




Vlaanderen
is materiaalbewust



HERZIENING VOORSTEL GRONDWATER- SANERINGSNORM VOOR 1,4-DIOXAAN

Studie uitgevoerd in opdracht van OVAM 2015/MRG/R/0169
L. Geerts, C. Cornelis
Januari 2016

SAMEN MAKEN WE
MORGEN MOOIER

OVAM

WWW.OVAM.BE



HERZIENING VOORSTEL
GRONDWATER-
SANERINGSNORM VOOR 1,4-
DIOXAAN

Studie uitgevoerd in opdracht van OVAM
2015/MRG/R/0169
L. Geerts, C. Cornelis
Januari 2016





DOCUMENTBESCHRIJVING

- | | | | |
|----|---|----|---|
| 1 | <i>Titel publicatie:</i> Herziening voorstel grondwater- saneringsnorm 1,4-dioxaan | 2 | <i>Verantwoordelijke Uitgever:</i> Danny Wille, OVAM |
| 4 | <i>Trefwoorden:</i> bodemverontreiniging, risico-evaluatie, 1,4-dioxaan, gechloreerde solventen, toeslagstof | 3 | <i>Wettelijk Depot nummer:</i> n.v.t. |
| 5 | <i>Samenvatting:</i> In dit rapport wordt de voorgestelde bodemsaneringsnorm voor grondwater voor 1,4-dioxaan herzien. In het rapport worden stoffeigenschappen en de toxicologie van 1,4-dioxaan herzien. Er is een overzicht opgenomen van toxicologische toetsingswaarden en buitenlandse normen. De nieuw afgeleide toetsingswaarde bedraagt 50 µg/l, en houdt rekening met de zowel de waarde afgeleid volgens de TDI-benadering, als met de waarde afgeleid volgens de carcinogene benadering. | | |
| 6 | <i>Aantal bladzijden:</i> xxxx | 7 | <i>Aantal tabellen en figuren:</i> / |
| 8 | <i>Datum publicatie:</i> augustus 2016 | 9 | <i>Prijs*:</i> n.v.t. |
| 10 | <i>Begeleidingsgroep en/of auteur:</i> L. Geerts en Christa Cornelis (VITO), Griet Van Gestel (OVAM) | 11 | <i>Contactperso(o)n(en):</i> Griet Van Gestel |

12 *Andere titels over dit onderwerp:* Basisinformatie voor risico-evaluaties en aanvullingen

U hebt het recht deze brochure te downloaden, te printen en digitaal te verspreiden, mits bronvermelding. U hebt niet het recht deze aan te passen of voor commerciële doeleinden te gebruiken.

De meeste OVAM-publicaties kunt u raadplegen en/of downloaden op de OVAM-website: <http://www.ovam.be>

* Prijswijzigingen voorbehouden.







SAMENVATTING

Het rapport 'Voorstel voor een saneringsnorm voor grondwater van 1,4-dioxaan' (Nouwen *et al.*, 2004) van VITO voor OVAM dateert van 2004. In dat rapport werd voorzien dat het voorstel (30 µg/l) zou herbekeken worden wanneer WHO een finale toxiciteitsbeoordeling zou hebben gepubliceerd.

Sindsdien heeft WHO een finale versie van de toxicologische evaluatie en de bijhorende drinkwaternorm gepubliceerd (WHO, 2011), die gebaseerd is op een achtergronddocument van 2005.

Dit rapport bespreekt de nieuwe WHO-publicatie, maar gaat ook op zoek naar andere geactualiseerde informatie en eventuele nieuwe bronnen. Zo heeft US-EPA een actualisatie uitgevoerd van de referentiedosis (RfD) en de evaluatie van kanker via orale inname. Ook ATSDR heeft sindsdien een toetsingswaarde afgeleid (MRL) en in de ECHA CHEM databank vermeldt het REACH registratiedossier een recente referentiewaarde (DNEL) voor het grote publiek als orale toetsingswaarde. Tabel 1 geeft een overzicht van de actuele toxicologische referentiewaarden. Deze zijn alle gebaseerd op de resultaten van twee drinkwaterstudies, namelijk Yamazaki *et al.*, (1994) en Kociba *et al.*, (1974).

| Instantie | Toetsingswaarde (mg/kg/d) | Hellingsfactor (mg/kg/d) ⁻¹ | POD (mg/kg/d) | Beschouwde eindpunt | Toegepaste veiligheidsfactor |
|------------------------|---------------------------|--|---|---|--|
| WHO, 2011 | 0,016 (carcinogeen) | - | NOAEL: 16 ⁽¹⁾ | mannelijke ratten levertumoren | 10: interspecies 10: intraspecies 10: niet-genotoxische carcinogeniteit |
| WHO, 2011 | 0,096 | - | NOAEL: 9,6 ⁽²⁾ | mannelijke ratten lever- en niertoxiciteit | 10: interspecies 10: intraspecies |
| US-EPA (IRIS), 2010 | 0,03 | - | NOAEL: 9,6 ⁽²⁾ | mannelijke ratten lever- en niertoxiciteit | 10: interspecies 10: intraspecies 3: beperkte dataset |
| ECHA-CHEM | 0,24 | - | NOAEL: 9,6 ⁽²⁾ | mannelijke ratten lever- en niertoxiciteit | 4: interspecies 10: intraspecies |
| ATSDR, 2012 | 0,1 | - | NOAEL: 9,6 ⁽²⁾ | mannelijke ratten lever- en niertoxiciteit | 10: interspecies 10: intraspecies |
| US-EPA (IRIS), 2013 | - | 1,0.10 ⁻¹⁽³⁾ | BMDL ₅₀ : 32,93 ⁽¹⁾ | vrouwelijke muizen hepatocellulaire adenomas en carcinomas | - |

Tabel 1: Overzicht van actuele toxicologische referentiewaarden voor 1,4-dioxaan

(1) Yamazaki, K. *et al.* (1994), eveneens gepubliceerd door Kano H. *et al.* (2009)

(2) Kociba, R.J. *et al.* (1974)

(3) komt overeen met een dosis van 1.10⁻⁴ mg/kg.d bij een extra levenslang kankerrisico van 1/10⁵

Op basis van de fysicochemie kan besloten worden dat 1,4-dioxaan een zeer mobiele stof is en niet accumuleert in levende organismen. Aangezien 1,4-dioxaan carcinogeen is en cytotoxisch voor lever en nieren is het zinnig een grondwaternorm voor te stellen.

De hele discussie draait om het carcinogene werkingsmechanisme van 1,4-dioxaan. Alle geraadpleegde bronnen geven toe dat het niet duidelijk is of 1,4-dioxaan moet beschouwd worden als een genotoxisch (geen drempel) dan wel niet-genotoxisch (drempel) carcinogeen. Alle instanties beschouwen de stof als niet-genotoxisch in de afleiding van hun toetsingswaarde, met uitzondering van US-EPA die een worst-case benadering volgt, waarbij de stof als genotoxisch beschouwd wordt tot het tegendeel is bewezen. WHO past wel een extra veiligheidsfactor toe voor niet-genotoxische carcinogeniteit.

Het gebruik van een hellingsfactor door US-EPA leidt tot een drinkwaterwaarde van 3,5 µg/l (bij een extra levenslang kankerrisico van 1/10⁵), die de benadering voor genotoxische stoffen volgt omdat er onvoldoende gegevens zijn om een genotoxisch mechanisme uit te sluiten.

Ons advies is de benadering van WHO te volgen, die een veilige drinkwaterwaarde van 48 µg/l (afgerond naar 50 µg/l) afleidt op basis van een TDI die een extra veiligheidsfactor toepast voor niet-genotoxische carcinogeniteit (10 % van de TDI wordt toegekend aan drinkwater). Bovendien werd op basis van het voorkomen van levertumoren in de drinkwaterstudie met ratten van Yamazaki et al. (1994) een drinkwaterconcentratie van 54 µg/l geassocieerd met bijkomend kankerrisico van 1/10⁵ bij levenslange blootstelling. De waarde van 54 µg/l voor de carcinogene benadering en de waarde van 48 µg/l voor de TDI-benadering zijn vergelijkbaar zodat een afgeronde waarde van 50 µg/l beschouwd mag worden als een geschikte grondwatersaneringsnorm voor 1,4-dioxaan.

////////////////////////////////////

1 INLEIDING

In 2004 werd door VITO een voorstel voor een bodemsaneringsnorm voor grondwater voor 1,4-dioxaan (CAS nr. 123-91-1) uitgewerkt (Nouwen et al., 2004). De samenvatting vermeldt het volgende: “Omdat de verschillende invalshoeken (carcinogene benadering en drempelwaardebenadering) weinig verschil in waarde opleveren, wordt een grondwatersaneringsnorm van 30 of 50 µg/l voorgesteld. De voorgestelde norm is gebaseerd op de eenheidsrisicobenadering van US-EPA en een voorlopig rapport van de WHO dat nog openstaat voor commentaar tot einde oktober 2004. Er wordt momenteel de voorkeur gegeven aan de norm van 30 µg/l, omdat deze gebaseerd is op toxicologische data met een officieel karakter (US-EPA), herziening is nodig zodra door WHO een finale toxiciteitsbeoordeling wordt gepubliceerd.”

Sindsdien kwam nieuwe informatie met betrekking tot de toxicologische toetsingswaarden voor orale inname ter beschikking. In mei 2015 werd daarom een screening van recente literatuur uitgevoerd om na te gaan of het aangewezen was de voorgestelde saneringsnorm voor grondwater voor 1,4-dioxaan te actualiseren.

De in 2004 door VITO voorgestelde norm van 30 µg/l was gebaseerd op de eenheidsrisicobenadering van US-EPA. WHO had toentertijd enkel een voorlopig rapport beschikbaar (met voorstel 50 µg/l), dat nog openstond voor commentaar. Ondertussen heeft WHO een finale versie van de toxicologische evaluatie en de bijhorende drinkwaternorm van 50 µg/l gepubliceerd (WHO, 2011), op basis van het achtergronddocument uit 2005 (WHO, 2005). Bovendien is de toetsingswaarde van US-EPA waarop de voorlopige drinkwaternorm was gebaseerd na een nieuwe evaluatie door deze instantie zelf vervangen door een nieuwe waarde, die tot een verlaging van de voorlopige norm zou leiden. De voorlopige norm kan bijgevolg nog moeilijk verantwoord worden.

In dit rapport wordt, naast de nieuwe toetsingswaarden die afgeleid zijn door erkende instanties, ook recente toxicologische informatie meegenomen om te komen tot een wetenschappelijk verantwoorde drinkwaternorm voor 1,4-dioxaan.

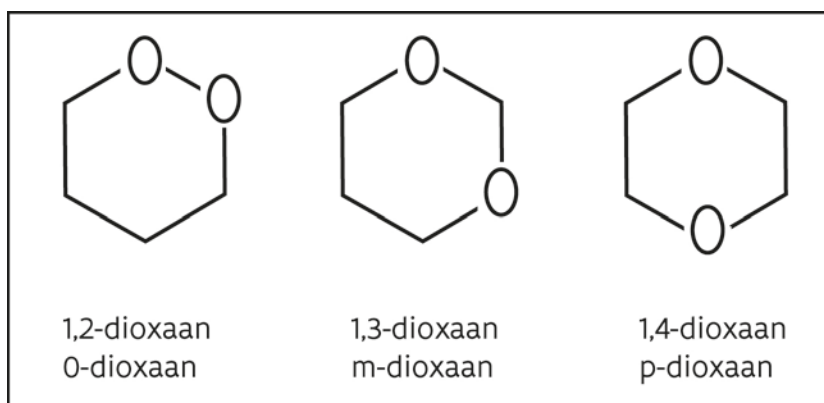
De bodemsaneringsnorm voor grondwater wordt gebaseerd op de nadelige effecten voor de mens die het gevolg kunnen zijn van de aanwezigheid van verontreinigende stoffen in het grondwater. Voor de bodemsaneringsnormen voor het grondwater wordt rekening gehouden met de vereisten voor drinkwaterkwaliteit en met de oplosbaarheid van de stoffen.



2 IDENTIFICATIE

2.1 STRUCTUUR

Dioxaan heeft 3 congenen: 1,2-dioxaan of o-dioxaan, 1,3-dioxaan of m-dioxaan en 1,4-dioxaan of p-dioxaan. De structuren zijn afgebeeld in Figuur 1.



Figuur 1: Structuurformules van congenen van dioxaan (Bron: Wikipedia)

2.2 FYSISCH-CHEMISCHE EIGENSCHAPPEN

1,4-Dioxaan (CAS nr. 123-91-1) is een cyclische ether, en een dimeer van ethyleen oxide. 1,4-dioxaan is een kleurloze chemische stof die vloeibaar is bij kamertemperatuur en goed mengbaar met water (1000 g/l), aromatische solventen en oliën. 1,4-dioxaan heeft een flauwe aangename geur, een smeltpunt van 11,8°C en een kookpunt van 101,5°C. Verschillende synoniemen zijn in gebruik (p-dioxaan, dihydro-p-dioxin, diethyleen dioxide, glycolethyleen ether). Een overzicht van de belangrijkste fysisch-chemische eigenschappen wordt gegeven in Tabel 2. Dit overzicht is eveneens opgenomen in bijlage A.

De overige isomeren (1,2-dioxaan en 1,3-dioxaan) komen voor zover gekend minder voor en hierover is heel wat minder informatie beschikbaar.

| Naam | 1,4-dioxaan | |
|---------------|---|---|
| EINECS number | 204-661-8 | |
| CAS nummer | 123-91-1 | |
| Molmassa | 88,10 | |
| Oplosbaarheid | 1000 g/l water (20°C); mengbaar met water, aromatische | Riddick et al. (1986) Mackay et al. (1995) |

| Naam | 1,4-dioxaan | |
|--------------------------|--|----------------------|
| | solventen en oliën | |
| Smeltpunt | 11,8°C | Mackay et al. (1995) |
| Kookpunt | 101,5°C | Mackay et al. (1995) |
| Dampdruk | 4915-6092 Pa (25 °C) | Mackay et al. (1995) |
| Henry-coëfficiënt | 0,495-1,564 Pa.m ³ /mol (25 °C) | Mackay et al. (1995) |
| Log Kow | -0,27 – -0,49 | Mackay et al. (1995) |
| Log Koc | 1,07 – 1,23 | Mackay et al. (1995) |

Tabel 2: Overzicht van de belangrijkste fysisch-chemische eigenschappen van 1,4-dioxaan

2.3 GEDRAG IN DE BODEM EN HET GRONDWATER

1,4-Dioxaan heeft een hoge oplosbaarheid in water en vormt hiermee een azeotroop¹ mengsel. Wanneer het in de atmosfeer terecht komt, belandt het via de regen terug op het bodemoppervlak. Ten gevolge van zijn beperkte adsorptie aan bodemdeeltjes treedt uitloging op naar het grondwater. Op die manier treedt grondwaterverontreiniging op. Op deze wijze is 1,4-dioxaan in staat een wijdverspreide verontreiniging van het milieu te veroorzaken. Biodegradatie wordt verondersteld zeer beperkt te zijn omwille van de zeer stabiele etherbinding in 1,4-dioxaan. Modelleringsgegevens geven aan dat 91 % terecht komt in water en 9 % in de atmosfeer. Bioaccumulatie wordt verondersteld, indien het al zou optreden, beperkt te zijn (NICNAS, 1998).

2.4 BRONNEN EN VOORKOMEN IN HET GRONDWATER

1,4-Dioxaan heeft een brede toepassing omwille van zijn eigenschappen als oplosmiddel. Het wordt gebruikt als solvent in de chemische industrie, als laboratorium reagens, in kunststof, rubber, insecticiden en herbiciden, als chemisch intermediair, als onderdeel van polymerisatiekatalysatoren, en als extractiemedium voor dierlijke en plantaardige oliën (ATSDR, 2012).

In het verleden werd 1,4-dioxaan in hoofdzaak gebruikt als stabilisator in gechlorideerde oplosmiddelen, en in het bijzonder voor 1,1,1-trichloorethaan (Alexeeff, 1998; ATSDR, 2012). Bodemverontreiniging door 1,4-dioxaan is daarom meestal geassocieerd met bodemverontreiniging door 1,1,1-trichloorethaan en zijn afbraakproducten (mogelijk ook met bodemverontreiniging door trichlooretheen en tetrachlooretheen) (WHO, 2004). In Tabel 3 zijn enkele gegevens voor Vlaanderen opgenomen, overgenomen uit het rapport van 2004 (Nouwen et al., 2004). Literatuurgegevens wijzen op een sterke correlatie tussen concentraties van 1,4-dioxaan en 1,1,1-trichloorethaan (Abe, 1999; WHO, 2004).

¹ Een azeotroop mengsel is een (niet-ideaal) mengsel van twee of meer componenten waarvan de dampfase dezelfde samenstelling heeft als de vloeistoffase. Hierdoor is het niet mogelijk in één destillatiekolom een mengsel zuiverder te krijgen dan de azeotroop (Bron: Wikipedia)

| Site | Hoofdverontreiniging (concentraties) | Zone | Dioxaan (µg/l) |
|------|--------------------------------------|-----------|----------------|
| A | TCE (3866 µg/l), 1,1-DCA (484 µg/l) | Kernzone | 280 |
| A | DCE, VC (1579 µg/l) | Pluimzone | < 10 |
| B | TCA (2100 µg/l), TCE (1800 µg/l) | Kernzone | 50 |
| C | TCA (ong. 12000 µg/l) | Kernzone | < 10 |
| D | PCE (3500 µg/l) | Kernzone | < 10 |
| E | TCE (3200 µg/l), DCE (c: 37000 µg/l) | Kernzone | < 10 |
| F | TCE (12000 µg/l) | kernzone | < 10 |

Tabel 3: Enkele meetgegevens van 1,4-dioxaan in grondwater in Vlaanderen (µg/l) (overgenomen uit Nouwen et al. (2004)

3 OVERZICHT VAN DE TOXICOLOGIE

3.1 INLEIDING

Het overzicht van de toxicologie in dit hoofdstuk is voornamelijk gebaseerd op ATSDR (2012), WHO (2005; 2011), en IRIS (US-EPA, 2013).

3.2 TOXICOKINETIEK

3.2.1 ABSORPTIE

1,4-Dioxaan wordt geabsorbeerd via de orale, inhalatoire en dermale weg. Inhalatie is de meest courante blootstellingsroute voor de mens.

3.2.2 DISTRIBUTIE

Distributie gebeurt snel en uniform in de longen, lever, nieren, milt, karteldarm en spierweefsel .

3.2.3 METABOLISATIE

Een vermindering van de metabole verwijdering treedt op bij toenemende doses. Dit werd geïnterpreteerd als verzadiging van het metabolisme bij hogere doses. Het belangrijkste metaboliet van dioxaan is β-hydroxyethoxyazijnzuur en daarnaast 1,4-dioxaan-2-on.

3.2.4 ELIMINATIE

Dioxaan zelf wordt niet verwijderd via de nieren. Bij lage doses wordt dioxaan snel gemetaboliseerd tot β-hydroxyethoxyazijnzuur en 1,4-dioxaan-2-on. Bij hogere doses (10- 100 mg/kg lg/dag) is het metabolisme

////////////////////////////////////

verzadigd, resulterend in een verminderde urinaire excretie van metabolieten en een toegenomen excretie van 1,4-dioxaan in uitgeademde lucht. De nieren zijn de belangrijkste route voor verwijdering van de metabolieten. β -Hydroxyethoxyazijnzuur wordt ook uitgescheiden via de uitgeademde lucht.

3.3 EFFECTEN BIJ KORTE TERMIJN BLOOTSTELLING

3.3.1 ACUTE EFFECTEN

Over het algemeen neemt men aan dat de acute toxiciteit van 1,4-dioxaan via de orale route in blootgestelde katten, konijnen, cavia's, ratten en muizen laag is. De orale LD50 bedraagt 2g/kg in konijnen en volwassen katten, 3,15 – 4 g/kg in cavia's, 5,7 – 5,9 g/kg in muizen en 5,4-7,3 g/kg in ratten. De inhalatoire LC50 voor een blootstelling gedurende 2 u is ongeveer 37 g/m³ in muizen en 46 g/m³ in ratten. De dermale LD50 is ongeveer 7,6 g/kg in konijnen. Bij dergelijke doses ongeacht de blootstelling worden signalen van verdoving voorafgaand aan de dood waargenomen. Momenteel zijn geen humane acute toxiciteitsdata beschikbaar.

3.3.2 SUB-ACUTE EN SUBCHRONISCHE EFFECTEN

Subchronische dierstudies waarbij 1,4-dioxaan oraal werd toegediend geven aan dat nieren en lever de doelorganen zijn.

3.4 IRRITATIE EN SENSITISATIE

1,4-dioxaan is ingedeeld in categorie 2 voor oogirritatie met gevarenzin H319: Veroorzaakt ernstige oogirritatie (EU-C&L²). Irritatie van ogen, neus en keel werd vastgesteld bij vrijwilligers na 6 uur blootstelling aan 50 ppm. Blootstelling aan 20 ppm gedurende 2 uur, veroorzaakte geen irritatie van ogen of ademhalingsstelsel (ATSDR, 2012).

Er zijn geen aanwijzingen voor huidsensitatie na blootstelling aan 1,4-dioxaan.

3.5 EFFECTEN BIJ LANGE TERMIJN BLOOTSTELLING

Chronische dierstudies waarbij 1,4-dioxaan oraal werd toegediend geven aan dat nieren en lever de doelorganen zijn. Effecten op de lever zijn degeneratie van levercellen en vergroting van de lever (hyperplasie). In studies met inhalatoire toediening, is het weefsel in de neusholte het meest gevoelige doelorgaan.

Humane systemische effecten inclusief fatale effecten op de lever en de nieren als de belangrijkste getroffen organen werden gerapporteerd bij werknemers die herhaaldelijk aan lage doses werden blootgesteld via inademing. De conclusies van deze studies zijn niet eenduidig omdat het onduidelijk is of de waargenomen effecten het gevolg waren van blootstelling aan 1,4-dioxaan of veroorzaakt werden door alcohol(misbruik). Andere auteurs maakten een literatuuroverzicht van de relatie tussen blootstelling aan organische solventen, waaronder dioxaan, en niereffecten. De resultaten van hun analyse suggereren dat dergelijke solventen een

² Verordening (EG) Nr. 1272/2008 betreffende de indeling, etikettering en verpakking van stoffen en mengsels (CLP Verordening)

rol spelen in niereffecten maar dioxaan werd niet specifiek besproken. Wel werd gesuggereerd dat het mechanisme van het ziekteproces bij chronische blootstelling aan dioxaan betrekking heeft op lokale auto-immuniteit met verminderde circulatie van witte bloedcellen.

In een chronische studie werden ratten blootgesteld aan 100, 1000 of 10000 mg 1,4-dioxaan in drinkwater, gedurende 716 dagen, wat overeenkomt met ongeveer 0, 9.6, 94 en 1015 mg/kg/dag voor mannelijke dieren en 0, 19, 148 of 1599 mg/kg/dag voor vrouwelijke dieren (Kociba et al., 1974). De onderzochte eindpunten waren bloedparameters, klinische aanwijzingen, lichaamsgewicht, orgaangewichten, en macro- en microscopisch onderzoek van de belangrijkste weefsels en organen. De lever en de nieren bleken de meest gevoelige doelorganen te zijn. Microscopische leverletsels werden vastgesteld bij mannelijke ratten die werden blootgesteld aan ≥ 94 mg/kg/d en vrouwelijke ratten aan ≥ 148 mg/kg/d. De levereffecten omvatten hepatocellulaire degeneratie en necrosis, en een aanwijzing van regeneratie van de lever, zoals bleek uit de vorming van hepatocellulaire knobbeltjes. De nieren vertoonden degeneratie en afsterven van het epitheel van de tubuli bij mannelijke ratten die werden blootgesteld aan ≥ 94 mg/kg/d en vrouwelijke ratten aan ≥ 148 mg/kg/d. Bij de bloedparameters werd geen wijzigingen gemeten ten gevolge van de blootstelling aan 1,4-dioxaan. De NOAEL voor lever- en niereffecten was 9,6 mg/kg/dag voor mannelijke ratten en 19 mg/kg/dag voor vrouwelijke ratten (Kociba et al., 1974).

Het Japanse Bioassay Research Center (JBRC) voerde een 2-jaar durende drinkwaterstudie uit om effecten van 1,4-dioxaan op muizen en ratten te bepalen. De studieresultaten zijn meerdere malen gerapporteerd: een keer als conference proceedings (Yamazaki & et al., 1994), een keer als laboratorium rapport (JBRC, 1998), en het meest recent als peer-reviewed manuscript (Kano et al., 2009). In de drinkwaterstudie werden ratten blootgesteld aan 0, 200, 1000 of 5000 mg 1,4-dioxaan per liter drinkwater gedurende 104 weken. Een lichte vorm van spongiosum hepatitis werd vastgesteld bij mannelijke dieren die blootgesteld waren aan 200 mg/l, wat overeenkomt met 16-21 mg/kg lg/dag. De NOAEL is 16 mg/kg/dag (Kano et al., 2009) .

3.6 ONTWIKKELINGSTOXICITEIT EN REPRODUCTIETOXICITEIT

In een prenatale ontwikkelingstoxiciteitsstudie met ratten werd de NOAEL voor embryotoxiciteit en maternale toxiciteit vastgesteld op 517 mg/kg/d (Giavini et al., 1985). De geobserveerde effecten bij de moederdieren waren een dalende toename van het lichaamsgewicht en een lagere voedselconsumptie. De levende foetussen hadden een lager lichaamsgewicht ten opzichte van de controles. Het aantal implantaties en het aantal levende foetussen lag een weinig lager, het verlies bij pre-implantatie was enigszins verhoogd, en de ossificatie in het gebied van het borstbeen was verlaet. Momenteel is er geen indicatie voor teratogeniteit. Of 1,4-dioxaan hormoonverstorende eigenschappen heeft, werd nog niet systematisch onderzocht (ATSDR, 2012).

3.7 NEUROTOXICITEIT

Na langdurende blootstelling van arbeiders aan lage concentraties 1,4-dioxaan werden geen aanwijzingen of symptomen van neurotoxische schade gerapporteerd, maar er werden geen gevoelige tests uitgevoerd. Korte termijn blootstelling aan hoge dosissen 1,4-dioxaan veroorzaakt narcose in konijnen via orale inname en in ratten en muizen via inhalatie. Langetermijn inhalatiestudies en orale studies met ratten muizen leverden



3.10 GENOTOXICITEIT

In vitro clastogene en mutagene effecten werden niet gerapporteerd. In vivo was een dominant letale mutatie-test negatief (er werd geen statistisch significant effect waargenomen) terwijl in een sex-gerelateerde test voor recessieve letale mutaties bij *Drosophila melanogaster* positieve resultaten werden bekomen. Van de 6 uitgevoerde micronucleus testen toonde één orale test positieve resultaten.

Tabel 4 geeft een overzicht van de informatie over genotoxiciteit die opgenomen is in het gezamenlijk (meerdere registranten) REACH registratiedossier van 1,4-dioxaan, beschikbaar via <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals>. De in vitro testen met bacteriën en cellen van hamsters geven allemaal een negatief resultaat. De in vivo testen met intraperitoneale toediening van 1,4-dioxaan zijn allemaal uitgevoerd op mannelijke muizen, en scoren eveneens negatief. De toegediende doses variëren van 500 mg/kg tot 4000 mg/kg. De studie uit 1979 waarbij een dosis van 2575 mg/kg werd toegediend wordt door de registranten als meest belangrijkste studie beschouwd.

De orale studies in het registratiedossier zijn telkens micronucleus testen uitgevoerd op muizen, en geven wisselende resultaten. In de twee testen op levercellen zijn de resultaten positief. De doses waren 1000 en 2500 mg/kg. De testen waarbij effecten op beendermerg werden bestudeerd, geven tegengestelde resultaten voor mannelijke muizen van de C57BL6 stam bij eenzelfde dosis van 3600 mg/kg: negatief bij Tinwell en Ashby (1994) en positief bij Mirkova (1994). Mannelijke muizen van de BALB/c stam scoren negatief bij een dosis van 3600 mg/kg. Vrouwelijke muizen van de C57BL6 stam reageren positief op de enige geteste dosis van 5000 mg/kg (Mirkova, 1994).

De micronucleus test uitgevoerd op muizen door Morita en Hayashi (1998) gaf een ambigu resultaat: negatief voor bloedcellen en positief voor levercellen.

Het minste wat men kan besluiten is dat de resultaten niet eenduidig zijn.

| Test | Organisme | In vitro/in vivo | Resultaat | Dosis | Referentie in het REACH dossier |
|--|---|------------------|-----------|-----------------------------|---------------------------------|
| AMES reverse mutatie-test met <i>Salmonella typhimurium</i>, met en zonder metabolische activatie | Bacteriën (5 stammen) | <i>in vitro</i> | negatief | volgens testmethode | studie rapport van 1979 |
| Chromosoomaberratie-test met en zonder metabolische activatie | Chinese hamster cellen van de eierstokken | <i>in vitro</i> | negatief | volgens testmethode | Galloway, (1987) |
| Test op het uitwisselen tussen zusterchromatiden | Chinese hamster cellen van de eierstokken | <i>in vitro</i> | negatief | volgens protocol (Galloway) | Galloway, (1987) |
| Genmutatie-test met zoogdiercellen met en zonder metabolische activatie | Chinese hamster cellen van de eierstokken | <i>in vitro</i> | negatief | volgens testmethode | studierapport uit 1991 |

| Test | Organisme | In vitro/in vivo | Resultaat | Dosis | Referentie in het REACH dossier |
|--|--|------------------|------------------------------------|--|--|
| 5 <i>in vitro</i> testen (reverse mutatietesten met <i>S. typhimurium</i> en <i>E. coli</i>) met en zonder metabolische activatie | bacteriën | <i>in vitro</i> | negatief | volgens testmethode | Morita en Hayashi (1998) |
| Micronucleustest met perifeer bloed van muizen | mannelijke muizen | <i>in vivo</i> | negatief | 1000, 2000 en 3000 mg/kg (oraal) | Morita en Hayashi (1998) |
| Micronucleus test met levercellen van muizen | mannelijke muizen | <i>in vivo</i> | positief | 1000, 2000 en 3000 mg/kg (oraal) | (Morita & Hayashi, 1998) |
| Micronucleus test met levercellen van jonge muizen ³ | mannelijke muizen | <i>in vivo</i> | positief | 2500, 3500 mg/kg; negatief bij 1500 mg/kg (oraal) | Roy et al. (2005) |
| Micronucleus test met beendermerg van jonge muizen | mannelijke muizen | <i>in vivo</i> | positief | 1500, 2500, 3500 mg/kg (oraal) | Roy et al. (2005) |
| Micronucleus test met beendermerg van muizen | mannelijke en vrouwelijke C57BL6 muizen, en mannelijke BALB/c muizen | <i>in vivo</i> | BALB/c: negatief; C57BL6: positief | mannelijke muizen: 3600 mg/kg; en 450, 900, 1800, 3600 mg/kg; en 900, 1800, 3600 mg/kg; vrouwelijke muizen: 5000 mg/kg (oraal) | Mirkova (1994) |
| Micronucleus test met beenmergcellen van muizen | mannelijke muizen C57BL6 and CBA | <i>in vivo</i> | negatief | 1800 en 3600 mg/kg (oraal) | Tinwell en Ashby (1994) |
| Micronucleus test: Chromosoomaberratietest met muizen | mannelijke muizen | <i>in vivo</i> | negatief | 2575 mg/kg bw (intraperitoneaal) | studierapport uit 1977 (voornaamste studie in het REACH dossier) |
| Micronucleus test: chromosoomaberratietest met perifeer bloed van muizen | mannelijke muizen | <i>in vivo</i> | negatief | 500, 1000, 2000 en 3200 mg/kg (intraperitoneaal) | Morita T., (1994) |

³ Chromosome breakage is primarily responsible for the micronuclei induced by 1,4-dioxane in the bone marrow and liver of young CD-1 mice. Roy SK. et al. 2005. Mutation Research. 586: 28-37

| Test | Organisme | In vitro/in vivo | Resultaat | Dosis | Referentie in het REACH dossier |
|---|-------------------|------------------|-----------|--|---------------------------------|
| Micronucleus test: chromosoomaberratietest met perifeer bloed van muizen ⁴ | mannelijke muizen | <i>in vivo</i> | negatief | 500; 1000; 2000 mg/kg en 2000; 3000; 4000 mg/kg (intraperitoneaal) | McFee et al. (1994) |

Tabel 4: Informatie over genotoxiciteit in het REACH registratiedossier van 1,4-dioxaan

De OECD (Q)SAR toolbox⁵ bevat een aantal modellen die chemische stoffen op basis van hun chemische structuur toetsen aan een set van deelstructuren waarvan experimenteel is aangetoond dat ze nadelige effecten veroorzaken. Voor 1,4-dioxaan is geen structurele deelstructuur gevonden die kan wijzen op een positief resultaat in de AMES test⁶ of andere testen voor mutageniteit⁷.

4 TOXICOLOGISCHE TOETSINGSWAARDEN

4.1 CARCINOGENE CLASSIFICATIE

De informatie gevonden bij de geraadpleegde instanties is opgenomen in Tabel 5.

| Instantie | Indeling | Inhoud |
|---------------|--------------------|---|
| IARC (1999) | 2B | Mogelijk carcinogeen voor de mens |
| EU C&L | Carc. categorie 2* | Verdacht van het veroorzaken van kanker (H-zin 351) |
| US-EPA (IRIS) | - | Waarschijnlijk carcinogeen voor de mens |
| NIOSH | - | Mogelijk carcinogeen voor arbeiders |

Tabel 5: Informatie over de carcinogene indeling van 1,4-dioxaan

* Nederland werkt aan een voorstel om de huidige classificatie Carc. 2 te wijzigen in Carc. 1B (Kan kanker veroorzaken) op basis van nieuwe data in verband met carcinogeniteit. Nederland heeft een intentieverklaring bezorgd aan het Europees Chemicaliënagentschap (ECHA) om hierover tegen 15/12/2015 een dossier in te dienen.

In de huidige lijst van officiële classificaties van gevaarlijke stoffen is 1,4-dioxaan niet ingedeeld voor mutageniteit (Bijlage VI van CLP verordening (EG) Nr. 1272/2008).

Na het beoordelen van talrijke beschikbare in vitro en in vivo studies over het mogelijk mutagene karakter van 1,4-dioxaan, beschouwt het EU-Risk Assessment Report (met Nederland als rapporteur) de stof als niet-

4 No clastogenicity of 1,4-Dioxane was examined in the mouse peripheral blood micronucleus test. Morita T., et al. Mammal Mutagen Study Group Commun. 2(1), 7-8

5 <http://www.qsartoolbox.org/>

6 DNA binding by Oasis v. 1.3 model

7 DNA binding by OECD model

genotoxisch, hoewel er aanwijzingen zijn dat ze mogelijk zwak genotoxisch zou kunnen zijn. De conclusie wordt ondersteund door het uitblijven van DNA adducten bij doses die toxisch zijn voor de lever (EC, 2012).

Volgens ATSDR (2012) zijn de weinige in vivo testen die positieve resultaten gaven bij dieren die blootgesteld werden aan 1,4-dioxaan steeds uitgevoerd bij hoge concentraties, veel hoger dan omgevingsconcentraties (ATSDR, 2012). Niettegenstaande dat er enige indicaties zijn dat 1,4-dioxaan zwak genotoxisch is wordt 1,4-dioxaan door ATSDR beschouwd als niet genotoxisch op basis van het totale gewicht van de beschikbare evidentie.

WHO (2005) besluit dat de informatie aangeeft dat 1,4-dioxaan waarschijnlijk niet-genotoxisch is.

US-EPA (2013) vermeldt dat de beschikbare literatuur aangeeft dat 1,4-dioxaan niet of zwak genotoxisch is. Omdat het werkingsmechanisme voor carcinogeniteit (orale en inhalatoire weg) van 1,4-dioxaan onvoldoende duidelijk is, besluit US-EPA wel tot een lineaire extrapolatie naar lage dosissen (conform haar richtlijnen).

4.2 TOXICOLOGISCHE REFERENTIEWAARDEN

In hetgeen volgt, wordt een overzicht gegeven van de verschillende toxicologische referentiewaarden welke door een aantal toonaangevende organisaties gehanteerd worden. Tabel 6 geeft een overzicht van deze toxicologische referentiewaarden en de gegevens waarop ze zijn gebaseerd.

4.2.1 IARC (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER OF THE WORLD HEALTH ORGANIZATION)

1,4-Dioxaan is door IARC geëvalueerd voor zijn carcinogene eigenschappen (IARC, 1999) en werd ondergebracht in groep 2B (mogelijk humaan carcinogeen op basis van onvoldoende evidentie voor humane carcinogeniteit en voldoende evidentie voor carcinogeniteit bij dieren).

4.2.2 WHO DRINKWATERADVIESWAARDEN

WHO (2005) beschouwt 1,4-dioxaan als een humaan niet-genotoxisch carcinogeen. Indien men 1,4-dioxaan als niet humaan genotoxisch beschouwt bij lage doses, kan de TDI-benadering gebruikt worden voor het afleiden van een advieswaarde. Voor een niet carcinogeen eindpunt kan een TDI van 96 µg/kg lg dag berekend worden door toepassing van een onzekerheidsfactor 100 (inter- en intraspecies variatie) op een NOAEL (no observed adverse effect level) van 9,6 mg/kg lg dag bekomen uit een lange termijn drinkwaterstudie met ratten (Kociba et al., 1974). Met betrekking tot carcinogene effecten werd een TDI van 16 µg/kg lg dag berekend. Een onzekerheidsfactor 1000 werd toegepast op een NOAEL (no observed adverse effect level) van 16 mg/kg lg/dag zoals gevonden op basis van een lange termijn drinkwaterstudie van ratten (Yamazaki K. (1994), gepubliceerd door Kano H., (2009)). Deze provisionele TDI van 16 µg/kg lg dag omvat een factor 100 voor inter- en intraspecies variatie en een factor 10 voor niet-genotoxische carcinogeniteit (WHO, 2011). Hieruit berekende WHO een advieswaarde voor drinkwater van 48 µg/l door op basis van een 10 % toewijzing van de laagste TDI voor carcinogene effecten.

Niettegenstaande de mogelijke zwakke genotoxische potentie van 1,4-dioxaan, kan gekozen worden voor een benadering als carcinogeen bij de afleiding van een drinkwaterlimiet omdat 1,4-dioxaan duidelijk tumoren



4.2.5 ECETOC 1983 (JACC)

ECETOC heeft een risicobeoordeling van 1,4-dioxaan uitgevoerd, en concludeert dat het tumorveroorzakend effect werkt via een niet genotoxisch mechanisme, en er bijgevolg een drempel is voor het carcinogene effect. De argumenten die ECETOC hiervoor aanhaalt zijn de afwezigheid van een mutageen effect, de steeds terugkerende cytotoxiciteit van de lever als enige doelorgaan, en het gebrek aan interactie met het DNA (ECETOC, 1983).

4.2.6 ECHA-DATABANK

De REACH regulator selecteerde een NOAEL van 9,6 mg/kg/d bij herhaalde toediening als basis voor de Derived No Effect Level (DNEL). De NOAEL is afkomstig uit een 2 jaar durende drinkwaterstudie met ratten (Kociba et al., 1974). Als meest gevoelige eindpunt werd de lever- en niertoxiciteit genomen. Met een veiligheidsfactor van 40 (4 voor intra- en 10 voor interspecies variatie) geeft dit een DNEL van 0,24 mg/kg/d.

Bij de discussie over gegevens in de ECHA CHEM databank moet gewezen worden op het feit dat het gegevens zijn zoals ze door de regulator zijn ingediend, en dat het registratiedossier van 1,4-dioxaan nog niet is onderworpen aan een evaluatie door een EU-lidstaat.



| Instantie/ Organisatie | Jaar | TDI/RfD/MRL (mg/kg/d) | Hellingsfactor (mg/kg/d) ⁻¹ | Point of Departure (POD) (mg/kg/d) | Referentie | Beschouwde eindpunt | Toegepaste veiligheidsfactor |
|------------------------------|--------------------|--------------------------|--|---------------------------------------|---------------------------|---|---|
| WHO | 2005 en 2011 | 0,016 (carcinogeen) | - | NOAEL: 16 | Yamazaki et al. (1994) | mannelijke ratten levertumoren (drinkwater) | 10: interspecies 10: intraspecies 10: niet-genotoxische carc. |
| WHO | 2005 en 2011 | 0.096 | - | NOAEL: 9,6 | Kociba et al. (1974) | mannelijke ratten lever- en niertoxiciteit (drinkwater) | 10: interspecies 10: intraspecies |
| US-EPA (IRIS) | 2010 | 0.03 | - | NOAEL: 9,6 | Kociba et al. (1974) | mannelijke ratten lever- en niertoxiciteit (drinkwater) | 10: interspecies 10: intraspecies 3: beperkte dataset |
| ECHA-CHEM | ** | 0,24* | - | NOAEL: 9,6 | Kociba et al. (1974) | mannelijke ratten lever- en niertoxiciteit (drinkwater) | 4: interspecies 10: intraspecies |
| ATSDR | 2012 | 0,1 | - | NOAEL: 9,6 | Kociba et al. (1974) | mannelijke ratten lever- en niertoxiciteit (drinkwater) | 10: interspecies 10: intraspecies |
| US-EPA (IRIS) | 2013 | - | 1,0.10 ⁻¹ (⁸) | BMDL ₅₀ : 32,93 | Kano et al. (2009) | vrouwelijke muizen hepatocellulaire adenomas/carcinomas (drinkwater) | - |
| US-EPA (IRIS)- drinkwater | 2013 | - | 2,9.10 ⁻⁶ (µg/l) ⁻¹ (⁹) | BMDL ₅₀ : 32,93 | Kano et al. (2009) | vrouwelijke muizen hepatocellulaire adenomas/carcinomas (drinkwater) | - |

Tabel 6: Overzicht van toxicologische toetsingswaarden voor 1,4-dioxaan

*: DNEL geldig voor de algemene bevolking (registranten moeten ook waarden afleiden voor arbeiders)

** : geraadpleegd 06/2015

8 Komt overeen met 0,0001 mg/kg.d bij een extra levenslang kankerrisico van 1/10⁵

9 Komt overeen met 0,0035 mg/l drinkwater bij een consumptie van 2l/dag door een volwassene van 70 kg, bij een extra levenslang kankerrisico van 1/10⁵

instanties en bevelen we dan ook niet aan als vertrekpunt voor het afleiden van een drinkwater- en grondwatersnorm.

Het voorkomen van levertumoren bij ratten (Yamazaki et al. (1994), gepubliceerd door Kano et al. (2009) heeft WHO en US-EPA ertoe aangezet een toetsingswaarde af te leiden die rekening houdt met dit carcinogeen effect. De NOAEL voor levertumoren is 16 mg/kg/d. WHO leidt hieruit een TDI af van 0,016 mg/kg/d; de veiligheidsfactor is 1000 (100 voor inter- en intraspecies variatie, en 10 voor niet-genotoxische carcinogeniteit. US-EPA leidt een hellingsfactor af van 0,1 (mg/kg/d)-1.

Aangezien WHO bij het afleiden van de TDI rekening houdt met de carcinogene effecten, en aangezien deze TDI lager is dan de TDI die rekening houdt met cytotoxische effecten in de lever (ATSDR: 0,1 mg/kg/d en WHO: 0,096 mg/kg/d), stellen we voor de TDI van 0,016 mg/kg/d te nemen als basis voor het berekenen van de grondwatersaneringsnorm.

Conclusie

Uit bovenstaande blijkt dat het carcinogene werkingsmechanisme onvoldoende is gekend. Alle onderzochte bronnen, behalve US-EPA, beschouwen 1,4-dioxaan als niet-genotoxisch carcinogeen en nemen deze houding aan bij het afleiden van toxicologische toetsingswaarden, ook al erkennen sommige het zwakke genotoxische karakter van 1,4-dioxaan. Uit voorzorg beschouwt US-EPA 1,4-dioxaan als genotoxisch carcinogeen. US-EPA ziet net zoals de andere instanties onvoldoende bewijs om 1,4-dioxaan te beschouwen als genotoxisch carcinogeen, maar volgt een worst-case benadering tot het tegendeel is aangetoond.

Aangezien de TDI van WHO 0,016 mg/kg/d rekening houdt met de carcinogene effecten, en aangezien deze TDI lager is dan de TDI die gebaseerd is op cytotoxiciteit in de lever (ATSDR: 0,1 mg/kg/d en WHO: 0,096 mg/kg/d), stellen we voor de TDI van 0,016 mg/kg/d te nemen als basis voor het berekenen van de grondwatersaneringsnorm.

6 AFLEIDING STREEFWAARDE EN BODEMSANERINGSNORM VOOR HET GRONDWATER

6.1 INLEIDING

Voor de bodemsaneringsnormen is het uitgangspunt dat bij levenslange blootstelling aan de verontreiniging geen nadelige effecten mogen optreden. De bodemsaneringsnormen voor het grondwater worden op analoge wijze afgeleid als voor drinkwater, en dit volgens de drinkwaterrichtlijnen van de WHO.



Voor niet-carcinogenen is het principe dat via het verbruik van drinkwater (in dit geval onbehandeld grondwater) een bepaald percentage van de Toelaatbare Dagelijkse Inname mag ingevuld worden door drinkwater.

De berekeningswijze is als volgt:

$$\text{Bodemsaneringsnorm voor grondwater } (\mu\text{g/l}) = \frac{TDI * W * CF}{Q * RF}$$

met

TDI Toelaatbare Dagelijkse Inname (mg/kg d)

W lichaamsgewicht (kg) (60 kg volgens WHO)

Q dagelijkse waterinname (l/d) (hier 2 l/d)

RF reductiefactor ten opzichte van TDI

CF correctiefactor van mg/l naar $\mu\text{g/l}$ (1000)

De reductiefactor voor de TDI wordt door WHO per stof bepaald op basis van het aandeel van de verschillende blootstellingswegen (water, lucht, voeding, ...) voor de stof bij de algemene bevolking. De standaardwaarde, indien stofspectifieke informatie ontbreekt, is 10. Dit betekent dat 10 % van de TDI voor de beschouwde stof mag ingevuld worden door drinkwaterverbruik.

Indien voor kinderen een strengere TDI bestaat, wordt deze gebruikt. Het lichaamsgewicht is dan 15 kg en de dagelijkse inname 1 liter per dag. Voor genotoxische carcinogenen wordt de dosis bij 1/105 gebruikt en wordt geen reductiefactor gehanteerd.

Een maximale waarde voor drinkwater van 48 $\mu\text{g/l}$ werd door WHO berekend op basis van een 10 % toewijzing van de laagste TDI voor carcinogene effecten:

$$\text{Drinkwateradvieswaarde volgens WHO: } \frac{16 \mu\text{g/kg lg dag} \times 60 \text{ kg}}{2 \text{ l/dag} \times 10} = 48 \mu\text{g/l}$$

Niettegenstaande de mogelijke zwakke genotoxische potentie van 1,4-dioxaan, kan gekozen worden voor een benadering als niet-genotoxisch carcinogeen bij de afleiding van een drinkwaterlimiet omdat 1,4-dioxaan duidelijk tumoren induceert in verschillende organen. Als gevolg van berekeningen voor de meest gevoelige plaatsen werden drinkwaterconcentraties van 88 $\mu\text{g/l}$ (NCI, 1978) en 54 $\mu\text{g/l}$ (Yamazaki & et al., 1994) geassocieerd met bijkomend carcinogeen risico van 1/105 in een mensenleven (zonder correctie voor lichaamsoppervlakte) afgeleid op basis van data voor respectievelijk nasale carcinoma's en levertumoren in drinkwaterstudies met ratten. De waarde van 54 $\mu\text{g/l}$ voor de carcinogene benadering en de waarde van 48 $\mu\text{g/l}$ voor de TDI-benadering zijn vergelijkbaar zodat een afgeronde waarde van 50 $\mu\text{g/l}$ beschouwd mag worden als een geschikte drinkwateradvieswaarde voor 1,4-dioxaan (WHO, 2011).

Deze norm is beduidend lager dan de wateroplosbaarheid van 1,4-dioxaan (1000 g/l), en dus betekenisvol.

1,4-Dioxaan komt van nature niet in grondwater voor. De streefwaarde komt daarom overeen met de aantoonbaarheidsgrens. Er is geen Vlaamse referentiemethode voor de bepaling van 1,4-dioxaan, noch zijn er ISO- of EN methoden. Volgens het VITO-laboratorium is statische head-space GC-MS de gemakkelijkste en goedkoopste methode. De bepalingsgrens hiervoor ligt rond 10 µg/l. Er bestaan ook analysemethoden met bepalingsgrenzen tot 0,3 µg/l, maar met een hogere kostprijs. De voorgestelde grondwatersaneringsnorm kan bijgevolg met voldoende nauwkeurigheid gemeten worden.

6.2 BESCHIKBARE NORMEN IN HET BUITENLAND

Tabel 7 geeft een overzicht van buitenlandse normen en advieswaarden voor 1,4-dioxaan. In Duitsland heeft het Umweltbundesamt vanuit het voorzorgsprincipe een richtwaarde van 0,1 µg/l bepaald voor zwakke of niet-genotoxische stoffen, zoals 1,4-dioxaan. Japan hanteert een drinkwaternorm van 50 µg/l (Water Research Foundation, 2014).

Het eenheidsrisico voor drinkwater van US-EPA bedraagt 2.9×10^{-6} (µg/l)⁻¹, voor een drinkwaterconsumptie van 2 l/dag en een lichaamsgewicht van 70 kg. Voor één extra kankergeval per 105 stemt dit overeen met een drinkwaterconcentratie van 3,5 µg/l. In 2005 heeft de staat New Hampshire een drinkwaternorm van 3 µg/l afgeleid op basis van de vorige toxicologische evaluatie van IRIS US-EPA, en rekening houdend met een extra kankerrisico van 1 op 1 miljoen. Hoewel de nieuwe afleiding van IRIS reeds een extra kankerrisico van 1 op 1 miljoen verwacht bij 0,35 µg/l, heeft New Hampshire beslist deze lagere waarde niet over te nemen als drinkwaternorm. De staat heeft wel beslist een rapporteringsnorm van 0,35 µg/l op te leggen voor lozingen en afval (DES-NH, 2011) Andere staten van de VS hebben eveneens drinkwaternormen of richtwaarden afgeleid (Tabel 7).

De staat Californië heeft een notificatiewaarde van 0,1 µg/l vastgelegd. Notificatiewaarden zijn advieswaarden die op gezondheidsdata gebaseerd zijn, en afgeleid worden voor stoffen die (nog) geen maximale concentratielimiet hebben. Wanneer chemicaliën hun notificatiewaarde overschrijden, moeten de lokale overheden hiervan op de hoogte gebracht worden (Cal-EPA, 2015).

Voor volgende landen werd informatie opgezocht, maar werden geen grondwaterlimieten of drinkwaterlimieten gevonden: Canada, Groot-Brittannië, Nederland, Frankrijk. In Nederland en in het kader van het internationaal overleg rond de Rijn wordt 1,4-dioxaan wel gemeten in oppervlaktewater. Er bestaat een algemene streefwaarde van 0,1 µg/l voor nieuwe stoffen (Donau, Maas, Rijn memorandum 2008). Deze wordt in Nederland ook gebruikt voor 1,4-dioxaan (maar is geen specifieke onderbouwde norm voor 1,4-dioxaan).

| Norm / richtwaarde | Waarde | Ref |
|---------------------------------------|---|---------------------|
| Advieswaarde | advieswaarde: 50 µg/l | (WHO, 2005; 2011) |
| toxicologisch bepaalde waarde | 0,35 µg/l (extra kankerrisico 1/106) 3,5 µg/l (extra kankerrisico 1/105) 35 µg/l (extra kankerrisico 1/105) | (IRIS US-EPA, 2010) |
| risicogebaseerde saneringsnorm | 3 µg/l (extra kankerrisico 1/106) (New Hampshire) | (DES-NH, 2011) |

| Norm / richtwaarde | Waarde | Ref |
|---|--------------------------|-----------------------------------|
| Milieunorm | 50 µg/l (Japan) | (Water Research Foundation, 2014) |
| Drinkwaternorm | 50 µg/l (New York) | |
| Drinkwaternorm | 3,2 µg/l (Colorado) | |
| Richtwaarde | 0,1 µg/l (Duitsland) | |
| Actieniveau | 3 µg/l (Connecticut) | |
| Richtwaarde voor maximale blootstelling | 4 µg/l (Maine) | |
| Richtwaarde | 0,3 µg/l (Massachusetts) | |
| Advieswaarde | 70 µg/l (South Carolina) | |
| Notificatielimiet | 0,1 µg/l (Californië) | |
| | | |

Tabel 7: Overzicht van normen voor 1,4-dioxaan in drinkwater



REFERENTIES

Abe, A. (1999) Distribution of 1,4-dioxane in relation to possible sources in the water environment. Science of The Total Environment, 227, 41-47.

Alexeeff, G. (1998) Memorandum: 1,4-dioxane Action Level.

ATSDR (2012) Toxicological profile of 1,4-dioxane. Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

Cal-EPA (2015) 1,4-Dioxane California Environmental Protection Agency, State water resources control board.

DES-NH (2011) 1,4-Dioxane and Drinking Water Environmental Fact Sheet; New Hampshire Department of Environmental Sciences.

EC (2012) European Risk Assessment Report 1,4-dioxane.

ECETOC (1983) Joint assessment of commodity chemicals. 1,4-dioxane. CAS No. 123-91-1. European Chemical Industry Ecotoxicology & Toxicology Centre.

Galloway, S.M., Armstrong, M.J., Reuben, C., Colman, S., Brown, B., Cannon, C., Bloom, A.D., Nakamura, F., Ahmed, M., Duk, S. & . (1987) Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. Environ Mol Mutagen, 10 Suppl 10, 1-175.

Giavini, E., Vismara, C. & Broccia, M.L. (1985) Teratogenesis study of dioxane in rats. Toxicology Letters, 26, 85-88.

IARC (1999) Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Human. International Agency for Research on Cancer., pp. 589-602.

IRIS US-EPA (2010) Integrated Risk Information System - 1,4-dioxane CASRN 123-91-1.

JBRC (1998) Thirteen-week studies of 1,4-dioxane in F344 rats and BDF1 mice (drinking water studies), Kanagawa, Japan.

Kano, H., Umeda, Y., Kasai, T., Sasaki, T., Matsumoto, M., Yamazaki, K., Nagano, K., Arito, H. & Fukushima, S. (2009) Carcinogenicity studies of 1,4-dioxane administered in drinking water to rats and mice for 2 years. Food and Chemical Toxicology, 47, 2776-2784.

Kociba, R.J., McCollister, S.B., Park, C., Torkelson, T. & Gehring, P.J. (1974) 1,4-dioxane. I. Results of a 2-year ingestion study in rats. Toxicology and Applied Pharmacology, 30, 275-286.

//

Mackay, D., Shiu, W.-Y. & Ma, K.-C. (1995) Illustrated Handbook of physical-chemical properties and environmental fate for organic chemicals. Oxygen, Nitrogen and Sulfur containing compounds. Lewis Publishers, London, UK.

McFee, A.F., Abbott, M.G., Gulati, D.K. & Shelby, M.D. (1994) Results of mouse bone marrow micronucleus studies on 1,4-dioxane. *Mutat. Res*, 322, 145-148.

Mirkova, E.T. (1994) Activity of the rodent carcinogen 1,4-dioxane in the mouse bone marrow micronucleus assay. *Mutat. Res*, 322, 142-144.

Morita, T. (1994) No clastogenicity of 1,4-dioxane was examined in the mouse peripheral blood micronucleus test. *Mamm Mutagen Study Group Communi*, 2, 7-8.

Morita, T. & Hayashi, M. (1998) 1,4-Dioxane is not mutagenic in five in vitro assays and mouse peripheral blood micronucleus assay, but is in mouse liver micronucleus assay. *Environ Mol Mutagen*, 32, 269-280.

NCI (1978) Bioassay of 1,4-dioxane for possible carcinogenicity. Bethesda, MD, Department of Health, Education and Welfare. National Institutes of Health. National Cancer Institute Technical Report Series 80.

NICNAS (1998) 1,4-Dioxane Priority Existing Chemical N° 7. Full Public Report.

Nouwen, J., Cornelis, C. & Bronders, J. (2004) Voorstel voor een saneringsnorm voor grondwater van 1,4-dioxaan. Studie uitgevoerd in opdracht van OVAM, VITO, Mol. rapport n° 2004/IMS/R/279.

Riddick, J.A. & et al (1986). cited in WSKOW module in EpiSuite.

Roy, S.K., Thilagar, A.K. & Eastmond, D.A. (2005) Chromosome breakage is primarily responsible for the micronuclei induced by 1,4-dioxane in the bone marrow and liver of young CD-1 mice. *Mutat. Res*, 586, 28-37.

Tinwell, H. & Ashby, J. (1994) Activity of 1,4-dioxane in mouse bone marrow micronucleus assays. *Mutat. Res*, 322, 148-150.

US-EPA (2013) Toxicological review of 1,4-dioxane (with inhalation update) (CAS No. 123-91-1.) In support or Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS).

Water Research Foundation (2014) 1,4-dioxane White Paper.

WHO (2004) Rolling Revision of the WHO Guidelines for Drinking-Water Quality, Draft for review and comments (not for citation), 1,4-Dioxane in drinking-water. Background document for the development of WHO Guidelines for Drinking-Water Quality.

WHO (2005) 1,4-Dioxane in drinking-water. Background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality.

//

WHO (2011) Guidelines for drinking-water Quality, 4th edition.

Yamazaki, K. & et al. (1994) Two-year toxicological and carcinogenesis studies of 1,4-dioxane in F344 rats and BDF1 mice. Proceedings of the Second Asia-Pacific Symposium in Environmental and Occupational health, 193-198.



BIJLAGE A : OVERZICHT GEGEVENS 1,4-DIOXAAN

De fysicochemische gegevens in onderstaande tabel zijn indicatief. Er werd geen evaluatie van deze data uitgevoerd. Enkel de toxicologische gegevens TDloraal, limiet grondwater en carcinogeniteit, werden geëvalueerd in dit rapport.

| Parameter | Eenheid | Waarde | Bron |
|------------------------|------------------------|--|---|
| Molmassa | g/mol | 88,10 | (Mackay <i>et al.</i> , 1995) |
| Oplosbaarheid in water | g/m ³ | 10 ⁶ (20°C) | (Riddick & et al, 1986) |
| Dampdruk | Pa | 4915-6092 (25 °C) | (Mackay <i>et al.</i> , 1995) |
| Henry-coëfficiënt | Pa m ³ /mol | 0,495-1,564 (25 °C) | (Mackay <i>et al.</i> , 1995) |
| Kow | g/g | 10 ^{-0,27-0,49} | (Mackay <i>et al.</i> , 1995) |
| Koc | dm ³ /kg | 10 ^{1,07-1,23} | (Mackay <i>et al.</i> , 1995) |
| TDloraal | mg/kg/d | 0,016 | WHO (2011) |
| TDlinhalatoir | mg/kg/d | | niet opgezocht |
| TCL | g/m ³ | | niet opgezocht |
| Limiet drinkwater | g/m ³ | 50. 10 ⁻⁶ | WHO (2011) |
| Carcinogeniteit | - | Carc. cat2 2B Waarschijnlijk carcinogeen voor de mens | EU-C&L (IARC, 1999) IRIS (US-EPA) |

LIJST VAN TABELLEN

Tabel 1: Overzicht van actuele toxicologische referentiewaarden voor 1,4-dioxaan

Tabel 2: Overzicht van de belangrijkste fysisch-chemische eigenschappen van 1,4-dioxaan

Tabel 3: Enkele meetgegevens van 1,4-dioxaan in grondwater in Vlaanderen ($\mu\text{g/l}$) (overgenomen uit Nouwen et al. (2004))

Tabel 4: Informatie over genotoxiciteit in het REACH registratiedossier van 1,4-dioxaan

Tabel 5: Informatie over de carcinogene indeling van 1,4-dioxaan

Tabel 6: Overzicht van toxicologische toetsingswaarden voor 1,4-dioxaan

Tabel 7: Overzicht van normen voor 1,4-dioxaan in drinkwater

////////////////////////////////////

LIJST VAN FIGUREN

Figuur 1: Structuurformules van congenere van dioxaan (Bron: Wikipedia)



LIJST VAN AFKORTINGEN

| | |
|--------------------|--|
| ATSDR | Agency for Toxic Substances and Disease Registry |
| BMDL ₅₀ | Benchmark Dose Low (bij 50 % effect) |
| C&L | Classification and Labelling (Indeling en etikettering) |
| CLP | Classification, Labelling and Packaging of substances and mixtures (Verordening (EG) Nr. 1272/2008) |
| DNEL | Derived No Effect Level |
| ECETOC | European Chemical Industry Ecology & Toxicology Centre |
| ECHA CHEM | Databank met publiek beschikbare informatie uit REACH registratiedossiers |
| EPA | Environmental Protection Agency |
| IARC | International Agency on Research for Cancer |
| JACC | Joint Assessment of Commodity Chemicals |
| LOAEL | Lowest Observed Adverse Effect Level |
| MRL | Minimal Risk Level |
| NOAEL | No Observed Adverse Effect Level |
| REACH | Registratie, Evaluatie, Autorisatie en beperking ten aanzien van chemische stoffen (Verordening (EG) Nr. 1907/2006) |
| RfD | Reference Dose |
| TDI | Toelaatbare Dagelijkse Inname |
| WHO | World Health Organization |