxicology and Chemistry 26 (9): 1931-1939.
17. Edginton AN, Rouleau C, Stephenson GR, Boermans HJ. 2007. 2,4-D Butoxyethyl Ester Kinetics in Embryos of Xenopus laevis: The Role of the Embryonic Jelly Coat in Reducing Chemical Absorption. Archives of Environmental Contamination and Toxicology 52 (1): 113-120.
18. Otte JC, Schultz B, Fruth D, Fabian E, van Ravenzwaay B, Hidding B, Salinas ER. 2017. Intrinsic Xenobiotic Metabolizing Enzyme Activities in Early Life Stages of Zebrafish (Danio rerio). Toxicological Sciences 159 (1): 86-93.

Bijlage 1. Rapportageformulier i-MKN aceetaldehyde

1. IDENTITEIT EN CLASSIFICATIE

Stofnaam	aceetaldehyde
IUPAC-naam	acetaldehyde
Synoniemen	ethanal
CAS-nummer	75-07-0
Stofgroep EpiWin	Aldehydes
REACH / Zeer Zorgwekkende Stof	ZZS, de stof geclassificeerd is als Carc. 1B volgens CLP (ATP13, Commission Regulation (EU) 2018/1480).
Classificatie/ trigger voedselketen	Afleiding i-JG-MKNvoedselketen, water is nodig vanwege classificatie Carc. 1B
Molecuulformule	C_2H_4O
SMILES	O=CC
Structuurformule	

2. FYSISCH-CHEMISCHE EIGENSCHAPPEN

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	44,05		
Verschijningsvorm	kleurloze vloeistof		[5]
Oplosbaarheid in water [mg/L]	1×10^6	experimenteel; 25°C	[3]
log K_{ow}	-0,34	exp.	[3]
	0,45	handboek; 25 °C; pH 7	[6]
	0,5		[7]
	0,63	geen details	[5]
Dampspanning [Pa]	$1,2 \times 10^5$	exp.; 25 °C	[3,5,6]
Henry-coëfficiënt [Pa m^3/mol]	6,76	exp; 25 °C	[3]
$pK_{a/b}$	13,6	25 °C	[5]

3. GEDRAG EN LOTGEVALLEN IN HET MILIEU

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Readily biodegradable	Ja	OECD 301C	[3,5,6]
Log K_{oc} [-]	0,508	Koc 3,2, berekend o.b.v. log Kow 0,34	[3]
Als MW < 700 g/mol:			
BCF [L/kg]	3,162	standaardwaarde log K_{ow} <1	[3]
	0,68	berekend o.b.v. log K_{ow} 0,63; log K_{ow} buiten domein QSAR;	[1]

		verder gerekend met worst case aanname BCF 1 L/kg	
BMF [-]	1		[1]

4. TOXICITEIT

4.1 Ecotoxiciteit

In de tabel hieronder staan de verzamelde ecotoxiciteitsgegevens samengevat. Vanwege de stofeigenschappen van aceetaldehyde is informatie toegevoegd over de uitvoering van de test, voor zover bekend.

ACUUT					
Soort	**Duur**	**Para-meter**	**Waarde [mg/L]**	**Opmerking**	**Ref.**
Protozoën					
Tetrahymena pyriformis	6 h	IC50	44	statisch; niet gemeten	[5,11]
Algen					
Navicula seminulum	96 h	EC_{50}	236,6	statisch; niet gemeten	[11]
Nitzscheria linearis	120 h	EC_{50}	237-249	geen details; secundaire bronnen	[5]
Raphidocelis subcapitata	72 h	E_rC_{50}	25,8	zie tekst; afgesloten; E_rC_{50} gebaseerd op TWA (recovery 89-106% na 24 h, <LOD-70% na 72 h)	[12]
Kreeftachtigen					
Americamysis bahia	96 h	LC_{50}	22,4	statisch; niet gemeten	[11]
Crangon crangon	48 h	LC_{50}	>100	renewal; niet gemeten	[11]
Daphnia magna	48 h	EC_{50}	29,7	renewal; gemeten	[12]
Gammarus pseudolimnaeus	96 h	LC_{50}	19,3	flow-through; gemeten	[11]
Vissen					
Danio rerio	24 h	EC_{50}	16,2	zie tekst; test met embryo's; afgedekt; niet gemeten	[13]
Lagodon rhomboides	24 h	C_{50}	70	statisch; niet gemeten	[11]
Lepomis macrochirus	96 h	LC_{50}	53	statisch; niet gemeten	[6,11]
Leuciscus idus ssp. melanotus	48 h	LC_{50}	124	statisch; niet gemeten	[6,11]

ACUUT					
Soort	**Duur**	**Para-meter**	**Waarde [mg/L]**	**Opmerking**	**Ref.**
Pimephales promelas	96 h	LC_{50}	30,8	flow-through; gemeten	[5,11]
Poecilia reticulata	14 d	LC_{50}	35	afgesloten; renewal; niet gemeten	[6]
Insecten					
Aedes aegypti	4 h	LC_{50}	2106	statisch; niet gemeten; gerapporteerd als 0,27% v/v	[11]

CHRONISCH					
Soort	**Duur**	**Para-meter**	**Waarde [mg/L]**	**Opmer-king**	**Ref.**
Protozoën					
Chilomonas paramecium	48 h	NOEC	82	afgesloten; statisch; niet gemeten	[6,11]
Entosiphum sulcatum	72 h	NOEC	52	afgesloten; statisch; niet gemeten	[6,11]
Algen					
Raphidocelis subcapitata	72 h	NOE_rC	1,86	zie tekst; afgesloten; gebaseerd op TWA (recovery 89-106% na 24 h, <LOD-70% na 72 h)	[12]

In de acute testen met kreeftachtigen en vissen lijken de effectwaarden op basis van nominale concentraties vergelijkbaar met effectwaarden op basis van gemeten concentraties. Dit suggereert dat de vervluchtiging van aceetaldehyde gering is, in ieder geval als de testcontainers zijn afgedekt. Of dit laatste het geval was, kon niet voor alle studies worden nagegaan.

Er zijn twee NOEC's voor protozoën. Hoewel deze als chronische waarden kunnen worden beschouwd, kunnen ze volgens de KRW-guidance niet dienen als basis voor waterkwaliteitsnormen [2], omdat voor de basis normafleiding minimaal chronische gegevens voor alg, kreeftachtigen en vis nodig zijn. Voor de indicatieve MKN's volgen we dezelfde lijn.

De US EPA Ecotox database [11] bevat twee acute waarden die opvallend veel lager zijn dan de andere getallen. Dit zijn een EC_{50} van 0,02 mg/L voor de alg *Raphidocelis subcapitata* [11] en een LC_{50} van 0,0036 mg/L voor de kikker *Xenopus laevis* [14]. Om een verklaring te vinden voor de verschillen zijn de onderliggende studies/samenvattingen gecontroleerd en is gezocht naar aanvullende informatie. Op basis daarvan is besloten deze waarden niet mee te nemen. Dit wordt hieronder toegelicht.

Raphidocelis subcapitata
Voor de groenalg *R. subcapitata* zijn vier studies beschikbaar met EC_{50}-waarden variërend van 0,02 tot >100 mg/L (zie onderstaande tabel).

Effectwaarde [mg/L]	**Details**	**Referentie**
48-h EC_{50} 4,439	cel-aantal; afgesloten zonder headspace en geen EDTA; statisch; gemeten als TOC in parallel zonder algen	[11,15]
48-h EC_{50} 0,02	cel-aantal; afgesloten zonder headspace en geen EDTA; statisch; 1 concentratie gemeten met HPLC in parallel zonder algen	[11,16]
72-h E_rC_{50} >100	groeisnelheid; afgesloten; gemeten (77% recovery na 72 h); stimulerend effect	[6]
72-h E_rC_{50} 25,8	groeisnelheid; afgesloten; gebaseerd op TWA (recovery 89-106% na 24 h, <LOD-70% na 72 h)	[12]
72-NOE_rC 1,86		

De EC_{50}'s van 4,4 en 0,02 mg/L zijn afkomstig uit *closed bottle* testen die op dezelfde manier zijn uitgevoerd [15,16]. De auteur van de eerste studie is mede-auteur van de tweede, maar er wordt niet ingegaan op het verschil in uitkomst. In beide studies is één concentratie 'in de buurt van de EC_{50}' geanalyseerd in een parallelle testfles zonder algen. In de eerste studie is aceetaldehyde gemeten als TOC, in de tweede met HPLC. Beide studies vermelden dat gemeten concentraties maximaal 6-8% afwijken van nominaal. In de *closed bottle* testen is gewerkt met een medium zonder EDTA. In algentesten wordt EDTA toegevoegd om ijzer in oplossing te houden. Het kan zijn dat een verschil in beschikbaar ijzer van invloed is op de groei van algen, maar dit verklaart niet het verschil tussen de eerste en tweede closed bottle test. Voor de verwante stof propionaldehyde (propanal, CAS 123-38-6) liggen de EC_{50}'s uit beide studies dichter bij elkaar (12,92 en 24,95 mg/L). De auteur van de publicaties is benaderd om aanvullende informatie, maar er is geen reactie ontvangen. Een vergissing in de eenheden kan niet worden uitgesloten.

De E_rC_{50} van >100 mg/L is afkomstig uit het REACH-dossier en betreft een test volgens OECD 201. In deze studie trad een stimulatie van de groeisnelheid op. De effectconcentratie is gerapporteerd als nominaal. Aceetaldehyde concentraties zijn gemeten als TOC. Gemeten concentraties bij 50 en 100 mg/L waren 106 en 77% van nominaal bij de start en na 72 uur, over de andere concentraties geeft de samenvatting geen informatie. Volgens de REACH-samenvatting is er gemeten in de stockoplossingen en in de testmedia in aanwezigheid van algen, maar een TOC meting in aanwezigheid van algen lijkt geen geschikte methode voor het analyseren van de concentratie aceetaldehyde. Als de vermelde recovery betrekking heeft op de stockoplossingen, is dat geen goede indicatie voor de concentratie in de testoplossingen na 72 uur.

Om meer inzicht te krijgen in de verwachte waarde voor algen, is ECOSAR 2.0 gebruikt. Dit programma voorspelt een EC_{50} voor algen van 15,1 mg/L op basis van de QSAR voor mono-aldehydes. De QSAR voldoet net aan de betrouwbaarheidseisen (n=5; r^2 0,88). De experimentele dataset waar de QSAR op is gebaseerd, bevat een E_rC_{50}-waarde voor aceetaldehyde van 25,8 mg/L. Deze waarde is afkomstig uit de Japanse J-check database [12]. Deze database hoort niet bij de standaard gegevensbronnen voor de indicatieve normafleiding, maar is geraadpleegd voor aanvullende informatie. De E_rC_{50} is afkomstig uit een test met afgesloten testbekers en is gebaseerd op tijdgewogen gemiddelde gemeten concentraties, de analyses zijn uitgevoerd met GC-MS. Bij de start lagen de gemeten concentraties tussen 89 en 106% van nominaal, aan het einde van de test was de laagste concentratie van 5 mg/L niet aantoonbaar, bij de overige concentraties was de recovery 2% bij 10 mg/L nominaal, 27% bij 22 mg/L, 58% bij 46 mg/L, 70% bij 96 mg/L en 66% bij 200 mg/L. De NOE_rC is vermeld als 1,86 mg/L. De nominale concentratie is niet gegeven, maar is waarschijnlijk 10 mg/L.

Vanwege de grote variatie in de uitkomsten, worden de twee *closed bottle* testen met *R. subcapitata* niet gebruikt voor het afleiden van de indicatieve normen. Ook de waarde uit het REACH-dossier is onzeker, omdat de groeisnelheid toenam met toenemende aceetaldehyde concentratie en het niet duidelijk is hoe er is gemeten. Op basis van de beschikbare informatie wordt de test uit de Japanse database als meest betrouwbaar beschouwd. De E_rC_{50} van 25,8 mg/L is geselecteerd voor de acute dataset, de NOE_rC van 1,86 mg/L voor de chronische dataset.

<u>*Xenopus laevis*</u>
De US EPA Ecotox knowledgebase vermeldt een 96-h LC_{50} van 0,0036 mg/L voor de kikker *X. laevis*, in een afgesloten testsysteem, maar op basis van nominale concentraties. Deze waarde is bepaald in een FETAX-test waarin kikker-embryo's zijn blootgesteld aan aceetaldehyde [14]. Omdat deze LC_{50} ordegroottes lager is dan de effectconcentraties die in andere testen zijn gevonden, is eerst aanvullend in Scopus naar literatuur gezocht over ontwikkelings-toxiciteit in andere soorten waterorganismen met de zoekwoorden "acetaldehyde AND development AND aquatic". Dit leverde een relevante ontwikkelingsstudie met *Danio rerio*-embryo's [13]. De 24-h LC_{50} was 23,8 mg/L, de EC_{50}'s voor misvormingen en vertraging in de ontwikkeling waren 15,2 en 16,2 mg/L, net als voor de kikker gebaseerd op nominale concentraties in afgesloten testbuizen [13]. Het is niet duidelijk of de misvormingen populatie-relevant eindpunt kunnen worden aangemerkt, daarom is de vertraging in de ontwikkeling gekozen als eindpunt. De verschillen tussen beide EC_{50}'s zijn overigens klein.

De auteur van de *Xenopus*-studie is Douglas J. Fort, een erkend expert op het gebied van FETAX-testen. In antwoord op een vraag om verdere informatie, geeft hij aan dat het verschil tussen *Xenopus* en *Danio* moet zijn veroorzaakt door een verschil in blootstelling als gevolg van de manier waarop het experiment is uitgevoerd, omdat *Xenopus* en zebravissen normaliter niet zo'n groot verschil in gevoeligheid laten zien. Hij noemt als mogelijke verklaring dat bij de zebravis het chorion niet is

verwijderd, terwijl dit in de FETAX-test wel gebeurt. Als het zebravisembryo met een intact chorion is getest, verschilt de wijze van blootstelling enorm van die van *Xenopus* en kan dit een verklaring zijn voor de lagere gevoeligheid[4]. In de zebravis-studie zijn de embryo's wel gespoeld [13], maar waarschijnlijk heeft dit het chorion niet verwijderd. Edginton et al. (2007) hebben onderzoek gedaan naar de kinetiek van 2,4-D butoxy butyl ester in *Xenopus*-embryo's met en zonder chorion. De opnamesnelheid van water in embryo's met chorion was een factor 10 lager dan in embryo's zonder chorion en dit leidde tot veel lagere residuen in de eerstgenoemde groep. Deze auteurs bevelen dan ook aan om het chorion niet te verwijderen [17].

Naast het wel of niet weghalen van het chorion, zou er verder nog sprake kunnen zijn van een soorts-afhankelijk verschil in de detoxicificatie-capaciteit. Het is bekend dat *Xenopus*-embryo's tot 4 dagen oud bepaalde metabolisme-systemen missen, daarom wordt in de FETAX-test vaak een *metabolic activity system* (MAS) toegepast [14]. Zebravis-embryo's beschikken al op 2,5 uur na bevruchting over het aldehyde-dehydrogenase-complex dat betrokken is bij de omzetting van alcohol en aceetaldehyde [18]. Dit zou kunnen betekenen dat ze eerder in staat zijn om de stof om te zetten en uit te scheiden.

Al met al lijkt de informatie erop te wijzen dat de lage LC_{50} voor *Xenopus*-embryo's te maken heeft met de specifieke testopzet en de testsoort. Het verwijderen van het chorion betekent dat er een niet-intact organisme is getest waarvoor de blootstelling anders is dan in het veld. Dit is een reden om de studie niet mee te nemen bij het afleiden van ecotoxicologische risicogrenzen voor water. Dit moet ook worden meegenomen in de KRW-guidance en de handleiding voor het afleiden van indicatieve normen.

5. Afleiding i-risicogrenzen

i-MAC-MKN$_{eco}$ en i-JG-MKN$_{eco}$

i-JG-MKN$_{water,\ voedselketen}$
Er zijn weinig gegevens over de gezondheidskundige effecten van aceetaldehyde na orale blootstelling [7]. De REACH-registratiedossiers geven geen DNEL's. Uitgaande van de log K_{ow} van -0,34 - 0,63, is het niet te verwachten dat aceetaldehyde accumuleert in vissen. Bij een log K_{ow} van 0,63 is de berekende BCF 0,68 L/kg. Bovendien kunnen vissen de stof waarschijnlijk omzetten en uitscheiden. Daarom is voor dit advies eerst gekeken of de voedselketenroute relevant is voor de hoogte van de norm ten opzichte van directe ecotoxiciteit. Uitgaande van de i-JG-MKN$_{zoet,\ eco}$ van 1,9 µg/L (zie onder) en een *worst case* BCF van 3,2 L/kg, wordt een *worst case* concentratie in vissen berekend van 6,1 µg/kg vis. Bij de afleiding van indicatieve waterkwaliteitsnormen

[4] Fort stelt ook dat de FETAX-test niet is ontworpen is voor het beoordelen van ecotoxicologische risico's, maar specifiek bedoeld is voor het beoordelen van intrinsieke gevaarseigenschappen van stoffen, zoals teratogeniteit (Douglas J. Fort via ResearchGate, 27-06-2022). Volgens de KRW-guidance kan de test echter wel worden gebruikt voor het afleiden van waterkwaliteitsnormen, waarbij de eindpunten eerder als acuut dan chronisch worden beschouwd [2].

wordt gerekend met een visconsumptie van 0,115 kg vis per persoon per dag. Dit levert een inname van 0,115 x 6,1 = 0,70 µg aceetaldehyde per persoon per dag. Met een standaard lichaamsgewicht van 70 kg is de dagelijkse inname 0,01 µg/kg lichaamsgewicht per dag.

Aceetaldehyde komt van nature in veel soorten voedsel voor en het wordt ook als smaakstof gebruikt. Uebelacker & Lachenmeier (2011) hebben metingen gedaan aan aceetaldehyde in voedsel en vonden de hoogste concentraties in yoghurt (17,4 mg/kg), bananen (18 mg/kg), koffiepoeder (40 mg/kg) en sinas (16 mg/kg). Op basis van de gemeten gehalten en informatie over het voedselconsumptiepatroon schatten zij de dagelijkse blootstelling van de Duitse bevolking via voedsel op 40 µg/kg lichaamsgewicht per dag. Dit is exclusief de blootstelling aan aceetaldehyde dat in het lichaam zelf wordt gevormd na het drinken alcohol [10]. De berekende blootstelling via consumptie van vis uit zoet oppervlaktewater is dus maar een fractie van deze waarde (0,025%, berekend met niet-afgeronde getallen). Hoewel het eet- en drinkpatroon in de tijd en tussen landen verschilt, is deze lage bijdrage voldoende reden om aan te nemen dat de potentiële indirecte opname vanuit oppervlaktewater via vis verwaarloosbaar is ten opzichte van wat mensen via dagelijks via andere routes binnenkrijgen. Voor deze specifieke stof is het daarom niet zinvol om de i-MKN voor oppervlaktewater te baseren op de voedselketenroute.

i-JG-MKN$_{eco}$

Stap	Vraag/statement	Resultaat
1	gedegen JG-MKN aanwezig?	Nee ➔ 2
2	gedegen MTR$_{zoet}$ aanwezig?	Nee ➔ 4
4	experimentele data beschikbaar?	Ja ➔ 6
6	data voor	
	acuut en chronisch	i-JG-MKN$_{zoet,\ eco\text{-}acuut}$ = L(E)C$_{50,min}$ / AF = 16,2 mg/L / 1000 = 16 µg/L i-JG-MKN$_{zoet,\ eco\text{-}chronisch}$ = NOEC$_{min}$ / AF = 1,86 mg/L / 1000 = 1,9 µg/L ➔ 7
7	data voor gehele acute basisset?	Ja ➔ 8
8	NOEC voor tenminste kreeftachtige of vis **én** NOEC beschikbaar voor dezelfde soort als L(E)C$_{50,min}$	Nee ➔ i-JG-MKN$_{zoet,\ eco}$ = laagste van i-JG-MKN$_{zoet,\ eco\text{-}acuut}$ en i-JG-MKN$_{zoet,\ eco\text{-}chronisch}$ ➔ 12
12	i-JG-MKN$_{zout,\ eco}$ = i-JG-MKN$_{zoet,\ eco}$/10	i-JG-MKN$_{zout,\ eco}$ = 1,9 µg/L / 10 = 0,19 µg/L ➔ 13
13	Gebruik i-JG-MKN$_{zoet,\ eco}$ voor de selectie van de i-JG-MKN$_{zoet}$ Gebruik i-JG-MKN$_{zout,\ eco}$ voor de selectie van de i-JG-MKN$_{zout}$	

selectie i-JG-MKN$_{zoet}$ en i-JG-MKN$_{zout}$

	Opmerking
i-JG-MKN$_{water, voedselketen}$	getriggerd, maar niet relevant; zie boven
i-JG-MKN$_{zoet}$ = 1,9 µg/L	
i-JG-MKN$_{zout}$ = 0,19 µg/L	

i-MAC-MKN$_{zoet, eco}$ en i-MAC-MKN$_{zout, eco}$

Stap	**Vraag/statement**	**Resultaat**
1	gedegen norm aanwezig?	Nee ➔ 2
2	experimentele acute data voor water?	Ja ➔ 4
4	Bereken i-MAC$_{zoet, eco}$ werkingsmechanisme niet bekend; AF 100 vanwege variatie in acute waarden	i-MAC-MKN$_{zoet, eco}$ = LC$_{50,min}$ / AF = 16,2 mg/L / 100 = 0,16 mg/L = 160 µg/L ➔ 5
5	Bereken i-MAC$_{zout, eco}$	i-MAC-MKN$_{zout, eco}$ = i-MAC-MKN$_{zoet, eco}$/10 =0,16 mg/L / 10 = 0,016 mg/L = 16 µg/L

selectie i-MAC-MKN$_{zoet, eco}$ en i-MAC-MKN$_{zout, eco}$

	Opmerking
i-MAC-MKN$_{zoet, eco}$ = 160 µg/L	
i-MAC-MKN$_{zout, eco}$ = 16 µg/L	