



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

Advieswaarden formaldehyde in binnenlucht en buitenlucht

Advieswaarden formaldehyde in binnenlucht en buitenlucht

RIVM-briefrapport 2026-0062

Colofon

© RIVM 2026

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

DOI 10.21945/RIVM-2026-0062

L. Geraets (auteur), RIVM

Contact:

Liesbeth Geraets

Centrum Veiligheid van Stoffen en Producten

liesbeth.geraets@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat in het kader van het project Nationaal Stoffenbeleid.

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven

Nederland

www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

Advieswaarden formaldehyde in binnenlucht en buitenlucht

Formaldehyde is een kleurloos gas met een prikkelende geur. Als mensen formaldehyde inademen, kan dat de ogen, neus of keel irriteren. Dat is vaak het eerste effect dat optreedt. Als mensen de stof lange tijd inademen, kan het kanker veroorzaken, vooral in de neuskeelholte.

Er bestaan daarom gezondheidkundige advieswaarden voor formaldehyde in binnen- en buitenlucht. Deze waarden geven aan welke hoeveelheden veilig zijn op basis van de effecten van deze stof op de gezondheid. Het RIVM heeft een update gemaakt van deze gezondheidkundige advieswaarden. De nieuwe advieswaarden zijn strenger, vooral voor binnenlucht. Het RIVM deed dit omdat de wettelijke normen die nu worden gebruikt, in de jaren zeventig en tachtig van de vorige eeuw zijn bepaald. Ondertussen zijn nieuwe inzichten ontstaan over de effecten op de gezondheid.

De norm voor binnenlucht geldt voor een ruimte in een gebouw waar mensen kunnen komen. In huis zijn er veel bronnen waaruit de stof continu kan vrij komen, zoals houtvezelplaten in houten meubels, vloeren en wandpanelen. Door deze bronnen staan mensen langdurig bloot aan formaldehyde. Fornuizen, kaarsen, wierook en tabaks- en e-sigaretten zorgen in huis voor een korte uitstoot. De norm voor buitenlucht wordt voor vergunningen gebruikt om te bepalen hoeveel formaldehyde een industrieel bedrijf mag uitstoten. Buiten zijn de concentraties vaak lager omdat formaldehyde kan verdunnen of wegwaaien.

Voor buitenlucht adviseert het RIVM de gezondheidkundige advieswaarde voor langdurende blootstelling iets te verlagen van 10 naar 7 microgram per kubieke meter. Deze waarde is ook het advies voor langdurende blootstelling voor binnenlucht. Verder stelt het RIVM voor om voor binnenlucht een advieswaarde voor kortdurende blootstelling toe te voegen. Deze is flink lager (20 microgram per kubieke meter; was eerst 120 microgram per kubieke meter).

Het RIVM heeft de advieswaarden bepaald in opdracht van het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat (IenW). Het ministerie van IenW beslist wat de norm voor buitenlucht wordt; het ministerie voor Binnenlandse Zaken en Koninkrijksrelaties (BZK) doet dat voor de binnenlucht.

Kernwoorden: sensorische irritatie, kanker, binnenlucht, buitenlucht, Bal, Bbl, advieswaarden, binnenluchtnorm, plafondwaarde, Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau voor lucht, MTR_{lucht}

Synopsis

Advisory values for formaldehyde in indoor air and outdoor air

Formaldehyde is a colourless gas with a pungent odour. Inhaling formaldehyde can irritate the eyes, nose or lungs. This is often the first effect that occurs. Long-term exposure can cause cancer, most often in the nasopharynx.

For this reason, there are health-based advisory values for formaldehyde in indoor and outdoor air. Such values indicate what may be considered a safe concentration based on a substance's health effects. The National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) has updated these health-based advisory values. The new advisory values are stricter, particularly for indoor air. RIVM did so because the legal standards currently in use were established in the nineteen-seventies and eighties. New insights into the health effects have arisen in the meantime.

The standard for indoor air applies to spaces intended for human occupancy within buildings. Homes contain many sources of formaldehyde that continuously release the substance into the air, such as particle board panels in furniture, floors and walls. These sources result in long-term exposure to formaldehyde. Stoves, candles, incense, tobacco and e-cigarettes also create short-term emissions in the home. The standard for outdoor air is used in permits to determine how much formaldehyde industrial companies may release into the environment. Outdoor concentrations are generally lower, as the formaldehyde can disperse or blow away.

For outdoor air, RIVM advises reducing the health-based advisory value for long-term exposure slightly, from 10 to 7 micrograms per cubic meter. The same advisory value applies for long-term exposure indoors. RIVM further recommends the addition of an advisory value for short-term indoor exposure. This is substantially lower; 20 micrograms per cubic meter compared to 120 micrograms per cubic meter previously.

RIVM has determined these advisory values on behalf of the Ministry of Infrastructure and Water Management. The standard for outdoor air is decided by the Ministry of Infrastructure and Water Management, while the one for indoor air is set by the Ministry of the Interior and Kingdom Relations.

Keywords: sensory irritation, cancer, indoor air, outdoor air, Environmental Activities Decree, Environment Buildings Decree, advisory values, indoor air standard, ceiling value, Maximum Permissible Risk level (MPR_{air})

Inhoudsopgave

Samenvatting — 9

1 Inleiding — 13

2 Werkwijze — 15

3 Informatie over de stof — 17

3.1 Toepassing van de stof — 17

3.2 Kenmerken van de stof — 17

3.3 Blootstellingsbronnen — 19

3.3.1 Buitenlucht — 19

3.3.2 Binnenlucht — 19

4 Historie normen en advieswaarden in Nederland — 21

5 Andere beschikbare gezondheidkundige advieswaarden — 27

6 Genotoxiciteit en werkingsmechanisme carcinogeniteit — 37

6.1 Genotoxiciteit — 37

6.2 Carcinogeniteit — 37

6.3 Werkingsmechanisme carcinogeniteit — 37

7 Evaluatie — 41

7.1 Conclusie over bruikbaarheid van bestaande gezondheidkundige advieswaarden — 41

7.2 Actualisatie advieswaarden formaldehyde — 44

7.2.1 Algemeen — 44

7.2.2 Langdurende blootstelling — 44

7.2.3 Kortdurende blootstelling: sensorische irritatie — 45

7.2.4 Samenvattend: het voorstel — 45

8 Discussie en conclusie — 47

Dankbetuiging — 51

Literatuur — 53

Afkortingenlijst — 59

Bijlage 1 Indoor AQG van WHO (2010) — 61

Bijlage 2 DNEL van RAC (2020) — 64

Bijlage 3 RfC en IUR van US EPA (2024a) — 67

Samenvatting

Voor formaldehyde zijn op dit moment in Nederland twee normen van kracht voor de algemene bevolking:

- De binnenluchtnorm van $120 \mu\text{g}/\text{m}^3$ zoals opgenomen in het Besluit bouwwerken leefomgeving (Bbl). Dit betreft een plafondwaarde.
- Het Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau voor lucht ($\text{MTR}_{\text{lucht}}$) van $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ zoals opgenomen in het Besluit activiteiten leefomgeving (Bal). Dit betreft een jaargemiddelde.

Beide normen zijn erop gericht gezondheidsschade als gevolg van inademing van formaldehyde te voorkomen. De binnenluchtnorm van $120 \mu\text{g}/\text{m}^3$ is bedoeld voor het beoordelen van een voor personen toegankelijke ruimte van een bouwwerk en is in 1978 door een interdepartementale werkgroep van het toenmalige Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne afgeleid. De norm is gebaseerd op sensorische irritatie en geldt als plafondwaarde: gedurende de gehele blootstellingsperiode mag de concentratie niet boven de $120 \mu\text{g}/\text{m}^3$ komen. Het $\text{MTR}_{\text{lucht}}$ van $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ wordt gebruikt door het bevoegd gezag voor het beoordelen van een vergunningsaanvraag van een industriële activiteit. De exacte afleiding ervan is onbekend. In tegenstelling tot de binnenluchtnorm is het $\text{MTR}_{\text{lucht}}$ een jaargemiddelde concentratie. Dit betekent dat er overschrijdingen van de norm mogen zijn zolang de jaargemiddelde concentratie er maar onder blijft.

De afgelopen jaren hebben verschillende internationale organisaties en wetenschappelijke comités de gezondheidseffecten van formaldehyde geëvalueerd. Zo is formaldehyde sinds 2015 conform de Europese CLP-wetgeving (*Classification, Labelling and Packaging*; Indeling, etikettering en verpakking) ingedeeld als kankerverwekkende en mutagene stof, staat formaldehyde op basis daarvan op de Nederlandse lijst van Zeer Zorgwekkende Stoffen (ZZS), en zijn er diverse gezondheidkundige advieswaarden afgeleid. Daarom heeft het RIVM in opdracht van het Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat een actualisatie van de Nederlandse advieswaarden voor formaldehyde in binnenlucht en buitenlucht uitgevoerd.

Deze actualisatie betreft een *indicatieve* beoordeling, waarbij gebruik gemaakt is van bestaande wetenschappelijke beoordelingen van (inter)nationale instanties, zonder dat het RIVM een gedetailleerde beoordeling van de onderliggende studies uitvoert. Het RIVM is bij de beoordeling primair uitgegaan van de evaluaties door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO), het Comité Risicobeoordeling (RAC) van het Europees Agentschap voor chemische stoffen en de United States Environmental Protection Agency (US EPA). In deze evaluaties is gekeken naar de relevante gezondheidseffecten van formaldehyde na zowel langdurende blootstelling (zoals kanker en niet-kanker lange termijn effecten) als kortdurende blootstelling (zoals sensorische irritatie). Aangezien de evaluatie door US EPA het meest recent en ook het meest uitvoerig is ten aanzien van de effectbeoordeling en dosis-respons analyse, heeft het RIVM de door US

EPA afgeleide advieswaarden als basis genomen voor de actualisatie van de huidige normen.

Voor levenslange blootstelling zijn op basis van de US EPA evaluatie twee waarden afgeleid, één voor bescherming tegen kanker van $14 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en één voor bescherming tegen niet-kankereffecten van $7 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Als uitgangspunt bij de afleiding van de waarde voor kanker waren nasofarynx tumoren bij de mens genomen. Hierbij is uitgegaan van lineaire extrapolatie (i.e. een niet-drempelbenadering) omdat bij het werkingsmechanisme achter het ontstaan van deze tumoren mutageniteit niet kan worden uitgesloten, en is een additioneel kankerrisiconiveau van 1 op 10.000 per leven (1×10^{-4}) voor lucht gehanteerd. Effecten op het ademhalingsstelsel vormden de meest gevoelige niet-kankereffecten en daarmee het uitgangspunt bij de afleiding van de waarde daarvoor. Het RIVM stelt de laagste van de twee waarden, $7 \mu\text{g}/\text{m}^3$, voor als gezondheidkundige advieswaarde voor formaldehyde, voor zowel binnenlucht als buitenlucht. Deze concentratie wordt geacht voldoende bescherming te bieden tegen zowel niet-kankereffecten als kanker in geval van langdurende blootstelling.

Voor kortdurende blootstelling is op basis van sensorische irritatie een waarde van $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ afgeleid. Omdat met name in het binnenmilieu piekblootstellingen worden verwacht en ingeschat wordt dat enkel een gemiddelde advieswaarde van $7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ onvoldoende zal zijn om deze pieken in de binnenlucht in voldoende mate te begrenzen, stelt het RIVM voor binnenlucht aanvullend een plafondwaarde van $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ voor. Daarmee wordt beoogd voldoende bescherming te bieden tegen sensorische irritatie als meer acuut effect van formaldehyde.

De huidige afleiding van advieswaarden van formaldehyde betreft een gezondheidkundige beoordeling. De haalbaarheid vormt er geen onderdeel van en is niet van invloed op de afleiding van de advieswaarden. Een vergelijking met (inter)nationale gegevens over blootstellingsconcentraties laat zien dat er een grote kans is op overschrijding van de voorgestelde advieswaarden voor binnenlucht. Voor buitenlucht lijkt deze kans in stedelijke gebieden erg laag. De beschikbare concentratiedata zijn niet van recente datum. Specifiek voor binnenlucht is het onduidelijk in welke mate de Europese restrictie onder de REACH-wetgeving zal resulteren in verlaagde concentraties. Het is aan te bevelen om Nederlandse meetdata voor formaldehyde in het binnenmilieu te actualiseren.

Samenvattend worden op basis van de huidige beoordeling de volgende gezondheidkundige advieswaarden voor formaldehyde in binnenlucht en buitenlucht voorgesteld:

Stof (Cas nr.)	Binnenlucht	Buitenlucht
Formaldehyde (50-00-0)	7 µg/m ³ (langdurende blootstelling; gemiddelde concentratie ^A)	7 µg/m ³ (i-MTR _{lucht} ; langdurende blootstelling; gemiddelde concentratie ^A)
	20 µg/m ³ (kortdurende blootstelling; plafondwaarde ^B)	

^A Dit betekent dat er overschrijdingen van deze waarde mogen zijn zolang de gemiddelde concentratie er maar onder blijft. Het i-MTR_{lucht} betreft specifiek een *jaargemiddelde*.

^B Plafondwaarde: de concentratie mag **gedurende de gehele blootstellingsperiode** niet boven deze waarde komen.

Strikt genomen is deze actualisatie een indicatieve beoordeling, omdat het RIVM bestaande evaluaties heeft gebruikt zonder een eigen gedetailleerde beoordeling van de onderliggende studies. De evaluatie van de US EPA betreft een zeer uitgebreid proces van effectbeoordeling en dosis-respons analyse door middel van een systematisch review van de openbare literatuur. Het rapport gaat uitgebreid in op de keuze van relevante studies en eindpunten en het geheel is uitvoerig gedocumenteerd. Het RIVM vindt daarom dat de voorgestelde waarden als gedegen kunnen worden beschouwd.

1 Inleiding

Voor formaldehyde zijn op dit moment in Nederland twee normen van kracht voor de algemene bevolking:

- De binnenluchtnorm van $120 \mu\text{g}/\text{m}^3$ zoals opgenomen in het Besluit bouwwerken leefomgeving (Bbl)¹. Dit betreft een plafondwaarde.
- Het Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau voor lucht (MTR_{lucht}) van $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ zoals opgenomen in het Besluit activiteiten leefomgeving (Bal). Dit betreft een jaargemiddelde.

Beide normen zijn erop gericht gezondheidsschade als gevolg van inademing van formaldehyde te voorkomen. Daar waar het MTR_{lucht} gebruikt wordt door het bevoegd gezag voor het beoordelen van een vergunningsaanvraag van een industriële activiteit, is de binnenluchtnorm bedoeld voor het beoordelen van een voor personen toegankelijke ruimte van een bouwwerk. De binnenluchtnorm van $120 \mu\text{g}/\text{m}^3$ is in 1978 door een interdepartementale werkgroep van het toenmalige Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne afgeleid. De norm is gebaseerd op een vrijwilligersstudie met als eindpunt sensorische irritatie² en geldt als plafondwaarde: gedurende de gehele blootstellingsperiode mag de concentratie niet boven de $120 \mu\text{g}/\text{m}^3$ komen. De Nederlandse binnenluchtnorm is goed vergelijkbaar met die van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO), die $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ bedraagt (WHO, 2010). Het MTR_{lucht} van $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ dateert van vóór 1999³, maar het exacte jaar van herkomst en de onderbouwing van deze norm is onbekend. In tegenstelling tot de binnenluchtnorm is het MTR_{lucht} een jaargemiddelde concentratie. Dit betekent dat er incidentele overschrijdingen van de norm mogen zijn zolang de jaargemiddelde concentratie er onder blijft.

De afgelopen jaren hebben verschillende internationale organisaties en wetenschappelijke comités de gezondheidseffecten van formaldehyde geëvalueerd. Formaldehyde is sinds 2015 conform de Europese CLP⁴-wetgeving (EU, 2008) ingedeeld als kankerverwekkende (categorie 1B) en mutagene (categorie 2) stof. Op basis daarvan staat formaldehyde sinds die tijd ook op de Nederlandse lijst van Zeer Zorgwekkende Stoffen (ZZS). Binnen Europa heeft het Comité Risicobeoordeling (RAC) van het Europees Agentschap voor chemische stoffen (ECHA) in het kader van een restrictiebeoordeling onder de REACH⁵ Verordening (EU, 2006) de gezondheidseffecten van formaldehyde beoordeeld en een advieswaarde afgeleid (RAC, 2020). Recent heeft ook de United States Environmental Protection Agency (US EPA) de herbeoordeling van de gezondheidseffecten en advieswaarden van formaldehyde definitief afgerond (US EPA, 2024a).

¹ Zie ook de Afkortingenlijst voor alle gebruikte afkortingen.

² Sensorische irritatie ontstaat als gevolg van stimulatie van de nervus trigeminus, één van de aangezichtszenuwen, en uit zich onder andere in prikkeling van de neus, keel en ogen.

³ Het MTR was opgenomen in de laatste druk van het zogenoemde 'Groene boekje' van het voormalige ministerie van VROM uit 1999 (De Jong & Janssen, 2011).

⁴ Classification, Labelling and Packaging; Indeling, etikettering en verpakking

⁵ Registration, evaluation, authorisation and restriction of chemicals; registratie en beoordeling van en de autorisatie en beperkingen ten aanzien van chemische stoffen

Op basis van deze internationale (her)evaluaties heeft het RIVM in opdracht van het Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat (IenW) een actualisatie van de Nederlandse advieswaarden voor formaldehyde in binnenlucht en buitenlucht uitgevoerd.

Leeswijzer

De gevolgde werkwijze is beschreven in hoofdstuk 2. In hoofdstuk 3 wordt algemene informatie over de stof gepresenteerd waaronder de stofidentiteit en relevante fysisch-chemische eigenschappen, de toepassing van de stof en een beknopt overzicht van de blootstellingsbronnen voor zowel binnenlucht als buitenlucht. De historie van de Nederlandse normen en advieswaarden is toegelicht in hoofdstuk 4. Vervolgens wordt in hoofdstuk 5 een overzicht van andere beschikbare gezondheidkundige advieswaarden voor formaldehyde gepresenteerd. In hoofdstuk 6 zal ingegaan worden op de genotoxiciteit, de carcinogeniteit en het werkingsmechanisme van de carcinogeniteit. De afleiding van de geactualiseerde advieswaarden voor binnenlucht en buitenlucht wordt in hoofdstuk 7 gepresenteerd. Tot slot worden in hoofdstuk 8 de discussie en conclusie gepresenteerd.

2 Werkwijze

De huidige actualisatie van de gezondheidkundige advieswaarden voor formaldehyde in binnenlucht en buitenlucht betreft een *indicatieve* beoordeling. Hierbij wordt gebruik gemaakt van bestaande wetenschappelijke beoordelingen van (inter)nationale instanties, zonder dat het RIVM een gedetailleerde beoordeling van de onderliggende studies uitvoert. De afleiding van de advieswaarden is uitgevoerd volgens de methodiek die is beschreven in deel 3 van de online handleiding Indicatieve risicogrenzen op de website Risico's van stoffen (RIVM, 2024). Voor uitleg van de methode en verdere details wordt verwezen naar de genoemde handleiding.

3 Informatie over de stof

3.1 Toepassing van de stof

Formaldehyde is een aldehyde die bekend staat om zijn reactiviteit. Zo wordt formaldehyde onder andere toegepast bij de productie van harsen en lijmen, als intermediair bij de productie van andere chemische stoffen, als weefselconserveringsmiddel voor pathologen en balsemers, als ontsmettingsmiddel en fixeermiddel, in isolatiemateriaal en als conserveermiddel in consumentenproducten (US EPA, 2024a; NTP, 2021).

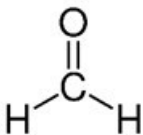
Formaldehyde is endogeen (in het lichaam) een essentieel metabolisch tussenproduct ('intermediate'). Het wordt gevormd tijdens het normale proces van celstofwisseling en wordt gebruikt voor de biosynthese van onder andere purines, thymidine en bepaalde aminozuren. De endogene formaldehydeniveaus worden bij mensen, apen of ratten niet of nauwelijks beïnvloed door externe inhalatieblootstelling aan formaldehyde vanwege de hoge reactiviteit op de plaats van contact en de snelle afbraak (US EPA, 2024a; WHO, 2010).

3.2 Kenmerken van de stof

In de tabellen 1 en 2 staan de kenmerken van de stof samengevat. Deze stoffeigenschappen zijn overgenomen uit ECHA CHEM, de chemicaliën database op de ECHA website met onder andere informatie uit de REACH registratiedossiers en over de classificatie van stoffen.

Tabel 1 Identiteit en status

Stofnaam	Formaldehyde
IUPAC-naam	Formaldehyde
Synoniemen	Methanal; methylaldehyde; methyleenoxide; oxomethaan 37% formaldehyde in water = formaline; formal
CAS-nummer	50-00-0
Geharmoniseerde classificatie ^A	Carc. 1B (H350); Muta. 2 (H341); Acute Tox. 4 (H302); Acute Tox. 2 (H330); Skin Corr. 1B (H314); Skin Sens. 1A (H317), EUH071

Stofnaam	Formaldehyde
Zelfclassificatie industrie ^B (d.d. april 2026)	Carc. 1A (H350); Carc. 2 (H351); Eye Dam. 1 (H318); Eye Irrit. 2 (H319); Skin Corr. 1 (H314); Skin Corr. 1A (H314); Skin Corr. 1C (H314); Skin Irrit. 2 (H315); Skin Sens. 1 (H317); Resp. Sens. 1 (H334); STOT SE 3 (H335); STOT SE 1 (H370); STOT SE 2 (H371); STOT RE 1 (H372); Acute Tox. 3 (H301); Acute Tox. 4 (H302); Acute Tox. 2 (H310); Acute Tox. 3 (H311); Acute Tox. 4 (H312); Acute Tox. 1 (H330); Acute Tox. 2 (H330), Acute Tox. 3 (H331)
Zeer Zorgwekkende Stof ^C	ZZS, vanwege Carc. 1B (H350) in Annex VI van Verordening (EG) 1272/2008
SZW-lijst ^D	Als kankerverwekkende stof opgenomen op de lijst
Molecuulformule	CH ₂ O
SMILES	C=O
Structuurformule	

^A Relevante classificatie voor gezondheidseffecten

^B Relevante classificatie voor gezondheidseffecten, anders dan de geharmoniseerde classificatie.

^C De lijst van ZZS wordt twee keer per jaar bijgewerkt. De status van een stof kan veranderd zijn sinds de publicatie van dit advies. De actuele status is te vinden via <https://rvszoekstelsysteem.rivm.nl/>

^D Voluit: SZW-lijst met kankerverwekkende stoffen en processen, mutagene of voor de voortplanting giftige stoffen

Tabel 2 Relevante fysisch-chemische eigenschappen en informatie over gedrag in het milieu. Gegevens zijn afkomstig uit het REACH registratiedossier (ECHA, 2022)

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	30,03		
Oplosbaarheid in water [g/L]	550	20 °C	ECHA (2022)
Dampspanning [hPa]	5176 - 5186	25 °C	ECHA (2022)
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	0,034	25 °C	ECHA (2022)
octanol/water partiticoëfficiënt [log K _{ow}]	0,35	25 °C	ECHA (2022)
Afbreekbaarheid	'readily biodegradable'		ECHA (2022)
Dissociatieconstante [pK _a]	12,79 - 13,27	23-30 °C	ECHA (2022)

3.3 Blootstellingsbronnen

Het systematisch verzamelen van (kwantitatieve) blootstellingsinformatie valt buiten de scope van de afleiding van een gezondheidkundige advieswaarde. Onderstaande informatie is daarom grotendeels gebaseerd op reviewdocumenten:

- Buitenlucht: informatie vanuit US EPA (2024b)
- Binnenlucht: informatie vanuit de Europese beoordelingsprocessen onder het REACH kader
 - o het Stofevaluatie-dossier van lidstaten Frankrijk en Nederland (ECHA, 2019a), inclusief de bijbehorende onderzoeken van Marquart et al. (2013) en Salthammer (2019ab)
 - o het Restrictiedossier van ECHA (ECHA, 2019b)

3.3.1 *Buitenlucht*

Formaldehyde is overal aanwezig in de omgevingslucht. Er zijn diverse bronnen die bijdragen aan formaldehydeconcentraties in de omgevingslucht, waaronder natuurlijke (biogene) bronnen, secundaire vorming en industriële installaties (US EPA, 2024b). WHO (2000) noemt een omgevingsconcentratie voor formaldehyde van 1-20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. In een onderzoek van het Joint Research Centre (JRC) van de Europese Unie zijn in 2006 in 10 Europese steden (waaronder Arnhem en Nijmegen in Nederland) weekgemiddelde formaldehydeconcentraties gemeten. Dit betrof onder andere buitenluchtconcentraties op de werkplek, als een benadering voor de buitenluchtconcentratie in de stedelijke gebieden. Het totale aantal metingen bedroeg 70, waarvan vijf in Nederland. De weekgemiddelde formaldehydeconcentratie van alle metingen was 2,6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (standaarddeviatie 1,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$; 95^e percentiel 4,9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$; specifiek voor Arnhem en Nijmegen bedroeg het weekgemiddelde respectievelijk 2,0 en 2,4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) (Bruinen de Bruin et al., 2008; IPCHEM, 2026). In stedelijke gebieden verschillen de formaldehydeconcentraties sterk. Hogere waarden kunnen voorkomen in bepaalde grotere agglomeraties, veelal als gevolg van een combinatie van intense zonnestraling en hoge concentraties reactieve organische verbindingen (Salthammer, 2013).

Recent heeft US EPA (2024b) middels modellering in kaart gebracht wat de bijdrage van verschillende industriële bronnen aan de formaldehydeconcentratie in buitenlucht kan zijn. Hierbij werden tevens Amerikaanse monitoringsdata gebruikt die de totale blootstelling afkomstig van alle bronnen weergeeft. De gemeten formaldehydeconcentraties varieerden van 0 tot 60,1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ met een mediaan van 1,6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ over meer dan 300.000 gemeten waarden in de periode 2015-2020 (US EPA, 2024b).

3.3.2 *Binnenlucht*

Formaldehydeconcentraties in het binnenmilieu zijn over het algemeen hoger dan die in de buitenlucht. Dit komt door continue emissie vanuit bronnen zoals houtvezelplaten (bijvoorbeeld spaanplaat, MDF⁶, HDF⁷, triplex en multiplex) in meubels, vloeren en wandpanelen, en vanuit huishoudelijke producten zoals lijmen, textiel, tapijten, verf en coatings. Naast bronnen met continue emissie zijn er ook puntbronnen die zorgen voor een tijdelijke emissie. Voorbeelden hiervan zijn (ethanol)

⁶ medium density fibreboard

⁷ high density fibreboard

haardvuren, fornuizen, kaarsen, wierook, tabaks- en e-sigaretten (ECHA, 2019ab).

De formaldehydeconcentratie in het binnenmilieu hangt af van meerdere factoren zoals:

- het aantal emissiebronnen;
- het type emissiebronnen;
- de fysische omstandigheden in het binnenmilieu (bijvoorbeeld temperatuur en luchtvochtigheid);
- hoe nieuw de emitterende materialen en producten zijn;
- de aanwezigheid en mate van ventilatie;
- de aanwezigheid van luchtreinigingsapparatuur;
- absorptie en desorptie via muren en vloeren;
- chemische reacties.

(ECHA, 2019ab)

Uitgebreide reviews van Europese studies naar formaldehydeconcentraties in het binnenmilieu laten zien dat algemeen genomen onder condities van bewoning de 'overall' gemiddelde gemeten formaldehydeconcentratie ongeveer $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ bedraagt met een geschatte 'reasonable worst case' van $85 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Marquart et al., 2013; Salthammer, 2019ab). Uitgebreide data specifiek voor Nederland laten een gemiddelde formaldehydeconcentratie in woningen ($n=360$) van circa $13 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (P95: $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$, maximum: $40\text{-}80 \mu\text{g}/\text{m}^3$) zien (Van Dongen en Vos, 2007).

4 Historie normen en advieswaarden in Nederland

In Nederland zijn diverse normen en advieswaarden voor formaldehyde in binnenlucht en buitenlucht beschikbaar. In tabel 3 wordt een overzicht gepresenteerd. Het betreft primair gezondheidskundige advieswaarden voor de algemene bevolking, aangevuld met (voor de volledigheid) gezondheidskundige advieswaarden voor de werkplek. De waarden zelf worden verder onder de tabel toegelicht.

Tabel 3 Overzicht van normen en advieswaarden voor formaldehyde in binnenlucht en buitenlucht in Nederland

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne (1978)	Advieswaarde voor binnenlucht: 120 µg/m ³ (plafondwaarde)	No-observed-adverse-effect-concentration (NOAEC): 120 µg/m ³ voor neus-, keel- en oogirritatie uit een (waarschijnlijk) kortdurende humane studie Assessment factor (AF): geen
Gezondheidsraad (1984)	Advieswaarde voor buitenlucht: 120 µg/m ³ (plafondwaarde; 30 min gemiddelde)	NOAEC: 120 µg/m ³ voor neus-, keel- en oogirritatie uit (waarschijnlijk) kortdurende humane studies AF: geen
	Advieswaarde voor buitenlucht: 40 µg/m ³ (98 ^e percentiel; 24 uur gemiddelde)	Vertaalslag van de plafondwaarde naar 24-uurs gemiddelden met behulp van meetgegevens voor buitenlucht
	Advieswaarde voor buitenlucht: 30 µg/m ³ (95 ^e percentiel; 24 uur gemiddelde)	Vertaalslag van de plafondwaarde naar 24-uurs gemiddelden met behulp van meetgegevens voor buitenlucht
Ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer (VROM; precieze jaartal onbekend)	MTR _{lucht} : 10 µg/m ³ (buitenluchtnorm, betreft een jaargemiddelde)	Exacte afleiding niet bekend

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
RIVM/Janssen et al. (1995)	Tolerable concentration in air (TCA; toelaatbare concentratie in lucht, TCL): 1,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	NOAEC: 120 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ voor neus-, keel- en oogirritatie uit (waarschijnlijk) kortdurende humane studies AF: 100 (intraspecies en extrapolatie van korte duur naar lange duur; niet verder gespecificeerd)
Gezondheidsraad (2003)	Grenswaarde voor de werkplek: 0,15 mg/m^3 8 uur tijdgewogen gemiddelde (tgg)	Lowest-observed-adverse-effect- concentration (LOAEC): 0,3 mg/m^3 voor sensorische irritatie in humane studies AF: 2 (LOAEC-NOAEC extrapolatie)
	Short Term Exposure Limit (STEL): 0,5 mg/m^3 15 min tgg	LOAEC: 1-1,2 mg/m^3 voor (lichte) irritatie van de ogen bij kortdurende blootstelling AF: 2 (LOAEC-NOAEC extrapolatie)

In 1978 heeft een interdepartementale werkgroep van het toenmalige Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne een advieswaarde voor binnenlucht van $120 \mu\text{g}/\text{m}^3$ afgeleid. Deze waarde is gebaseerd op een NOAEC van $120 \mu\text{g}/\text{m}^3$ voor sensorische irritatie (irritatie van oog, keel en neus) bij de mens na (waarschijnlijk) kortdurende blootstelling uit een humane studie. De advieswaarde geldt als plafondwaarde: gedurende de gehele blootstellingsperiode mag de concentratie niet boven de $120 \mu\text{g}/\text{m}^3$ komen.

Deze waarde voor binnenlucht van $120 \mu\text{g}/\text{m}^3$ werd in 1986 opgenomen in het Spaanplaatbesluit onder de Warenwet. Op dit moment is de wettelijke norm voor formaldehyde in binnenlucht in Nederland vastgesteld in het Bbl (artikel 6.26 'concentratie formaldehyde'). Hierin staat dat de concentratie van formaldehyde in een voor personen toegankelijke ruimte van een bouwwerk niet groter dan $120 \mu\text{g}/\text{m}^3$ mag zijn, bepaald volgens NEN-EN-ISO 16.000-2. In deze NEN-norm wordt de formaldehyde concentratie bepaald over een tijdsperiode van 30 minuten.

In 1984 heeft de Gezondheidsraad advieswaarden voor buitenlucht afgeleid. Hierbij is gesteld dat een drempelwaarde voor carcinogeniteit kan worden aangenomen en dat deze drempelwaarde correspondeert met de drempelwaarde voor de cytotoxische effecten op het neusslijmvlies. Er werd een plafondwaarde van $120 \mu\text{g}/\text{m}^3$ afgeleid, te meten als een 30-minuten gemiddelde. Deze waarde is gebaseerd op een NOAEC van $120 \mu\text{g}/\text{m}^3$ voor oog-, keel- en neusirritatie bij de mens na (waarschijnlijk) kortdurende blootstelling in humane studies. Uitgaande van deze plafondwaarde en gebruikmakend van meetdata van formaldehyde in buitenlucht werd een vertaalslag gemaakt naar 24-uursgemiddelde waarden. Dit resulteerde in 40 en $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ als respectievelijk 98^e en 95^e percentiel (24 uur gemiddelde). Hierbij werd gesteld dat de aangenomen concentratieverdeling voor buitenlucht niet zonder meer van toepassing is op binnenlucht. Echter, de plafondwaarde zou wel dezelfde moeten zijn voor binnenlucht en buitenlucht. Deze advieswaarden voor buitenlucht zijn nooit door enig ministerie formeel vastgesteld.

Voor formaldehyde is in Nederland uiteindelijk wel een buitenluchtnorm vastgesteld. De laatste druk van het zogenoemde 'Groene boekje'⁸ van het voormalige ministerie van VROM uit 1999 vermeldt een MTR van $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ als jaargemiddelde concentratie. Het MTR was ook opgenomen in de VROM-notitie 'Reductiedoelstellingen prioritaire stoffen' 2001 (De Jong en Janssen, 2010; 2011). Op dit moment is het MTR opgenomen in het Bal. Het precieze jaar van herkomst en de onderbouwing van deze norm zijn onbekend. Wat betreft de onderbouwing meldden Dusseldorp et al. (2004) slechts kort dat deze is *"afgeleid van MTR voor piekwaarden waarbij verhouding van piekconcentraties en jaargemiddelde concentraties, zoals die in de buitenlucht zijn gemeten, is gebruikt"*, met referentie naar het toenmalige Ministerie van VROM.

In 1995 is door RIVM (Janssen et al., 1995) in het kader van het project Bodeminterventiewaarden in opdracht van het toenmalige Ministerie van

⁸ Het Groene boekje gaf een overzicht van de rol van verschillende typen normen in het stoffenbeleid, met per stof de getalsmatige normen en gold als het communicatiemedium van de overheid om de normen kenbaar te maken.

VROM een herbeoordeling van formaldehyde uitgevoerd. Dit leidde tot een voorgestelde TCL van $1,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Deze waarde is gebaseerd op een NOAEC van $120 \mu\text{g}/\text{m}^3$ voor oog-, keel- en neusirritatie bij de mens na (waarschijnlijk) kortdurende blootstelling in humane studies. Hierbij werd een totale AF van 100 toegepast om te verdisconteren voor intraspecies verschillen en extrapolatie van korte naar lange duur. Deze advieswaarde is echter nooit formeel door het ministerie vastgesteld. In plaats daarvan bleef de jaargemiddelde waarde van $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ als officiële waarde gehandhaafd. In Dusseldorp et al. (2004) staat daarover *"Het RIVM is van mening dat er uit toxicologisch oogpunt geen bezwaar is tegen het gebruik van dergelijke waarden, ook al heeft het in 1995 een TCL van $1,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ afgeleid. Wel moet dan, conform de WHO, het voorbehoud worden gemaakt dat sommige gevoelige individuen al bij concentraties onder het MTR irritatie kunnen ondervinden."* en tevens *"lijkt gezien de lichte aard van het kritische effect (sensorische irritatie) de in 1995 gebruikte veiligheidsfactor van 100 aan de hoge kant"*.

In 2003 heeft de Gezondheidsraad gezondheidkundige advieswaarden voor beroepsmatige blootstelling afgeleid. Dit resulteerde in een advieswaarde van $0,15 \text{ mg}/\text{m}^3$ als gemiddelde over een achturige werkdag. Deze was gebaseerd op een LOAEC van $0,3 \text{ mg}/\text{m}^3$ voor irritatie van de zintuigen in humane studies met werkers en vrijwilligers. Hierop werd een AF van 2 voor LOAEC-NOAEC extrapolatie toegepast. Gesteld werd dat deze factor voldoende groot is gezien het feit dat 1) het kritische effect een lokaal effect is, 2) het percentage mensen dat bij $0,3 \text{ mg}/\text{m}^3$ last heeft van irritatie laag is (19%) en wellicht niet veel afwijkt van de achtergrondincidentie en 3) bij lichte irritatie gewenning kan optreden.

Geoordeeld werd dat een advieswaarde van $0,15 \text{ mg}/\text{m}^3$ (bij een achturige werkdag) op basis van het voorkomen van irritatie, laag genoeg is om werknemers ook te beschermen tegen schade aan het neus- en ademhalingsepitheel en daarmee samenhangend tegen het risico op neustumoren. Hierbij werd een drempelbenadering gehanteerd, uitgaande van dat het risico op kanker verwaarloosbaar klein is wanneer schade aan het ademhalingsorgaan voorkomen wordt.

Tot slot werd ook een advieswaarde van $0,5 \text{ mg}/\text{m}^3$ als gemiddelde over 15 minuten afgeleid (STEL). Deze was gebaseerd op een LOAEC van $1-1,2 \text{ mg}/\text{m}^3$ voor (lichte) irritatie van de ogen bij kortdurende blootstelling in de mens. Een AF van 2 voor LOAEC-NOAEC extrapolatie werd voldoende geacht. Geconcludeerd werd dat een blootstellingsniveau van $0,5 \text{ mg}/\text{m}^3$ laag genoeg is om significante sensorische irritatie bij kortdurende blootstelling te voorkomen en dus, belangrijker nog, ook laag genoeg is om nasale cytotoxiciteit bij dergelijke kortdurende blootstelling te voorkomen.

Mede onder verwijzing naar Dusseldorp et al. (2004; zie boven) adviseerde het RIVM in 2010 en 2011 om het MTR van $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ officieel vast te stellen als jaargemiddelde norm voor buitenlucht, evenals de advieswaarde van $120 \mu\text{g}/\text{m}^3$ voor 30 minuten, met de aantekening dat 'in de nabije toekomst dient te worden nagegaan of de norm uit 2001 aan de hand van recentere gegevens moet worden aangepast' (De Jong en Janssen, 2010; 2011). Het MTR van $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ werd inderdaad vastgesteld en is sindsdien opgenomen op de website

Risico's van Stoffen en in het Bal. Het RIVM startte in 2016 met een actualisatie, maar besloot deze te pauzeren in afwachting van de evaluaties van het RAC en de US EPA (zie bijlagen 2 en 3).

5 Andere beschikbare gezondheidkundige advieswaarden

In aanvulling op tabel 3 staan in tabel 4 andere beschikbare gezondheidkundige advieswaarden voor formaldehyde samengevat. Dit zijn evaluaties van erkende (inter)nationale instanties die sinds de laatste RIVM-beoordeling uit 1995 beschikbaar zijn gekomen. Het betreft primair gezondheidkundige advieswaarden voor de algemene bevolking, aangevuld met (voor de volledigheid) gezondheidkundige advieswaarden voor de werkplek. Vanwege de (acute) sensorische irritatie-effecten van formaldehyde zijn in onderstaande tabel aanvullend interventiewaarden voor de incidentbestrijding meegenomen.

De huidige evaluatie zal focussen op de (recente) gezondheidkundige advieswaarden van WHO (2010), RAC (2020) en US EPA (2024a). De overige (inter)nationale evaluaties uit tabel 4 worden hier dus verder niet meer beschouwd. Dit is omdat 1) ze niet de meest actuele gang van zaken beschrijven, 2) een aantal instanties kanker standaard niet meeneemt in de afleiding van gezondheidkundige advieswaarden, 3) in zoverre kanker wel is meegenomen, het risico daarop verwaarloosbaar werd geacht als lokale irritatie wordt voorkomen, 4) de afleidingen niet op wezenlijk andere effecten en Points of Departure (PoD's) zijn gebaseerd dan die van WHO (2010), RAC (2020) en US EPA (2024a). Onder tabel 4 staat een korte samenvatting van de evaluaties door WHO, RAC en US EPA. Meer details zijn te vinden in de bijlagen 1 t/m 3.

Tabel 4 Beschikbare gezondheidkundige advieswaarden voor formaldehyde

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde ^A	Opmerking
ATSDR (1999+addendum 2010) ^B	Acute-duration Minimal Risk Level (MRL) ^C : 0,04 ppm = 49 µg/m ³	LOAEC: 0,4 ppm (0,49 mg/m ³) voor milde neus- en oogirritatie in een humane studie met eenmalige blootstelling gedurende 2 uur AF: 10 (3 LOAEC-NOAEC extrapolatie, 3 intraspecies)
	Intermediate-duration MRL ^C : 0,03 ppm (37 µg/m ³)	NOAEC: 0,98 ppm (1,20 mg/m ³) voor nasofarynxirritatie en laesies in het neusepitheel in een studie met cynomolgus-aper (makaken) bij blootstelling gedurende 22 uur/dag, 7 dagen/week voor 26 weken AF: 30 (3 interspecies, 10 intraspecies)
	Chronic-duration MRL ^C : 0,008 ppm (9,8 µg/m ³)	LOAEC: 0,24 ppm (0,29 mg/m ³) voor histologische veranderingen in neusweefsel bij werkers AF: 30 (3 LOAEC-NOAEC extrapolatie, 10 intraspecies)
WHO (2000) ^D	Air quality guideline (AQG): 100 µg/m ³ (betreft een 30-min gemiddelde)	Overall LOAEC: 0,1 mg/m ³ voor neus- en keelirritatie in mensen na kortdurende blootstelling AF: geen
Health Canada (2005) ^D	Short-term residential indoor AQG: 123 µg/m ³ (betreft een 1-uur gemiddelde)	NOAEC en LOAEC van resp. 615 en 1230 µg/m ³ , gebaseerd op oogirritatie uit een humane studie met eenmalige blootstelling van 3 uur AF: 10 (niet gespecificeerd) op LOAEC

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde ^A	Opmerking
	Long-term residential indoor AQG: 50 µg/m ³ (betreft een 8-uur gemiddelde)	Gebaseerd op epidemiologische studie naar effecten op de longfunctie en astma in kinderen na chronische blootstelling: - NOAEC's 10-29 µg/m ³ en 30-49 µg/m ³ - niet-significante toename van het risico bij 50-59 µg/m ³ (OR 1,2) - significante toename van het risico bij 60 µg/m ³ (OR 1,39, p<0,05) AF: geen
JRC (2005) ^D	Exposure Limit: 1 µg/m ³	Overall NOAEC: 0,03 mg/m ³ voor sensorische irritatie in mensen uit diverse studies AF: 30 (10 intraspecies, 3 extra gevoeligheid kinderen vs. volwassenen)
BfR (2006) ^D	Safe level: 120 µg/m ³	'overall' NOAEC: 0,1 ppm (0,12 mg/m ³) voor sensorische irritatie in mensen uit diverse studies AF: geen
OEHHA (2008) ^B	Acute Reference Exposure Level (REL) ^E : 0,044 ppm = 54 µg/m ³	BMCL ₀₅ ^F : 0,44 ppm (0,54 mg/m ³) voor oogirritatie uit een humane studie met eenmalige blootstelling van 3 uur AF: 10 (intraspecies)
	8-Hour REL ^E : 9 µg/m ³	NOAEC: 0,09 mg/m ³ voor effecten op de bovenste en onderste luchtwegen en oogirritatie in werkers AF: 10 (intraspecies)
	Chronic REL ^E : 9 µg/m ³	Idem

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde ^A	Opmerking
NAC (2008) ^B	Acute Exposure Guideline Level ^{G,H} (AEG1)-1: 1,1 – 1,1 – 1,1 – 1,1 mg/m ³ voor tijdsduur van 10 min, 30 min, 1 uur, 4 uur en 8 uur	NOAEC: 1,1 mg/m ³ voor oogirritatie in gevoelige personen na blootstelling gedurende 6 min AF: geen Geen tijdschalen toegepast, eenzelfde waarde is voor meerdere blootstellingsduren afgeleid
	AEG1-2 ^H : 17 – 17 – 17 – 17 – 17 mg/m ³ voor tijdsduur van 10 min, 30 min, 1 uur, 4 uur en 8 uur	LOAEC: 17 mg/m ³ voor milde traanvorming (adaptief) in mensen na blootstelling gedurende 30 min AF: geen Geen tijdschalen toegepast, eenzelfde waarde is voor meerdere blootstellingsduren afgeleid
	AEG1-3 ^H : 123 – 86 – 69 – 43 – 43 mg/m ³ voor tijdsduur van 10 min, 30 min, 1 uur, 4 uur en 8 uur	Hoogste niet-letale concentratie na 4 uur blootstelling: 430 mg/m ³ in ratten AF: 10 (3 interspecies, 3 intraspecies) Tijdschalen ¹ toegepast middels $c^n \times t = k$, met de default waarden van n=3 voor extrapolatie naar kortere blootstellingsduren. De 8-uurs waarde is gelijk gesteld aan de 4-uurs waarde

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde ^A	Opmerking
NL interventiewaarden voor de incidentbestrijding (RIVM, 2009) ^B	Voorlichtingsrichtwaarde (VRW) ^H : 1,3 – 1,3 – 1,3 – 1,3 – 1,3 – 1,3 mg/m ³ voor tijdsduur van 10 min, 30 min, 1 uur, 2 uur, 4 uur en 8 uur	LOAEC: 1,25 mg/m ³ , korte 'piek' blootstelling in mensen, minimale oogirritatie AF: geen Geen tijdschalen toegepast, eenzelfde waarde is voor meerdere blootstellingsduren afgeleid
	Alarmeringsgrenswaarde (AGW) ^H : 17 – 17 – 17 – 17 – 17 – 17 mg/m ³ voor tijdsduur van 10 min, 30 min, 1 uur, 2 uur, 4 uur en 8 uur	Afgeleid in lijn met AEGL-2 waarde van AEGL (2008)
	Levensbedreigende waarde (LBW) ^H : 130 – 88 – 69 – 55 – 44 – 44 mg/m ³ voor tijdsduur van 10 min, 30 min, 1 uur, 2 uur, 4 uur en 8 uur	Afgeleid in lijn met AEGL-3 waarde van AEGL (2008) ^J
DFG (2000)	Maximale Arbeitsplatz-konzentration (MAK): 0,37 mg/m ³ 8 uur tgg	NOAEC: 0,37 mg/m ³ voor oogirritatie gebaseerd op meerdere humane studies AF: geen
	Spitzenbegrenzung (STEL): 0,74 mg/m ³ 15 min tgg	STEL afgeleid door extrapolatie vanuit de 8-uurs tgg waarde middels toepassen 'uberschreitungsfaktor' van 2.
	Momentanwert (plafondwaarde): 1,24 mg/m ³	Significante toename in oogirritatie ≥ 1,24 mg/m ³ , gebaseerd op meerdere humane studies
WHO (2010)	Indoor AQG: 100 µg/m ³ (betreft een 30-min gemiddelde)	NOAEC: 0,63 mg/m ³ voor oogirritatie uit een humane studie met kortdurende blootstelling AF: 5 (intraspecies)
SCOEL (2016)	Occupational Exposure Limit (OEL): 0,37 mg/m ³ 8 uur tgg	NOAEC: 0,37 mg/m ³ voor sensorische irritatie uit humane studies met kortdurende blootstelling AF: geen

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde ^A	Opmerking
	STEL: 0,74 mg/m ³ 15 min tgg	NOAEC: 0,74 mg/m ³ voor sensorische irritatie uit humane studies met piekblootstelling AF: geen
EU-LCI (2016)	Lowest concentration of interest (LCI) ^K : 100 µg/m ³	Overgenomen van WHO (2010)
BPC (2019ab) ^L	Acute/Medium-term/Long-term Acceptable Exposure Level (AEL) ^M : 0,15 mg/kg lg per dag	NOAEL: 15 mg/kg lg per dag voor maaglaesies, nierpapillaire necrose en verlaagd lichaamsgewichttoename in 2-jaar rattenstudie AF: 100 Orale absorptie: 100%
	Acceptable Exposure Concentration (AEC) for acute inhalation/medium-term inhalation/long-term inhalation: 120 µg/m ³	Gebaseerd op combinatie van dier en humane data: NOAEC: 1,2 mg/m ³ voor degeneratie en pre-neoplastische laesies van de neusmucosa bij ratten en apen AF: 10 (interspecies: 1, intraspecies: 10) en NOAEC: 0,36 mg/m ³ voor sensorische irritatie uit humane studies met kortdurende blootstelling AF: 3 (intraspecies) (resulterende AEC wordt ondersteund door 'population-based' NOAEC van 0,12 mg/m ³ voor sensorische irritatie)

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde ^A	Opmerking
RAC (2020)	Derived No-Effect Level (DNEL): 50 µg/m ³	Weight of evidence (WoE) benadering gebaseerd op verschillende N(L)OAEC's voor aan tumorvorming voorafgaande effecten in studies met ratten en apen. Met uiteindelijke keus voor LOAEC van 1,25 mg/m³ voor metaplasie en hyperplasie van de neusschelpen in een 26-weeken apenstudie (22 uur/dag, 7 dagen/week). AF: 23,7 (3 LOAEC-NOAEC extrapolatie, 2,5 interspecies, 3,16 intraspecies)
US EPA (2024a)	Reference concentration (RfC): 7 µg/m ³	Gebaseerd op drie PoD's: • Prevalentie van astma of mate van astmacontrole (NOAEC: 0,060 mg/m³ met AF 10 (intraspecies)) • Verminderde longfunctie (BMCL₁₀: 0,021 mg/m³ met AF 3 (intraspecies)) • Allergische aandoeningen (NOAEC: 0,024 mg/m³ met AF 3 (intraspecies)) bij kinderen op basis van epidemiologische studies Resultierend in waarden van respectievelijk 0,006, 0,007 en 0,008 mg/m³. De mediaan, beschouwd als zijnde degene met de hoogste betrouwbaarheid en de laagste onzekerheid, is uiteindelijk geselecteerd.

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde ^A	Opmerking
	Inhalation unit risk (IUR): $7,4 \times 10^{-6}$ per $\mu\text{g}/\text{m}^3$ Gecorrigeerde IUR: $1,1 \times 10^{-5}$ per $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (gecorrigeerd met behulp van Age-dependent adjustment factors (ADAF's)^N)	Gebaseerd op nasofarynxkanker bij werkers op basis van epidemiologische studie

^A Conversies van ppm naar $\mu\text{g}/\text{m}^3$ zijn uitgevoerd conform ECHA (2024): $\mu\text{g}/\text{m}^3 = (\text{ppm} \times \text{MW})/24450$

^B Baseert de gezondheidkundige advieswaarde standaard op niet-kanker effecten.

^C De 'acute-duration MRL' is bedoeld voor een blootstellingsperiode van 1-14 dagen; de 'intermediate-duration MRL' is bedoeld voor een blootstellingsperiode van 15-364 dagen; de 'chronic-duration MRL' is bedoeld voor een blootstellingsperiode van ≥ 365 dagen.

^D Het risico op kanker werd verwaarloosbaar geacht als lokale irritatie wordt voorkomen.

^E De 'acute Reference Exposure Level' is een concentratie waarbij niet wordt verwacht dat intermitterende blootstelling van één uur tot nadelige gezondheidseffecten zal leiden in de algemene bevolking. De '8-hour Reference Exposure Level' is een concentratie waarbij niet wordt verwacht dat intermitterende blootstelling van 8 uur per dag (dat zo vaak als dagelijks, gedurende langere tijd, kan voorkomen), tot nadelige gezondheidseffecten zal leiden in de algemene bevolking. De 'chronic Reference Exposure Level' is een concentratie waarbij bij niet wordt verwacht dat chronische continue blootstelling tot nadelige gezondheidseffecten zal leiden in de algemene bevolking. (OEHHA, 2008)

^F Ondergrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval van de benchmarkconcentratie.

^G AEGL's zijn interventiewaarden voor de incidentbestrijding die zijn afgeleid in de VS onder de auspiciën van de US EPA.

^H Betreffen advieswaarden voor éénmalige blootstelling. Het zijn effectwaarden.

^I Met tijdschalen wordt de omrekening van een interventiewaarde naar een andere blootstellingduur bedoeld dan die waarvoor experimentele gegevens beschikbaar zijn. Het tijdschalen vindt plaats volgens de formule $C^n \times t = k$. Hierin is C de concentratie, t de blootstellingsduur, k een constante van effectbeschrijving en n een stofspecifieke waarde.

^J Alhoewel de afleiding in lijn is met AEGL-3 waarde verschillen de resulterende LBW waarden, uitgedrukt in mg/m^3 , met de AEGL-3 waarden vanwege de toepassing van een andere conversiefactor (gebaseerd op 20°C in NL en 25°C in de VS).

^K De 'lowest concentration of interest' (LCI) is een gezondheidkundige referentieconcentratie van vluchtige organische stoffen voor blootstelling door inademing. De LCI worden gebruikt om de emissies na 28 dagen van een enkel product te beoordelen tijdens een laboratoriumtest in een testkamer, zoals gedefinieerd in de technische specificatie TS 16516 van de horizontale testmethode ontwikkeld door CEN TC 351/WG 2. EU-LCI-waarden moeten worden toegepast bij de productveiligheidsbeoordeling met als uiteindelijk doel het voorkomen van gezondheidsrisico's door langdurende blootstelling van de algemene bevolking. Ze worden doorgaans uitgedrukt in $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

^L Op dit moment loopt er een zogenaamde 'renewal' procedure

^M betreft een interne waarde voor systemische effecten

^N ADAF: 10 (0 tot < 2 jaar), 3 (2 tot < 16 jaar), 1 (≥ 16 jaar) (US EPA, 2005ab).

WHO (2010)

WHO (2010) heeft een indoor AQG van $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ afgeleid. Deze is gebaseerd op een NOAEC van $0,63 \text{ mg}/\text{m}^3$ voor oogirritatie (roodheid van de conjunctiva (bindvlies) van de ogen en toename in oogknipperfrequentie) bij blootstelling gedurende 4 uur in een humane studie. Hierbij is een intraspecies AF van 5 toegepast, die gebaseerd is op de standaarddeviatie van de drempel voor prikkeling van de neus (sensorische irritatie). Dit resulteerde in een waarde van $120 \mu\text{g}/\text{m}^3$ welke afgerond werd tot $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$. De indoor AQG betreft een 30-min gemiddelde waarde.

WHO (2010) stelt hierbij dat deze indoor AQG ook effecten op de longfunctie voorkomt, en tevens beschermend is voor lange termijn gezondheidseffecten als nasofarynxkanker en myeloïde leukemie.

Nadien is door Nielsen et al. (2017) een herbeoordeling van deze WHO indoor AQG uitgevoerd. De herbeoordeling richtte zich op de kankerrisicobeoordeling, aangezien nieuwe studies en updates van bestaande kanker cohortstudies beschikbaar waren gekomen. De conclusie van de herbeoordeling was dat de WHO indoor AQG niet in twijfel getrokken werd door deze nieuwe gegevens.

Meer details over de WHO beoordeling en de daarbij gemaakte overwegingen en keuzes zijn te vinden in bijlage 1.

RAC (2020)

Het RAC heeft in het kader van een restrictiebeoordeling onder REACH een DNEL voor de algemene bevolking van $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ afgeleid. Hierbij werd gebruik gemaakt van een WoE benadering gericht op de aan tumorvorming (lokaal, neus) voorafgaande effecten in studies met ratten en apen (irritatie/cytotoxiciteit, celproliferatie, epitheeldysplasie, metaplasie/hyperplasie). AF's werden afhankelijk van het effect toegepast conform de ECHA-guidance (ECHA, 2012). De voorkeur werd gegeven aan apendata boven rattendata. De uiteindelijke DNEL is gebaseerd op een LOAEC van $1,25 \text{ mg}/\text{m}^3$ voor metaplasie en hyperplasie van de neusschelpen zoals gezien in een 26-weeken inhalatiestudie met apen, met blootstelling gedurende 22 uur/dag op 7 dagen/week. Na toepassen van een totale AF van 23,7 (3 voor LOAEC-NOAEC extrapolatie, 2,5 voor intraspecies en 3,16 voor intraspecies verschillen) resulteerde dit in een waarde van $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Deze waarde werd ondersteund door de in dezelfde range liggende waarden op basis van rattensstudies. De DNEL op basis van voorlopereffecten wordt door het RAC ook geacht bescherming te bieden tegen kanker.

Meer details over deze beoordeling van het RAC en de daarbij gemaakte overwegingen en keuzes zijn te vinden in bijlage 2.

US EPA (2024a)⁹

US EPA heeft voor niet-kankerverwekkende effecten een RfC van $7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ afgeleid. Deze is gebaseerd op drie eindpunten in epidemiologische studies met kinderen, namelijk prevalentie van astma en mate van astmacontrole (NOAEC: $0,060 \text{ mg}/\text{m}^3$), verminderde longfunctie (BMCL₁₀: $0,021 \text{ mg}/\text{m}^3$) en allergische aandoeningen (NOAEC: $0,024 \text{ mg}/\text{m}^3$). Hierop werden AF's (intraspecies) van respectievelijk 10, 3 en 3 toegepast, resulterend in waarden van 6, 7 en $8 \mu\text{g}/\text{m}^3$. De mediaan is uiteindelijk geselecteerd als overkoepelende RfC. Deze had de hoogste betrouwbaarheid en de laagste onzekerheid (i.e. toepassing van de laagste AF).

Daar waar WHO en RAC (evenals vrijwel alle andere (inter)nationale instanties) uitgaan van een drempelbenadering voor kanker, en bescherming tegen sensorische irritatie en andere voorlopereffecten ook beschermend achten voor het ontstaan van kanker, gaat US EPA uit van een niet-drempelbenadering. Dit omdat bij lage blootstellingsniveaus een mogelijke rol van mutageniteit volgens US EPA niet uit te sluiten valt (zie hoofdstuk 6). Voor kanker heeft US EPA daarom een IUR afgeleid gebaseerd op narofarynx tumoren in een epidemiologische studie met werkers. Dit resulteerde in een IUR van $7,4 \times 10^{-6}$ per $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Om rekening te houden met een mogelijk verhoogde gevoeligheid voor mutageniteit door blootstelling in de vroege levensfase, zijn op deze IUR ADAF's toegepast (10 voor de leeftijd 0 tot < 2 jaar, 3 voor de leeftijd 2 tot < 16 jaar en 1 voor leeftijden ≥ 16 jaar). Dit resulteerde in een *gecorrigeerde* IUR van $1,1 \times 10^{-5}$ per $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Meer details over deze beoordeling van US EPA en de daarbij gemaakte overwegingen en keuzes zijn te vinden in bijlage 3.

⁹ Naast de afleiding van gezondheidkundige advieswaarden onder het IRIS (Integrated Risk Information System) programma van US EPA zoals voor formaldehyde door US EPA (2024a) uitgevoerd, voert US EPA in het kader van TSCA (Toxic Substances Control Act) en FIFRA (Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act) risicobeoordelingen uit. Onder TSCA is in maart 2024 een concept risicobeoordeling gepubliceerd voor formaldehyde met een externe publieke commentaarperiode en 'peer review' door SACC (Science Advisory Committee on Chemicals). Deze concept risicobeoordeling is in mei 2024 tijdens een vergadering van de SACC besproken (SACC, 2024). De definitieve versie van de risicobeoordeling onder TSCA is december 2024 gepubliceerd. In deze definitieve versie van de risicobeoordeling werd gebruik gemaakt van dezelfde PoD's als in het rapport onder IRIS. Echter, een jaar later, in december 2025, is een aangepaste conceptversie ('revised draft') van de risicobeoordeling onder TSCA gepubliceerd, met een publieke commentaarperiode tot 2 februari 2026 maar zonder een 'peer review' (US EPA, 2025). Opgemerkt wordt dat deze aangepaste conceptversie van de risicobeoordeling onder TSCA niet meer in lijn is met het IRIS rapport, en ook niet met de eigen US EPA guidelines waaronder die voor carcinogeniteit.

6 Genotoxiciteit en werkingsmechanisme carcinogeniteit

6.1 Genotoxiciteit

Formaldehyde is een direct werkende chemische stof waarvan is aangetoond dat deze genotoxisch en/of mutageen is in diverse in silico en in vitro testsystemen, bij proefdieren zoals muizen, ratten en apen, en ook bij de mens (US EPA 2024a; NTP, 2021; RAC, 2020; RAC, 2012; IARC, 2012). In vivo gaat het om effecten op de plaats van contact. Vanwege de extreem lage systemische biologische beschikbaarheid bereikt formaldehyde de gonaden met de bijbehorende kiemcellen niet. Blootstelling aan formaldehyde induceert genotoxiciteit, mutageniteit of verwante effecten op een concentratie- en tijdsafhankelijke manier, waaronder deleties en puntmutaties, 'DNA-protein crosslinks' (DPX)¹⁰, 'DNA-DNA-crosslinks' en DNA-mono-adducten, clastogene effecten zoals de vorming van micronucleï en chromosoomafwijkingen, evenals 'sister chromatid exchange' (SCE), enkelstrengs- en dubbelstrengsbreuken, en 'unscheduled DNA-synthesis', en remming van DNA-herstel (US EPA, 2024a).

Formaldehyde is voor mutageniteit in Europa conform de CLP-verordening ingedeeld als Muta. 2 (H341: Verdacht van het veroorzaken van genetische schade).

6.2 Carcinogeniteit

Formaldehyde is met name een lokaal kankerverwekkende stof, met tumorvorming op de plaats van contact (bovenste luchtwegen) resulterend in nasofarynxkanker en neus(bij)holtekanker bij de mens en neuskanker (met name plaveiselcelcarcinomen) in het proefdier. Maar er is ook bewijs voor een relatie met systemische tumorvorming zoals myeloïde leukemie bij de mens (US EPA, 2024a; NTP, 2021; IARC, 2012, WHO, 2010).

Formaldehyde is voor carcinogeniteit in Europa conform de CLP-verordening ingedeeld als Carc. 1B (H350: Kan kanker veroorzaken). Het Internationaal Agentschap voor Kankeronderzoek (IARC; *International Agency for Research on Cancer*) beschouwt formaldehyde als een groep 1 kankerverwekkende stof ('carcinogenic to humans').

6.3 Werkingsmechanisme carcinogeniteit

Informatie over het werkingsmechanisme van tumorvorming is essentieel om te bepalen hoe de carcinogeniteit kwantitatief beoordeeld dient te worden. Mutageniteit kan, zeker op de plaats van contact zoals de bovenste luchtwegen, bijdragen aan de door formaldehyde geïnduceerde tumorvorming. Gezien de reactiviteit van formaldehyde is de gedachte echter dat mutageniteit niet het enige werkingsmechanisme voor de tumorvorming zal zijn. Blootstelling aan formaldehyde wordt in verband gebracht met diverse 'key events' die samenhangen met

¹⁰ DPX vorming wordt beschouwd als een indicator voor mutageniteit. DPX kan zowel in prolifererende als niet-prolifererende cellen geïnduceerd worden. In prolifererende cellen kan niet-herstelbaar DPX leiden tot mutagene effecten.

carcinogeniteit, zoals DNA-activiteit, genmutaties, chromosoom-breken, aneuploidie, epigenetische effecten (binding aan lysineresiduen van histonen), glutathiondepletie, oxidatieve stress en door cytotoxiciteit geïnduceerde celproliferatie (NTP, 2021). Onder andere RAC (2020) en US EPA (2024a) stellen dat zowel door cytotoxiciteit geïnduceerde regeneratieve celproliferatie als mutageniteit het werkingsmechanisme vormen voor de door formaldehyde geïnduceerde neustumoren. De exacte mechanismen die leiden tot kankervorming buiten de luchtwegen (zoals myeloïde leukemie) zijn onbekend (US EPA, 2024a).

Uitgezonderd de recente beoordeling van US EPA (2024a), is bij alle voorgaande afleidingen van gezondheidskundige advieswaarden waarbij carcinogeniteit meegewogen werd uitgegaan van een niet-lineaire drempel-benadering ('threshold-based mode of action'). Ook al wordt formaldehyde als mutageen beschouwd, de gedachte is altijd geweest dat er toch een drempel is waar beneden het voorkomen van de aan tumorvorming voorafgaande processen gelijktijdig zal resulteren in het beletten van de tumorvorming.

Dat neemt niet weg dat er onzekerheid is over de bijdrage van mutageniteit aan het werkingsmechanisme bij lage blootstellingsconcentraties. Volgens RAC (2012) laten de beschikbare gegevens van de processen van celproliferatie en DPX-vorming in het lage concentratiebereik geen definitieve conclusie toe over de aanwezigheid van een drempel noch over de mogelijkheid van lineariteit in de dosis-response curve. Nadien heeft RAC (2020) in lijn met SCOEL (2016) geconcludeerd dat parameters zoals schade aan het neusepitheel, celproliferatie, tumorincidentie, DPX-vorming en vorming van DNA-adducten, een zeer vlakke dosis-responsrelatie kennen bij lage blootstellingsconcentraties maar die veel steiler wordt bij hoge concentraties. Op basis hiervan is aangenomen dat een 'threshold-based mode of action' voor het carcinogene effect in de neus waarschijnlijk is. Met andere woorden, er is door SCOEL (2016) en RAC (2020) uitgegaan van het bestaan van een drempelwaarde voor de dosis-responsrelatie voor neustumoren waarbij regeneratieve celproliferatie als primaire kenmerk van het proces van tumorvorming wordt beschouwd. Verwacht wordt dat de genotoxiciteit van formaldehyde een rol speelt boven deze drempelwaarde (RAC, 2020).

Na uitgebreid onderzoek is US EPA (2024a) echter recentelijk van mening dat de gegevens onvoldoende zijn om te concluderen dat mutageniteit geen rol speelt bij lage blootstellingsniveaus. Dit baseert US EPA onder andere op:

- Cytogenetische effecten en DPX-vorming in respectievelijk werkers en proefdieren zijn gerapporteerd bij blootstellingsconcentraties die ruim onder de als cytotoxisch beschouwde niveaus liggen;
- Genotoxiciteit zelf wordt beschouwd als één van de werkingsmechanismen waarmee formaldehyde zijn cytotoxische werking uitoefent;
- De door formaldehyde geïnduceerde tumorvorming kan niet bij *elk* blootstellingsniveau *enkel* verklaard worden door het werkingsmechanisme van celproliferatie.

US EPA stelt daarom dat dit tegenstrijdig is met een theorie van tumorvorming die uitsluitend gebaseerd is op het overschrijden van een drempelwaarde voor cytotoxiciteit. Daarom gaan zij uit van lineaire extrapolatie in plaats van een drempelbenadering (US EPA, 2024a).

7 Evaluatie

Voor formaldehyde zijn op dit moment in Nederland twee normen van kracht voor de algemene bevolking:

- De binnenluchtnorm van 120 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ zoals opgenomen in het Bbl. Dit betreft een plafondwaarde.
- Het MTR_{lucht} van 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ zoals opgenomen in het Bal. Dit betreft een jaargemiddelde.

Beide normen zijn erop gericht gezondheidsschade als gevolg van inademing van formaldehyde te voorkomen.

Formaldehyde is een lokaal toxische en reactieve stof. Sensorische irritatie is één van de eerste effecten van inhalatieblootstelling aan formaldehyde. Formaldehyde grijpt aan op de nervus trigeminus, één van de aangezichtszenen. Stimulatie hiervan resulteert in acute irritatie (prikkeling) van onder andere neus, keel en ogen. Formaldehyde is daarnaast genotoxisch en/of mutageen op de plaats van contact. Ook kanker is een belangrijk effect van blootstelling aan formaldehyde, wat zich bij de mens uit in kanker van de bovenste luchtwegen als nasofarynxkanker en neus(bij)holtekanker maar ook myeloïde leukemie. Zowel door cytotoxiciteit geïnduceerde regeneratieve celproliferatie als mutageniteit vormen het primaire werkingsmechanisme voor de door formaldehyde geïnduceerde neustumoren. Niet-kankereffecten betreffen onder andere astma, allergische condities, verstoorde longfunctie en pathologie van de luchtwegen. Daar waar de lokale effecten op de plaats van contact goed onderzocht zijn, geldt dit in mindere mate voor de systemische effecten als effecten op het zenuwstelsel en op de mannelijke en vrouwelijke voortplanting en de ontwikkeling (US EPA, 2024a).

7.1 Conclusie over bruikbaarheid van bestaande gezondheidkundige advieswaarden

De huidige beoordeling betreft een actualisatie van bovengenoemde normen, die in de jaren 70/80 van de vorige eeuw afgeleid dan wel vastgesteld zijn. Sindsdien zijn er diverse internationale evaluaties beschikbaar gekomen (zie tabel 4 in hoofdstuk 5). Zoals uitgelegd in hoofdstuk 5 zal de huidige evaluatie focussen op de (recente) gezondheidkundige advieswaarden van WHO (2010), RAC (2020) en US EPA (2024a). Tabel 5 geeft een samenvattend overzicht van deze drie evaluaties. Voor gedetailleerde beschrijvingen van deze evaluaties en de daarbij gemaakte overwegingen en keuzes wordt verwezen naar bijlagen 1 t/m 3.

Tabel 5 Samenvattend overzicht van de afgeleide gezondheidkundige advieswaarden van WHO (2010), RAC (2020) en US EPA (2024a)

Effect	WHO (2010)	RAC (2020)	US EPA (2024a)
Niet-kanker	Indoor AQG: 100 µg/m ³ Gebaseerd op sensorische irritatie Plafondwaarde, 30 min gemiddelde	-	RfC: 7 µg/m ³ Gebaseerd op effecten op het ademhalingssysteem Langdurende blootstelling, gemiddelde concentratie [Deze waarde dekt ook effecten af die relevant zijn voor kortere blootstelduren, zoals sensorische irritatie. US EPA merkt op dat voor dergelijke effecten de organ- of system-specific RfC's (20 µg/m ³ voor sensorische irritatie) van toepassing kunnen zijn.]
Kanker	Drempelbenadering 210 µg/m ³ Gebaseerd op celproliferatie Lineaire extrapolatie additioneel kankerrisico van $\leq 1 \times 10^{-6}$: 250 µg/m ³ Gebaseerd op DPX-vorming [WHO concludeert dat beide benaderingen resulteren in waarden die afgedekt worden door de indoor AQG]	Drempelbenadering Long-term DNEL: 50 µg/m ³ Gebaseerd op metaplasie/hyperplasie	Lineaire extrapolatie IUR: $7,4 \times 10^{-6}$ per µg/m ³ (on gecorrigeerd) en $1,1 \times 10^{-5}$ per µg/m ³ (gecorrigeerd voor een mogelijk verhoogde gevoeligheid voor mutageniteit door blootstelling in de vroege levensfase) Gebaseerd op nasofarynxkanker

Samenvattend,

- Is de indoor Air Quality Guideline (AQG) van WHO van $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ primair gebaseerd op sensorische irritatie, wat als een acuut effect beschouwd wordt. De indoor AQG geldt daarom als plafondwaarde.
- Vinden echter zowel RAC als US EPA de studie naar sensorische irritatie die door WHO als basis gebruikt is voor de afleiding van de indoor AQG (i.e. Lang et al., 2008) onvoldoende robuust om een Point of Departure (PoD) uit af te leiden. Datzelfde geldt voor de vervolgstudie daarop van Mueller et al. (2013).
- Leidt RAC geen waarde af voor sensorische irritatie, US EPA doet dat wel ($20 \mu\text{g}/\text{m}^3$), op basis van robuuster bevonden studies.
- Leidt US EPA een overkoepelende Reference Concentration (RfC) van $7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ af voor alle niet-kankereffecten, primair gebaseerd op effecten op het ademhalingssysteem.
- Acht WHO de indoor AQG op basis van de destijds beschikbare data, en uitgaande van zowel drempel als niet-drempelbenadering, voldoende beschermend tegen kanker en andere lange termijn effecten. Ook een herbeoordeling in 2017 van deze indoor AQG, vanwege nieuwe data voor carcinogeniteit, concludeert dat de waarde adequaat is.
- Betwijfelt RAC of de indoor AQG van WHO voldoende beschermend is tegen kanker.
- Oordeelt RAC dat regeneratieve celproliferatie het overheersende kenmerk is in het carcinogene proces waarvoor een drempel kan worden aangenomen, en dat de genotoxiciteit van formaldehyde naar verwachting een rol zal spelen boven deze drempelwaarde.
- Is de Derived No-Effect Level (DNEL) van RAC daarom primair gebaseerd op de aan tumorvorming voorafgaande effecten, resulterend in een waarde van $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$.
- Vindt US EPA echter de studie waarop RAC haar DNEL heeft gebaseerd (i.e. Rusch et al., 1983) onvoldoende robuust om een PoD uit af te leiden.
- Is US EPA, in tegenstelling tot vrijwel alle andere (inter)nationale instanties, van mening dat ook mutageniteit een rol speelt bij lage blootstellingsniveaus en dus dat elke blootstelling hoe laag ook een risico op kanker geeft. US EPA (2024a) past daarom voor carcinogeniteit geen drempelbenadering toe maar lineaire extrapolatie.
- Leidt US EPA voor kanker een Inhalation Unit Risk (IUR) van $7,4 \times 10^{-6}$ per $\mu\text{g}/\text{m}^3$ af, die na correctie voor verhoogde gevoeligheid voor mutageniteit door blootstelling in de vroege levensjaren uitkomt op $1,1 \times 10^{-5}$ per $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Gegeven bovenstaande, plus het feit dat van de drie evaluaties die van US EPA het meest recent is alsook het meest uitvoerig ten aanzien van effectbeoordeling en dosis-respons analyse (zie introductie van Bijlage 3), beschouwt het RIVM de door US EPA afgeleide gezondheidkundige advieswaarden als zeer gedegen. Het RIVM ziet dan ook geen reden om af te wijken van de daaraan onderliggende uitgangspunten (zoals een niet-drempel mechanisme voor kanker) en acht ze bruikbaar voor actualisatie van de huidige normen. Dit voor zover de afleiding conform de in hoofdstuk 2 genoemde methodiek is die beschreven staat in de handleiding Indicatieve risicogrenzen (RIVM, 2024; hierna alleen

'handleiding' genoemd). Actualisatie wordt nodig geacht want de door US EPA afgeleide advieswaarden laten zien dat in ieder geval de huidige Nederlandse binnenluchtnorm onvoldoende beschermend is tegen zowel kanker als niet-kanker effecten, inclusief het meer acute effect van sensorische irritatie.

7.2 Actualisatie advieswaarden formaldehyde

Voor de actualisatie van de advieswaarden voor formaldehyde in binnenlucht en buitenlucht worden, op basis van in de voorgaande hoofdstukken beschreven informatie, de volgende uitgangspunten gehanteerd en stappen gemaakt:

7.2.1 Algemeen

- Het is vanuit toxicologisch perspectief niet noodzakelijk om aparte waarden voor binnenlucht en buitenlucht te adviseren.
- De daadwerkelijke blootstellingsconcentraties in binnenlucht en buitenlucht zijn niet van invloed op de afleiding van de advieswaarden.
- Het binnenmilieu kent een grote verscheidenheid aan blootstellingsbronnen voor formaldehyde. Deze kunnen zowel voor continue als ook tijdelijke emissie zorgen (zie paragraaf 3.3). Hierdoor fluctueren de formaldehydeconcentraties in het binnenmilieu meer dan die in de buitenlucht. Mede in geval van kleinere woonruimten kan dit resulteren in zogenaamde 'piekblootstellingen' in het binnenmilieu, dit in tegenstelling tot de buitenlucht waar verwaaiing en verdunning plaatsvinden.
- Formaldehyde veroorzaakt verschillende typen effecten, waarbij verschillende typen advieswaarden (jaargemiddelden, plafondwaarden, etcetera) passen. Overkoepelend dienen deze advieswaarden tezamen voldoende bescherming te bieden tegen alle relevante gezondheidseffecten.

7.2.2 Langdurende blootstelling

7.2.2.1 Kanker

- Als de beschikbare informatie wijst op carcinogeniteit van de stof en genotoxiciteit als onderliggend mechanisme niet kan worden uitgesloten, wordt volgens de handleiding een advieswaarde berekend met behulp van de kankerrisicobenadering (gebaseerd op lineaire extrapolatie). Hierin wordt de dosis of concentratie berekend die hoort bij het beleidsmatig vastgestelde acceptabel risiconiveau. Voor lucht is dit volgens de handleiding 1 op 10^4 per leven.
- Opgemerkt wordt dat US EPA rekening houdt met verhoogde gevoeligheid voor mutageniteit door blootstelling in de vroege levensjaren en daarom ADAF's toepast om tot een *gecorrigeerde* IUR te komen. Volgens de handleiding worden bij de kankerrisicobenadering geen ADAF's toegepast, noch een AF voor intraspecies verschillen. Daarom gaan we uit van de *niet-gecorrigeerde* IUR van $7,4 \times 10^{-6}$ per $\mu\text{g}/\text{m}^3$ van US EPA, die is gebaseerd op humane data voor nasofarynxkanker en ondersteund wordt door dierdata voor plaveiselcelcarcinomen in de neus.

- Deze IUR kan omgerekend worden naar een risiconiveau van 1×10^{-4} , resulterend in een advieswaarde voor kanker van $14 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (i.e. $(1/7,4) \times 100$)¹¹. Dit betreft een gemiddelde concentratie voor levenslange blootstelling.

7.2.2.2 Niet-kanker

- Een kankerrisicoberekening zal in veel gevallen tot een lagere waarde leiden dan een advieswaarde op basis van niet-kankereffecten, maar het is mogelijk dat hierop uitzonderingen zijn. Daarom wordt conform de handleiding, parallel aan de kankerrisicoberekening, ook een advieswaarde voor niet-kankereffecten bepaald.
- Uitgangspunt daarvoor is de RfC van $7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ van US EPA, gebaseerd op een drietal effecten op het ademhalingssysteem (prevalentie van astma of mate van astmacontrole, verminderde longfunctie en allergische aandoeningen) in studies met kinderen (zie bijlage 3). US EPA heeft bij de toepassing van een intraspecies AF op de PoD's voor deze effecten beredeneerd gekozen voor een factor 3 dan wel 10, al naar gelang het betreffende PoD meer of minder gevoelige groepen afdekt.
- Deze werkwijze is conform de handleiding, en dus kan $7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ als advieswaarde voor niet-kankereffecten worden overgenomen. Dit betreft een gemiddelde concentratie voor levenslange blootstelling.

7.2.3 Kortdurende blootstelling: sensorische irritatie

- Sensorische irritatie is een belangrijk acuut effect van formaldehyde. Formaldehyde grijpt aan op de nervus trigeminus (een van de aangezichtszenen) en veroorzaakt zo sensorische irritatie (irritatie van neus, keel, ogen).
- Aangezien voor sensorische irritatie de relevante blootstellingsperiode veel korter is dan een heel leven, is de advieswaarde zoals die onder 7.2.2 is afgeleid voor niet-kankereffecten na levenslange blootstelling minder relevant.
- In overeenstemming met US EPA, acht RIVM voor sensorische irritatie de specifiek daarvoor afgeleide RfC van $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ meer van toepassing.
- Deze RfC is gebaseerd op een PoD uit studies met zowel volwassenen (mannen en vrouwen) als kinderen, waarop toepassing van een intraspecies AF van 3 door US EPA als voldoende werd geacht ter bescherming van mogelijk gevoelige levensfasen (zie bijlage 3). Deze werkwijze is conform de handleiding, en dus resulteert dit voor sensorische irritatie in een advieswaarde van $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$, voor kortdurende blootstelling.

7.2.4 Samenvattend: het voorstel

- Voor levenslange blootstelling wordt de laagste waarde van $7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ voorgesteld als advieswaarde voor formaldehyde. Deze concentratie wordt geacht voldoende bescherming te bieden tegen zowel niet-kankereffecten als kanker in geval van

¹¹ Indien de gecorrigeerde IUR gebruikt wordt zou dit overeenkomen met een concentratie in de lucht geassocieerd met een risiconiveau van $1 \text{ op } 10^4$ per leven van vergelijkbare ordegrootte, namelijk $9 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

langdurende blootstelling. Deze voorgestelde advieswaarde geldt zowel voor binnenlucht als voor buitenlucht.

- Voor kortdurende blootstelling wordt voor binnenlucht aanvullend een plafondwaarde van $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ voorgesteld. Hiermee wordt beoogd voldoende bescherming te bieden tegen sensorische irritatie, wat een acuut effect is van formaldehyde. Met name in het binnenmilieu wordt 'piekblootstelling' verwacht (zie paragraaf 7.2.1) en ingeschat wordt dat enkel een gemiddelde advieswaarde van $7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ onvoldoende zal zijn om deze pieken in de binnenlucht in voldoende mate te begrenzen (met andere woorden: als de binnenluchtconcentratie gemiddeld lager dan $7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ is, kan er nog steeds kortdurende blootstelling aan concentraties $>20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ plaatsvinden).

8 Discussie en conclusie

Met de huidige actualisatie van de advieswaarden voor formaldehyde in binnenlucht en buitenlucht is beoogd voldoende bescherming te bieden tegen alle relevante gezondheidseffecten. Deze actualisatie richt zich niet alleen op sensorische irritatie als belangrijk acuut effect van formaldehyde (en die de basis vormde van de huidige binnenluchtnorm in het Bbl), maar ook op kanker en andere lange termijn effecten die kunnen optreden na langdurende blootstelling.

Zoals in hoofdstuk 2 aangegeven betreft de huidige actualisatie van de gezondheidkundige advieswaarden voor formaldehyde in binnenlucht en buitenlucht een *indicatieve* beoordeling. Hierbij wordt gebruik gemaakt van bestaande wetenschappelijke beoordelingen van (inter)nationale instanties, zonder dat het RIVM een gedetailleerde beoordeling van de onderliggende studies uitvoert. Voor de huidige actualisatie zijn primair de (recente) evaluaties van WHO (2010), RAC (2020) en US EPA (2024a) gebruikt. Daarvan wordt die van US EPA het meest gedegen geacht en ziet RIVM de door US EPA afgeleide gezondheidkundige advieswaarden als bruikbaar voor actualisatie van de huidige normen, waar nodig aangepast conform de methodiek in de handleiding.

Op basis van de uitvoerige analyse door US EPA ziet het RIVM geen redenen om af te wijken van hun conclusie dat voor kanker een niet-drempelbenadering passend is. Desondanks komt de resulterende advieswaarde op basis van een additioneel kankerrisico voor lucht van 1 op 10.000 per leven ($14 \mu\text{g}/\text{m}^3$; paragraaf 7.2.2.1) hoger uit dan de advieswaarde voor niet-kankereffecten ($7 \mu\text{g}/\text{m}^3$; zie paragraaf 7.2.2.2), alhoewel beide van vergelijkbare orde grootte zijn. Conform de methodiek in de handleiding is de laagste waarde gekozen als advieswaarde voor langdurende blootstelling, voor zowel binnenlucht als buitenlucht, om voldoende beschermend te zijn tegen *alle* lange termijn effecten van formaldehyde, inclusief kanker. Aangezien deze advieswaarde iets lager is dan het huidige $\text{MTR}_{\text{lucht}}$ van $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$, zou het $\text{MTR}_{\text{lucht}}$ iets naar beneden bijgesteld moeten worden. Op basis van het te verwachten blootstellingspatroon in het binnenmilieu wordt aanvullend een plafondwaarde van $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ nodig geacht voor binnenlucht. Dit betekent een aanscherping van de huidige Nederlandse binnenluchtnorm van $120 \mu\text{g}/\text{m}^3$, omdat die onvoldoende beschermend is voor de meer kortdurende effecten van formaldehyde. Gerealiseerd wordt dat deze plafondwaarde dicht bij die voor langdurende blootstelling ($7 \mu\text{g}/\text{m}^3$) ligt. Het RIVM ziet echter geen mogelijkheid om sensorische irritatie op een andere wijze te beschouwen in de afleiding van de advieswaarden voor formaldehyde dan zoals door US EPA is voorgesteld.

Een vergelijking met de in paragraaf 3.3 genoemde blootstellingsconcentraties laat zien dat er een grote kans is op overschrijding van de voorgestelde advieswaarden voor binnenlucht. Voor buitenlucht lijkt deze kans in stedelijke gebieden erg laag. Opgemerkt wordt dat de huidige afleiding van advieswaarden van

formaldehyde een gezondheidkundige beoordeling betreft. De haalbaarheid vormt er geen onderdeel van en is niet van invloed op de afleiding van de advieswaarden.

Tevens wordt opgemerkt dat de in paragraaf 3.3 beschreven concentratiedata voor binnenlucht niet van heel recente datum zijn. Het betreft Europese data die ± 10 -15 jaar geleden verzameld en gegenereerd zijn vanuit het proces van Stofevaluatie onder REACH. Het laatste uitgebreide onderzoek naar formaldehydeconcentraties in specifiek het Nederlandse binnenmilieu (en dat meegenomen is in voornoemde REACH-proces) is 20 jaar oud (Van Dongen en Vos, 2007). Voor buitenlucht geldt dat specifieke Nederlandse meetdata zeer beperkt van omvang zijn en tevens 20 jaar oud. Voor buitenlucht, en meer specifiek voor toetsing aan het MTR_{lucht} in het kader van een vergunningaanvraag voor een industriële activiteit, wordt gebruik gemaakt van de berekende (en niet gemeten) immissieconcentratie (oftewel concentratie in de leefomgeving) voor de betreffende industriële activiteit.

Verder zijn er op Europees niveau maatregelen genomen om emissies van formaldehyde in het binnenmilieu te beperken. Per 6 augustus 2026 wordt namelijk de Europese restrictie onder de REACH-wetgeving voor formaldehyde en formaldehyde afgevendende stoffen (Bijlage XVII, entry 77 van EU (2008)) van kracht. Deze restrictie geldt alleen voor voorwerpen waar deze stoffen in zitten, niet voor de stof zelf of mengsels. Deze restrictie beoogt dan ook de emissie uit voorwerpen zoals houten meubels, MDF-platen te beperken, maar geldt bijvoorbeeld niet voor het isolatiemateriaal UF(ureum formaldehyde)-schuim dat ter plekke gevormd wordt uit stoffen of mengsels. De limietwaarden behorende bij deze restrictie zijn $62 \mu\text{g}/\text{m}^3$ voor meubels en voorwerpen op houtbasis en $80 \mu\text{g}/\text{m}^3$ voor andere voorwerpen. In welke mate deze restrictie tot verlaagde concentraties in het binnenmilieu zal resulteren, is onduidelijk.

Het is aan te bevelen om Nederlandse meetdata voor formaldehyde in het binnenmilieu te actualiseren.

Conclusie

In onderstaande tabel zijn de geadviseerde gezondheidkundige advieswaarden voor formaldehyde in binnenlucht en buitenlucht voor de algemene bevolking weergegeven. Dit betreft de actualisatie van de binnenluchtnorm uit het Bbl en het MTR_{lucht} uit het Bal.

Tabel 6 Geadviseerde advieswaarden voor binnenlucht en buitenlucht

Stof (Cas nr.)	Binnenlucht	Buitenlucht
Formaldehyde (50-00-0)	$7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (langdurende blootstelling; gemiddelde concentratie ^A)	$7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (i- MTR_{lucht} ; langdurende blootstelling; gemiddelde concentratie ^A)
	$20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (kortdurende blootstelling; plafondwaarde ^B)	

^A Dit betekent dat er overschrijdingen van deze waarde mogen zijn zolang de gemiddelde concentratie er maar onder blijft. Het i- MTR_{lucht} betreft specifiek een jaargemiddelde.

^B Plafondwaarde: de concentratie mag **gedurende de gehele blootstellingsperiode** niet boven deze waarde komen.

Strikt genomen is deze actualisatie een indicatieve beoordeling, omdat het RIVM bestaande evaluaties heeft gebruikt zonder een eigen gedetailleerde beoordeling van de onderliggende studies. De evaluatie van de US EPA betreft een zeer uitgebreid proces van effectbeoordeling en dosis-respons analyse door middel van een systematisch review van de openbare literatuur. Het rapport gaat uitgebreid in op de keuze van relevante studies en eindpunten en het geheel is uitvoerig gedocumenteerd. Het RIVM vindt daarom dat de voorgestelde waarden als gedegen kunnen worden beschouwd.

Formaldehyde is een Zeer Zorgwekkende Stof (ZZS). De overheid streeft ernaar ZZS uit de leefomgeving te weren. Voor ZZS geldt een minimalisatieverplichting.

Dit advies is getoetst volgens de interne RIVM-kwaliteitsprocedures en getoetst door de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht (WK normstelling water en lucht). De beleidsmatige vaststelling ligt bij de verantwoordelijke ministeries.

Dankbetuiging

De auteur dankt de volgende personen:

- Oud-collega Paul Janssen voor zijn waardevolle inzet tijdens de eerste fase van deze beoordeling;
- RIVM-collega's Marja Pronk, Gerlienke Schuur, Els Smit, Mirjam Schaap, Sjors Schulpen en Nicole Janssen voor het kritisch meelezen met een conceptversie van dit rapport en hun waardevolle input tijdens de totstandkoming van dit rapport.

Literatuur

ATSDR (1999). Toxicological profile for formaldehyde. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. July 1999.

<https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp111.pdf>

ATSDR (2010). Addendum to the toxicological profile for formaldehyde. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. October 2010.

https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/formaldehyde_addendum.pdf

Besluit Activiteit Leefomgeving.

<https://wetten.overheid.nl/BWBR0041330>

Besluit Bouwwerken Leefomgeving.

<https://wetten.overheid.nl/BWBR0041297/>

BfR (2006). Toxicological Assessment of Formaldehyde. Opinion of BfR No. 023/2006 of 30 March 2006. Bundesinstitut für Risikobewertung.

https://m.bfr-meal-studie.de/cm/349/toxicological_assessment_of_formaldehyde.pdf

BPC (2019a). Biocidal Products Committee (BPC). Opinion on the application for approval of the active substance: Formaldehyde. Product type: 2. ECHA/BPC/232/2019. Adopted 10 December 2019.

Met onderliggend assessment report van Rapporteur Duitsland:

<https://echa.europa.eu/documents/10162/08239b9d-5380-70ba-ed40-4ec972b7cec3>

BPC (2019b). Biocidal Products Committee (BPC). Opinion on the application for approval of the active substance: Formaldehyde. Product type: 3. ECHA/BPC/233/2019. Adopted 10 December 2019.

Met onderliggend assessment report van Rapporteur Duitsland:

<https://echa.europa.eu/documents/10162/5ff51532-678a-f947-68ae-f01c4ad4f46a>

Bruinen de Bruin Y., Koistinen K., Kephelopoulos S., Geiss O., Tirendi S., Kotzias D. (2008) Characterisation of urban inhalation exposures to benzene, formaldehyde and acetaldehyde in the European Union - Comparison of measured and modelled exposure data. Environ Sci Pollut Res 15:417-430. DOI 10.1007/s11356-008-0013-4.

De Jong F.M.W., Janssen P.J.C.M. (2010). Luchtnormen geordend. RIVM rapport 601782026/2010.

<https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/601782026.pdf>

De Jong F.M.W., Janssen, M.P.M. (2011). Luchtnormen voor 31 prioritaire stoffen. RIVM rapport 601357003/2011.

<https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/601357003.pdf>

DFG (2000). MAK Value documentation on Formaldehyde. Deutsche Forschungsgemeinschaft. English publication in 2002.

Dusseldorp A., van Bruggen M., Douwes J., Janssen P.J.C.M., Kelfkens G. (2004). Gezondheidskundige advieswaarden binnenmilieu. RIVM rapport 609021029.
<https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/609021029.pdf>, Engelstalige versie: <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/609021044.pdf>

ECHA (2012). Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. Helsinki, Finland: European Chemicals Agency. Rapport nr. ECHA-2010-G-19-EN. Beschikbaar via https://echa.europa.eu/documents/10162/17224/information_requirements_r8_en.pdf/e153243a-03f0-44c5-8808-88af66223258?t=1353935239897

ECHA (2019a). Substance evaluation conclusion as required by REACH Article 48 and evaluation report for formaldehyde. EC No 200-001-8. CAS No 50-00-0. Evaluating Member State: France, Co-evaluating Member State: The Netherlands. Version 7 June 2019.
<https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/evaluation/community-rolling-action-plan/corap-table/-/dislist/details/0b0236e1807e6413>

ECHA (2019b). Annex XV restriction report. Proposal for a restriction. Formaldehyde and formaldehyde releasers. Version 1.1, March 2019.
<https://echa.europa.eu/ro/registry-of-restriction-intentions/-/dislist/details/0b0236e182439477>

ECHA (2022). REACH registration dossier on formaldehyde (Lead registrant of full dossier, last updated 22 November 2022). Accessed via ECHA CHEM.
<https://chem.echa.europa.eu/100.000.002/overview>

ECHA (2024). Guidance on the Application of the CLP Criteria Part 3: Health Hazards Guidance to Regulation (EC) No 1272/2008 on classification, labelling and packaging (CLP) of substances and mixtures Version 5.0 Nov 2024.

ECHA CHEM, ECHA chemicals database, <https://chem.echa.europa.eu/> Geraadpleegd, april 2026

EU-LCI (2016). LCI factsheet formaldehyde. https://single-market-economy.ec.europa.eu/sectors/construction/eu-lci-subgroup_en

EU (2006). Verordening (EG) nr. 1907/2006 van het Europees Parlement en de Raad van 18 december 2006 inzake de registratie en beoordeling van en de autorisatie en beperkingen ten aanzien van chemische stoffen (REACH), tot oprichting van een Europees Agentschap voor chemische stoffen, houdende wijziging van Richtlijn 1999/45/EG en houdende intrekking van Verordening (EEG) nr. 793/93 van de Raad en Verordening (EG) nr. 1488/94 van de Commissie alsmede Richtlijn 76/769/EEG van de Raad en de Richtlijnen 91/155/EEG, 93/67/EEG, 93/105/EG en 2000/21/EG van de Commissie.

EU (2008). Verordening (EG) nr. 1272/2008 van het Europees Parlement en de Raad van 16 december 2008 betreffende de indeling, etikettering en verpakking van stoffen en mengsels, tot wijziging en intrekking van de Richtlijnen 67/548/EEG en 1999/45/EG en tot wijziging van Verordening (EG) nr. 1907/2006.

Gezondheidsraad (1984). Advies inzake aldehyden. Advieswaarden voor de kwaliteit van buitenlucht. No. 4, 's-Gravenhage, 31 januari 1984.

Gezondheidsraad (2003). Formaldehyde. Health-based recommended occupational exposure limit. Dutch Expert Committee on Occupational Standards, a Committee of the Health Council of the Netherlands, in co-operation with the Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. No. 2003/02OSH, The Hague, 27 January 2003.

<https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/2003/01/27/formaldehyde>

Health Canada (2005). Proposed residential indoor air quality guidelines for formaldehyde. August 2005.

<https://publications.gc.ca/collections/Collection/H128-1-05-432E.pdf>

IARC (2012). Chemical agents and related occupations. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 100F.

IPCHEM (2026). Information Platform for Chemical Monitoring.

<https://ipchem.jrc.ec.europa.eu/>, geraadpleegd juli 2026.

Janssen P.J.C.M., van Apeldoorn M.E., van Koten-Vermeulen J.E.M., Mennes W.C. (1995). Human-Toxicological Criteria for serious soil contamination: compounds evaluated in 1993 & 1994. National Institute of public health and environmental protection. Report No. 715810009.

<https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/715810009.pdf>

JRC (2005). Final report. The INDEX project. Critical Appraisal of the Setting and Implementation of Indoor Exposure Limits in the EU. Joint Research Centre. EUR 21590EN.

<https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC31622>

Marquart H., Verbist K., Dieperink-Hertsenberg S. (2013). Analysis of consumer exposure associated with the use of products and articles containing formaldehyde –based resins. TNO Triskelion BV. Report V20363, 26 April 2013. https://www.formacare.eu/wp-content/uploads/2023/03/TNO-Triskelion-BV_26-April-2013-Consumer-Exposure.pdf

Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne (1978), zoals geciteerd door Gezondheidsraad (1984). Interdepartementale Begeleidingswerkgroep Formaldehydeproublematiek. Rapport 27 januari 1978.

Ministerie van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer (VROM), zoals geciteerd in Dusseldorp et al. (2004). Betreft (waarschijnlijk) Stoffen en Normen, 1999. Overzicht van belangrijke stoffen en normen in het milieubeleid. VROM-DGM. Samson, Alphen aan de Rijn. ISBN 90 6092 802 4.

NAC (2008). Acute Exposure Guideline Levels (AEGLs) for formaldehyde (CAS Reg No. 50-0-0). NAC/Interim 1: 07/2008. National Advisory Committee. https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-07/documents/formaldehyde_tsd_interim_07_2008.v1_0.pdf

Nielsen G.D., Larsen S.T., Wolkoff P. (2017). Re-evaluation of the WHO (2010) formaldehyde indoor air quality guideline for cancer risk assessment. Arch Toxicol 91:35–61. DOI 10.1007/s00204-016-1733-8

NTP (2021). Report on carcinogens, fifteenth edition. Formaldehyde. <https://ntp.niehs.nih.gov/research/assessments/cancer/roc>

OEHHA (2008). Appendix D. Individual Acute, 8-Hour, and Chronic Reference Exposure Level Summaries. December 2008 (updated July 2014). California Environmental Protection Agency (CalEPA), Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA). https://oehha.ca.gov/sites/default/files/media/downloads/crn/appendix_d1final.pdf

RAC (2012). Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of Formaldehyde EC number: 200-001-8 CAS number: 50-00-0. CLH-O-0000003155-80-01/F. Committee for Risk Assessment (RAC). RAC opinion, adopted 30 November 2012. <https://echa.europa.eu/documents/10162/b8dfa022-9544-72e8-dcaa-7491dff3c0d5>

RAC (2020). Opinion on an Annex XV dossier proposing restrictions on Formaldehyde and formaldehyde releasers. ECHA/RAC/RES-O-0000006740-76-01/F. Committee for Risk Assessment (RAC). RAC opinion, adopted 13 March 2020. <https://echa.europa.eu/ro/registry-of-restriction-intentions/-/dislist/details/0b0236e182439477>

RIVM (2009). Interventiewaarden voor de incidentbestrijding. Formaldehyde, vastgesteld 2009. <https://rvs.rivm.nl/onderwerpen/normen/rampen-en-incidenten/interventiewaarden>

RIVM (2024). Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen Deel 3. Humane toxiciteit – Toelichting. <https://rvs.rivm.nl/onderwerpen/normen/milieu/handleiding-normafleiding>

SACC (2024). Transmittal of Meeting Minutes and Final Report for the Science Advisory Committee on Chemicals Public Virtual Meeting “Peer Review of the 2024 Draft Risk Evaluation for Formaldehyde”, held May 20-23, 2024. <https://www.regulations.gov/document/EPA-HQ-OPPT-2023-0613-0298>

Salthammer T. (2013). Formaldehyde in the ambient atmosphere: from an indoor pollutant to an outdoor pollutant? *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 3320 – 3327. <https://doi.org/10.1002/anie.201205984>

Salthammer T. (2019a). Data on formaldehyde sources, formaldehyde concentrations and air exchanges in European housings. *Data in Brief* 400-435. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2018.11.096>

Salthammer T. (2019b). Formaldehyde sources, formaldehyde concentrations and air exchange rates in European housings. *Building and Environment*, Volume 150, March 2019, Pages 219-232. <https://doi.org/10.1016/j.buildenv.2018.12.042>

SCOEL (2016). Formaldehyde. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits. SCOEL/REC/125. Adopted 30 June 2016.

US EPA (2005a). Guidelines for carcinogen risk assessment [EPA Report]. (EPA630P03001F). Washington, DC. https://www.epa.gov/sites/production/files/2013-09/documents/cancer_guidelines_final_3-25-05.pdf.

US EPA (2005b). Supplemental guidance for assessing susceptibility from early-life exposure to carcinogens [EPA Report]. (EPA/630/R-03/003F). Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, Risk Assessment Forum. <https://www.epa.gov/risk/supplemental-guidance-assessing-susceptibility-early-life-exposure-carcinogens>.

US EPA (2024a). IRIS Toxicological Review of Formaldehyde (inhalation). CASRN 50-00-0. Integrated Risk Information System. Center for Public Health and Environmental Assessment. Office of Research and Development. U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC. EPA/635/R-24/162aF. August 2024. <https://assessments.epa.gov/risk/document/&deid%3D361799>

US EPA (2024b). Ambient air exposure assessment for formaldehyde. CASRN 50-00-0. Office of Chemical Safety and Pollution Prevention. U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC. December 2024. <https://www.epa.gov/system/files/documents/2025-01/24.-formaldehyde-.ambient-air-exp-assessment-.public-release-.hero-.dec-2024.pdf>

US EPA (2025). Risk Evaluation for Formaldehyde. <https://www.epa.gov/assessing-and-managing-chemicals-under-tsca/risk-evaluation-formaldehyde>, Last updated on December 3, 2025.

Van Dongen J. en Vos H. (2007). Gezondheidsaspecten van woningen in Nederland. TNO-rapport 2007-D-R0188/A. Juni 2007.

WHO (2000). Air quality guidelines for Europe. Second Edition. WHO Regional Publications, European Series, No. 91. <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/7107999d-7e53-47aa-90e8-bb1d162ff46e/content>

WHO (2010). WHO guidelines for indoor air quality: selected pollutants.
<https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/202feb0d-06e8-418d-8e38-8927ec2d166b/content>

Afkortingenlijst

ADAF	Age-dependent adjustment factor
AEGL	Acute Exposure Guideline Level
AEC	Acceptable Exposure Concentration
AEL	Acceptable Exposure Level
AF	Assessment Factor
AGW	Alarmeringsgrenswaarde
AQG	Air Quality Guideline
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
Bal	Besluit activiteiten leefomgeving
BBDR	Biologically based dose-response
Bbl	Besluit bouwwerken leefomgeving
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BMCL _{xx}	Ondergrens van het xx% betrouwbaarheidsinterval van de benchmark concentratie
CLP	<i>Classification, Labelling and Packaging</i> ; Indeling, etikettering en verpakking
DNEL	Derived No-Effect Level
DPX	DNA-protein crosslinks
ECHA	<i>European Chemicals Agency</i> ; Europees Agentschap voor chemische stoffen
FIFRA	Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act
HDF	high density fibreboard
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i> ; Internationaal Agentschap voor Kankeronderzoek
IenW	Infrastructuur en Waterstaat
IRIS	Integrated Risk Information System
IUR	Inhalation unit risk
JRC	Joint Research Centre
LBW	Levensbedreigende waarde
LCI	Lowest concentration of interest
LOAEC	Lowest-Observed-Adverse-Effect-Concentration
MAK	Maximale Arbeitsplatzkonzentration
MDF	medium density fibreboard
MRL	Minimal Risk Level
MTR	Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau
NAC	National Advisory Committee
NCI	National Cancer Institute
NOAEC	No-Observed-Adverse-Effect-Concentration
NTP	National Toxicology Program
OEHHA	Office of Environmental Health Hazard Assessment
OEL	Occupational Exposure Limit
PoD	Point of Departure
RAC	Comité Risicobeoordeling
REACH	<i>Registration, evaluation, authorisation and restriction of chemicals</i> ; registratie en beoordeling van en de autorisatie en beperkingen ten aanzien van chemische stoffen
REL	Reference Exposure Level
RfC	Reference Concentration

SACC	Science Advisory Committee on Chemicals
SCOEL	Scientific Committee on Occupational Exposure Limits
STEL	Short Term Exposure Limit
TCA	Tolerable Concentration in Air
TCL	Toelaatbare Concentratie in de Lucht
TSCA	Toxic Substances Control Act
tgg	Tijdgewogen gemiddelde
US EPA	United States Environmental Protection Agency
VROM	Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer
VRW	Voorlichtingsrichtwaarde
WHO	<i>World Health Organization</i> ; Wereldgezondheidsorganisatie
WoE	Weight of Evidence
(p)ZZS	(potentieel) Zeer Zorgwekkende Stof

Bijlage 1 Indoor AQG van WHO (2010)

WHO heeft in 2010 een indoor AQG van 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ afgeleid. WHO maakt ten aanzien van de afleiding de volgende overwegingen en keuzes:

- Sensorische irritatie en kanker zijn beide relevante eindpunten.
- Tevens is gesteld dat:
 - o naar verwachting de effecten van formaldehyde voornamelijk beperkt zullen blijven tot de effecten op de plaats van contact, met name de ogen, neus en bovenste luchtwegen;
 - o de effecten het gevolg zijn van directe reacties met formaldehyde zelf, metabolisme lijkt hierin geen rol te spelen;
 - o geurwaarneming van formaldehyde bij sommige personen kan optreden bij concentraties lager dan 0,1 mg/m^3 , en daarom kunnen subjectieve symptomen gemeld worden bij concentraties onder de sensorische irritatiedrempel.
- Advieswaarde gebaseerd op sensorische irritatie:
 - o Het acute effect van formaldehyde is sensorische irritatie van de ogen en de bovenste luchtwegen. Onderzoeken naar blootstelling bij mensen tonen aan dat 0,63 mg/m^3 de drempelwaarde is voor stimulatie van de nervus trigeminus van de ogen (verhoogde knipperfrequentie) en 0,38 mg/m^3 de drempelwaarde voor subjectieve sensorische irritatie. De basis hiervoor is de studie van Lang et al. (2008; zoals geciteerd in WHO (2010)). In deze studie zijn gezonde humane vrijwilligers ($n=21$) gedurende 4 uur eenmalig via inhalatie aan formaldehyde blootgesteld (dubbelblind).
 - o Er zijn geen aanwijzingen voor een verhoogde gevoeligheid voor sensorische irritatie door formaldehyde bij bijvoorbeeld astmapatiënten, kinderen en ouderen.
 - o Er zijn geen aanwijzingen voor versterking van de irritatie-effecten bij langdurende blootstelling.
 - o Uitgaande van een NOAEC van 0,6 mg/m^3 voor sensorische irritatie (toename in oogknipperfrequentie) en toepassen van een AF van 5 (intraspecies; afgeleid van de standaarddeviatie van drempelwaarden voor neusprikkeling), resulteert dit in een waarde van 0,12 mg/m^3 . Deze is afgerond naar 0,1 mg/m^3 .
 - o De advieswaarde van 0,1 mg/m^3 is van toepassing op een korte blootsteldingsduur (30 minuten), waarbij de waarde gedurende geen enkel 30-minuten interval in het hele leven overschreden mag worden. Het betreft een plafondwaarde.
- Advieswaarde gebaseerd op kanker:
 - o Er is voldoende bewijs dat formaldehyde bij dieren neuskanker en bij de mens nasofarynxkanker veroorzaakt. Dit treedt op met een niet-lineaire, bifasische concentratie-responsrelatie. Resultaten van carcinogeniteitsstudies bij ratten, muizen en hamsters laten geen consistente relatie zien tussen formaldehyde en kanker van het lymfo-hematopoëtisch systeem. En zou er al een relatie zijn, dan treedt dit op bij hogere concentraties dan waarbij in dieren neustumoren worden waargenomen. Bij de mens is er mogelijk wel een relatie met kanker van het lymfo-

hematopoëtisch systeem, in het bijzonder met myeloïde leukemie, maar ook pas bij hogere concentraties.

Bescherming tegen neuskanker zou dan ook moeten beschermen tegen leukemie.

- o Genotoxiciteit en cytotoxiciteit spelen beide een belangrijke rol in de ontwikkeling van neuskanker na blootstelling aan formaldehyde. Maar verhoogde celproliferatie als gevolg van cytotoxiciteit wordt beschouwd als 'key element', en daarvoor wordt een drempelbenadering geschikt geacht.
- o Bij ratten is verhoogde celproliferatie in het neusslijmvlies gezien bij concentraties van 2,5 mg/m³ formaldehyde en hoger, met een NOAEC van 1,25 mg/m³.
- o Uitgaande van de NOAEC van 1,25 mg/m³ zijn de volgende AF's toegepast:
 - AF 3 voor interspecies extrapolatie. Het betreft een lokaal effect (en dus niet systemisch) dat door formaldehyde zelf veroorzaakt wordt.
 - AF 2 voor intraspecies extrapolatie. Verschillen in gevoeligheid binnen de populatie (astmapatiënten, kinderen en ouderen) zijn niet waargenomen;
 Dit resulteert in een waarde van 0,21 mg/m³ voor de bescherming van de gezondheid tegen lange termijn effecten waaronder kanker.
- o Als alternatief is door WHO gebruik gemaakt van een 'biologically motivated' model uitgaand van DPX-vorming als effect voorafgaand aan tumorvorming. Het model is gebaseerd op lineaire extrapolatie (dus niet-drempel). Voor de algemene bevolking (niet-rokers) resulteert dit in een geschat additioneel risico op kanker van de bovenste luchtwegen van $2,7 \times 10^{-8}$ voor continue levenslange blootstelling aan 0,125 mg/m³. Voor continue blootstelling aan 0,25 mg/m³ betekent dit een geschat additioneel kankerrisico van 10^{-6} of lager.
- o Beide benaderingen (drempelwaardebenadering met een NOAEC en AF's en schattingen uit een biologically motivated model) resulteren in vergelijkbare waarden van ongeveer 0,2 mg/m³. Deze waarden liggen boven de voorgestelde advieswaarde voor korte blootstellingsduur van 0,1 mg/m³ gebaseerd op sensorische irritatie.
- Op basis van bovenstaande stelt WHO (2010) dat het gebruik van een indoor AQG van 0,1 mg/m³ voor de korte blootstellingsduur (30 minuten; plafondwaarde) ook longeffecten en gezondheidseffecten op de lange termijn, waaronder kanker, zal voorkomen.

Nadien is door Nielsen et al. (2017) een herbeoordeling van de WHO indoor AQG uitgevoerd:

- De herbeoordeling richt zich op de kankerrisicobeoordeling.
- Nieuwe studies zijn beschikbaar gekomen, waaronder updates van bestaande kanker cohortonderzoeken:
 - o Nasofarynxkanker en leukemie zijn in eerste instantie inconsistent in verschillende studies waargenomen. Nieuwe updates van specifiek cohortonderzoek (National Cancer Institute, NCI) bevestigen dat het relatieve risico voor deze

- kankers niet verhoogd is bij gemiddelde formaldehyde-blootstellingen onder 1 ppm (1,2 mg/m³) en piekblootstellingen onder 4 ppm (4,9 mg/m³).
- o Hodgkin-lymfoom, dat in eerste instantie niet is waargenomen in de andere onderzochte studies en niet als formaldehyde-afhankelijk is beschouwd, is verhoogd in het NCI-cohort bij een gemiddelde formaldehyde blootstelling van $\geq 0,6$ mg/m³ en bij piekblootstellingen van $\geq 2,5$ mg/m³. Beide blootstellingsniveaus liggen boven de WHO indoor AQG van 0,1 mg/m³.
 - Geconcludeerd werd dat de WHO indoor AQG niet in twijfel getrokken werd door de nieuwe gegevens.

Bijlage 2 DNEL van RAC (2020)

Het RAC heeft in 2020 in het kader van een restrictiebeoordeling onder REACH een DNEL van 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ afgeleid (RAC, 2020). Bij deze beoordeling is eerst door een 'Dossier Submitter' een DNEL voorgesteld. Dit voorstel was om de waarde van de WHO indoor AQG uit 2010 (100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) over te nemen, maar dan niet als piekwaarde maar als zogenoemde long-term DNEL. Dit voorstel is door RAC meegenomen in haar beoordeling.

RAC maakt ten aanzien van de afleiding de volgende overwegingen en keuzes:

- De volgende drie eindpunten werden als relevant gezien:
 - o Sensorische irritatie na acute blootstelling, in het bijzonder oogknipperfrequentie (want basis voor WHO indoor AQG en als zodanig voorgesteld door de Dossier Submitter);
 - o DPX vorming na kortdurende blootstelling;
 - o Lokale tumorvorming in de neus en de daaraan voorafgaande effecten, i.e. irritatie/cytotoxiciteit, celproliferatie, epitheeldysplasie, metaplasie/hyperplasie.
- Sensorische irritatie is uiteindelijk niet meegenomen in de DNEL-afleiding:
 - o Vanwege onzekerheid of oogknipperfrequentie na acute blootstelling wel geschikt is om kankerverwekkende effecten na langdurende blootstelling aan formaldehyde te voorspellen;
 - o Vanwege zwak- en onzekerheden in de studie van Lang et al. (2008) waarop de NOAEC van 0,6 mg/m^3 voor sensorische irritatie is gebaseerd die de WHO heeft gebruikt voor afleiding van de indoor AQG. Door de grote variabiliteit van het gemeten effect (grote spreiding, hoge standaarddeviaties), het lage aantal vrijwilligers (wat resulteert in een lage statistische power) en aanvullende onzekerheden in de studie van Lang et al. (2008) en in de vervolgstudie daarop van Mueller et al. (2013) (zoals geciteerd in RAC (2020)), kunnen vals-negatieve resultaten niet uitgesloten worden. De resultaten van deze kortdurende humane studies gericht op sensorische irritatie worden derhalve als onbetrouwbaar gezien.
 - o Deze zwak- en onzekerheden rechtvaardigen volgens RAC veel hogere AF's dan de AF van 5 die door de WHO (2010) is gekozen. Daarbij constateert RAC dat die AF van 5 gebaseerd is op een ander effect (neusprikkeling) dan oogknipperfrequentie.
- DPX-vorming na kortdurende blootstelling is uiteindelijk ook niet meegenomen in de DNEL-afleiding:
 - o Doordat bij lage concentraties de celproliferatie niet toeneemt, kan DNA-schade worden hersteld.
 - o De genotoxiciteit van formaldehyde zal naar verwachting daarom bij lage concentraties niet resulteren in mutageniteit.
 - o DPX-vorming wordt daarom op zichzelf staand niet als een schadelijk effect beschouwd.

- Lokale tumorvorming in de neus en de daaraan voorafgaande effecten (irritatie/cytotoxiciteit, celproliferatie, epitheeldysplasie, metaplasie/hyperplasie) worden wel geschikt geacht als startpunt voor de afleiding van een long-term DNEL voor lokale effecten na inhalatoire blootstelling aan formaldehyde:
 - o Als werkingsmechanisme voor de carcinogeniteit wordt uitgegaan van een combinatie van DPX-vorming en verhoogde celproliferatie.
 - o De onderzochte parameters, zoals schade aan het neusepitheel, celproliferatie, tumorincidentie, de vorming van DPX en DNA-adducten, kennen een zeer vlakke dosis-responsrelatie bij lage blootstellingsconcentraties en deze wordt veel steiler bij hoge concentraties.
 - o RAC neemt de conclusie uit een eerdere opinie over de carcinogeniteit van formaldehyde (RAC, 2012) over dat 'experimentele resultaten en mechanistische gegevens het bestaan van een drempeltype dosis-responsrelatie voor de inductie van neustumoren ondersteunen, waarbij regeneratieve celproliferatie het overheersende kenmerk is in het carcinogene proces. De genotoxiciteit van formaldehyde zal naar verwachting ook een rol spelen boven deze drempelwaarde'.
 - o Op basis hiervan concludeert RAC dat formaldehyde een lokaal werkend genotoxisch carcinogeen is. Voor het carcinogene effect in de neus is een op werkingsmechanisme gebaseerde drempelwaarde zeer waarschijnlijk.
 - o Hierbij is gebruik gemaakt van een WoE benadering gericht op de aan tumorvorming voorafgaande effecten in studies in ratten en apen (irritatie/cytotoxiciteit, celproliferatie, epitheeldysplasie, metaplasie/hyperplasie). AF's zijn afhankelijk van het effect toegepast conform de ECHA-guidance (ECHA, 2012).
 - o Aangezien de aap als species dicht bij de mens staat, heeft RAC uiteindelijk de 26-weeken inhalatiestudie van Rusch et al. (1983; zoals geciteerd in RAC (2020)) met apen gekozen als studie om de DNEL op af te leiden, ook al is dit een oudere studie dan enkele van de rattenstudies. In de studie van Rusch et al. (1983; zoals geciteerd in RAC (2020)), met blootstelling gedurende 22 uur/dag op 7 dagen/week, werd metaplasie en hyperplasie in de neusschelpen waargenomen met een LOAEC van 1,25 mg/m³ en een NOAEC van 0,25 mg/m³.
 - o Uitgaande van de LOAEC¹² van 1,25 mg/m³ en AF's van 3 voor LOAEC-NOAEC extrapolatie, 2,5 voor interspecies en 3,16 voor intraspecies verschillen¹³, resulteert dit in een DNEL van 50 µg/m³. RAC merkt op dat deze waarde ondersteund wordt door de op rattenstudies afgeleide waarden, die weliswaar soms wat lager zijn maar wel in dezelfde range liggen.
- RAC merkt tenslotte op dat, wanneer conform de ECHA-guidance (ECHA, 2012) een AF van 10 voor interindividuele verschillen zou worden toegepast op de gerapporteerde NOAEC's (indien

¹² Werd als robuuster PoD gezien dan de NOAEC, vanwege onzekerheden als gevolg van 'dose-spacing'

¹³ De intraspecies AF is van 10 naar 3,16 verlaagd vanwege dat het enkel gaat om lokale effecten

betrouwbaar geacht) van 0,6 en 0,87 mg/m³ voor sensorische irritatie in de studies van Lang et al. (2008) en Mueller et al. (2013), vergelijkbaar lage DNEL's van respectievelijk 60 µg/m³ en 87 µg/m³ worden gevonden. Door RAC wordt dan ook betwijfeld of de WHO indoor AQG van 100 µg/m³ voor formaldehyde voldoende beschermend is voor lange termijn effecten als kanker.

Bijlage 3 RfC en IUR van US EPA (2024a)

US EPA (2024a) heeft voor formaldehyde zowel een RfC voor niet-kanker effecten als een IUR voor kanker afgeleid. De evaluatie van US EPA betreft een zeer uitgebreide beoordeling met een overeenkomende doorlooptijd. Het eerste concept werd al in 2010 gepresenteerd, en in 2011 door de National Research Council (NRC) peer-reviewed. Echter, dit concept werd 'on hold' gezet en in 2022 vervangen door een nieuw concept. Na peer-review in 2023 door de National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (NASEM) werd uiteindelijk in augustus 2024 een finale versie van de US EPA beoordeling gepubliceerd. Hiermee werd de oorspronkelijke beoordeling van de US EPA uit 1990-1991 vervangen.

US EPA (2024a) heeft een zeer uitgebreid proces van effectbeoordeling en dosis-respons analyse uitgevoerd middels een systematisch review van de openbare literatuur. In het rapport wordt ook zeer uitgebreid ingegaan op het proces van keuze van relevante eindpunten, welke studies in aanmerking komen voor de afleiding van een PoD en dosis-respons analyse, etc. Dit alles uitgevoerd volgens een 'evidence identification, evaluation, synthesis, and integration framework'. Het geheel is uitvoerig gedocumenteerd (>2000 pagina's).

Reference concentration (RfC)

Ten aanzien van de afleiding van de RfC worden door US EPA (2024a) de volgende overwegingen en keuzes gemaakt:

- Allereerst wordt voor de volgende zeven eindpunten gesteld dat er voldoende zekerheid is voor een relatie met blootstelling aan formaldehyde:
 - o Sensorische irritatie
 - o Afname van longfunctie
 - o Toename in allergieën
 - o Prevalentie van astma en mate van astmacontrole
 - o Pathologie van de luchtwegen
 - o Toxiciteit voor de vrouwelijke voortplanting en ontwikkelingstoxiciteit
 - o Toxiciteit voor de mannelijke voortplanting
 Aanvullend is voor effecten op het zenuwstelsel gesteld dat, ook al is er enige zorg, er te weinig studies beschikbaar zijn, het bewijs erg zwak of conflicterend is, of de beschikbare studies te veel methodologische tekortkomingen hebben. Dit eindpunt is daarom verder niet meegenomen voor de RfC-afleiding.
- Voor de zeven hierboven genoemde eindpunten zijn vervolgens betrouwbare humane en dierstudies geselecteerd voor de afleiding van een PoD zoals een NOAEC, LOAEC of BMCL. Voor de meeste eindpunten zijn meerdere PoD's afgeleid.
- Op basis van elk individueel PoD is vervolgens, na toepassing van AF's, een 'candidate RfC' berekend.
- Uiteindelijk is uit de verschillende candidate RfC's per eindpunt één 'organ- or system-specific RfC' geselecteerd. Hierbij is de voorkeur gegeven aan candidate RfC's die gebaseerd zijn op

humane data boven dierdata, met toepassing van lage AF's, en die zo veel mogelijk gevoelige groepen representeren.

- Bij de keuze voor de uiteindelijke overkoepelende RfC is rekening gehouden met drie betrouwbaarheidsindicatoren die het vertrouwen in de geselecteerde humane of dierstudie, de nauwkeurigheid van de kwantitatieve schatting van het PoD en de beschikbare bewijsbasis voor elk eindpunt weergeven.
- De overkoepelende RfC is gebaseerd op drie eindpunten die een groep van effecten op het ademhalingsstelsel representeren, namelijk prevalentie van astma en mate van astmacontrole (NOAEC: 0,060 mg/m³), verminderde longfunctie (BMCL₁₀: 0,021 mg/m³) en allergische aandoeningen (NOAEC: 0,024 mg/m³). De PoD's voor deze eindpunten komen uit epidemiologische studies met kinderen. Op de PoD's werden AF's (intraspecies) van respectievelijk 10, 3 en 3 toegepast, resulterend in organ- of system-specific RfC's van 0,006, 0,007 en 0,008 mg/m³. Met de keuze voor een intraspecies AF van 3 dan wel 10 is rekening gehouden met dat het betreffende PoD gevoelige groepen al dan niet voldoende afdekt. Uiteindelijk is de mediaan geselecteerd als overkoepelende RfC. Deze heeft de hoogste betrouwbaarheid en de laagste onzekerheid (i.e. toepassing van de laagste AF).

Ter volledigheid en verduidelijking is in onderstaande tabel 3.1 een overzicht van de door US EPA, voor de verschillende eindpunten, berekende 'organ- of system-specific RfC's' met de bijbehorende betrouwbaarheid gepresenteerd. Tabel 3.2 presenteert de overkoepelende RfC.

Tabel 3.1 Samenvattend overzicht van de beoordeling van US EPA voor de afleiding van een RfC gebaseerd op verschillende niet-kanker eindpunten. (tabel inclusief de voetnoten zijn één-op-één gekopieerd uit US EPA, 2024a)

Health effect	Basis reference(s) [species]	UF _c	osRfC (mg/m ³)	Hazard Evidence Integration Judgment	Confidence ^a in osRfC
Sensory irritation	Hanrahan et al. (1984) and Liu et al. (1991) combined [human (M+F, adult, and children)]	3	0.02	Evidence demonstrates	Medium-low
Pulmonary function	Krzyzanowski et al. (1990) [human (M+F, children)]	3	0.007	Evidence indicates (likely)	High
Allergy-related conditions	Annesi-Maesano et al. (2012) [human (M+F, children)]	3	0.008	Evidence indicates (likely)	High-medium
Asthma (prevalence of current asthma/degree of asthma control)	Krzyzanowski et al. (1990) (with co-critical cRfCs ^b) [human (M+F, children)]	10	0.006	Evidence indicates (likely)	Medium-high
Respiratory pathology	Woutersen et al. (1998) [rat (M+F, adult)]	30	0.003	Evidence demonstrates	Medium-high

Health effect	Basis reference(s) [species]	UF _c	osRfC (mg/m ³)	Hazard Evidence Integration Judgment	Confidence ^a in osRfC
Female [reproductive]* or developmental toxicity	Taskinen et al. (1999) [human (F, pregnant adult)]	10	0.01	Evidence indicates (likely)	Low-medium
Male reproductive toxicity	Ozen et al. (2002) [rat (M, adult)]	1,000	0.006	Evidence indicates (likely)	Low

Abbreviations: osRfC = organ- or system-specific reference concentration; cRfC = candidate RfC; UF = uncertainty factor; POD = point of departure; M = male; F = female.

^aAs described in Section 2.7, for hyphenated confidence classifications, the order of the terms is used to provide greater transparency in the confidence judgment for the purposes of this assessment, which also aids selection of osRfCs. Specifically, when hyphenated, the first term reflects the confidence category and the second term indicates whether the judgment is closer to a higher or lower confidence category, based on the term used (e.g., **Medium-high** would reflect a **medium** confidence judgment that is almost a judgment of **high** confidence).

^bCo-critical cRfCs were used quantitatively in the osRfC derivation and support the selected osRfC. Specifically, for asthma, the osRfC represents the median cRfC of the three co-critical cRfCs of comparable confidence and uncertainty [Annesi-Maesano et al. (2012); Krzyzanowski et al. (1990); and Venn et al. (2003)]. Because this median corresponds to the cRfC based on Krzyzanowski et al. (Krzyzanowski et al., 1990), quantitatively this study reflects the osRfC based on the three studies.

* aangenomen is dat in de originele tabel 5-24 van US EPA (2024a) het woord 'reproductive' mist

*Tabel 3.2 Overkoepelende RfC voor inhalatie van formaldehyde
(tabel inclusief de voetnoot zijn één-op-één gekopieerd uit US EPA, 2024a)*

Health effect and basis	RfC (mg/m ³)	Overall confidence
Pulmonary function, allergy-related conditions, and degree of asthma control/prevalence of current asthma in children based on human residential- and school-based studies ^a	0.007	High

^aBased on the following studies: Venn et al. (2003); Krzyzanowski et al. (1990); Annesi-Maesano et al. (2012).

Ten aanzien van het eindpunt sensorische irritatie dient opgemerkt te worden dat US EPA (2024a) de studie van Lang et al. (2008), waar de WHO indoor AQG uit 2010 op is gebaseerd, als onvoldoende robuust beoordeeld heeft om een PoD uit af te leiden. Datzelfde geldt voor de vervolgstudie van Mueller et al. (2013), hetgeen in lijn is met het oordeel van RAC (2020) over deze twee studies.

Verder dient opgemerkt te worden dat voor het eindpunt pathologie van de luchtwegen US EPA (2024a) de studie van Rusch et al. (1983), waar de RAC DNEL uit 2020 op is gebaseerd, ook als onvoldoende robuust beoordeeld heeft om een PoD uit af te leiden.

US EPA (2024a) maakt nog enkele nuanceringen ten aanzien van de afgeleide RfC:

- De afgeleide RfC is een concentratie die geassocieerd is met een te verwaarlozen risico gedurende een levenslange blootstelling. US EPA erkent dat voor een aantal eindpunten, zoals sensorische irritatie en de astma-gerelateerde effecten, de relevante blootstellingsperiode (veel) korter is dan een heel leven. Voor

kortdurende blootstellingen kunnen voor die eindpunten dan ook de organ- of system-specific RfC's relevant zijn.

- De RfC is mogelijk onvoldoende beschermend voor de eindpunten pathologie van de luchtwegen en toxiciteit voor de mannelijke voortplanting. De organ- of system-specific RfC's voor deze eindpunten zijn namelijk lager. Echter, de onzekerheden met betrekking tot deze organ- of system-specific RfC's zijn groter (i.e. toepassing van hogere AF) waardoor het vertrouwen in deze organ- of system-specific RfC's lager is.
- De mogelijke nadelige effecten van formaldehyde op het zenuwstelsel, de vrouwelijke en mannelijke voortplanting en de ontwikkeling zijn nog onvoldoende onderzocht. De systemische effecten van geïnhaleerd formaldehyde zijn daarom nog onvoldoende begrepen. Ook de mogelijke lokale immunosuppressieve werking in de luchtwegen, met gevolgen voor infectieziekten die via inhalatie worden verspreid, is een ander onderbelicht onderwerp. Aanvullend onderzoek zou meer inzicht kunnen verschaffen.

Inhalatie unit risk (IUR)

Ten aanzien van de afleiding van de IUR voor kanker worden door US EPA (2024a) de volgende overwegingen en keuzes gemaakt:

- Voor de volgende drie typen kanker wordt gesteld dat er voldoende zekerheid is voor een relatie met blootstelling aan formaldehyde:
 - o Neuskanker, i.e. nasofarynxkanker bij de mens en neuskanker in het proefdier
 - o Myeloïde leukemie bij de mens
 - o Neus(bij)holtekanker bij mens en (minder overtuigend) proefdier

Aanvullend wordt voor een aantal typen kanker gesteld dat, ook al is er enige zorg, er te weinig studies beschikbaar zijn, het bewijs erg zwak of conflicterend is, of de beschikbare studies te veel methodologische tekortkomingen hebben. Dit betreft orofarynx/hypofarynxkanker, multipel myeloom en Hodgkinlymfom. Tot slot wordt voor larynxkanker en lymfatische leukemie gesteld dat er onvoldoende bewijs is voor een relatie is met blootstelling aan formaldehyde. Al deze kankertypen zijn daarom verder niet beschouwd.

- Werkingsmechanisme carcinogeniteit:
 - o Systemische tumorvorming: De exacte mechanismen die leiden tot kankervorming buiten de luchtwegen zijn onbekend.
 - o Lokale tumorvorming in de bovenste luchtwegen:
 - Er is sterk en consistent bewijs voor twee primaire werkingsmechanismen: door cytotoxiciteit geïnduceerde regeneratieve celproliferatie en mutageniteit.
 - Op basis van de beschikbare gegevens kan niet geconcludeerd worden dat mutageniteit geen rol speelt bij lage blootstellingsniveaus (zoals eerder altijd werd verondersteld). Dit baseert US EPA onder andere op:
 - Cytogenetische effecten en DPX-vorming in respectievelijk werkers en proefdieren zijn

- gerapporteerd bij blootstellingsconcentraties die ruim onder de als cytotoxisch beschouwde niveaus liggen;
- Genotoxiciteit zelf wordt beschouwd als één van de werkingsmechanismen waarmee formaldehyde zijn cytotoxische werking uitoefent;
 - De door formaldehyde geïnduceerde tumorvorming kan niet bij *elk* blootstellingsniveau *enkel* verklaard worden door het werkingsmechanisme van celproliferatie.
 - Op basis hiervan gaat US EPA (2024a) uit van lineaire extrapolatie in plaats van een drempelbenadering.
 - Voor de drie hierboven genoemde kankertypen zijn vervolgens humane en dierstudies geselecteerd om tot schattingen van het kankerrisico te komen.
 - Voor myeloïde leukemie en neus(bij)holtekanker bleek dit uiteindelijk niet mogelijk vanwege respectievelijk een te grote onzekerheid in de geschatte unit risk en het ontbreken van adequate datasets voor dosis-respons analyse.
 - Neuskanker:
 - o Nasofarynxkanker in studies bij mensen:
 - Van de beschikbare studies is de meest betrouwbare gebruikt voor PoD-afleiding. Dit was de Beane Freeman et al. (2013) studie (zoals geciteerd in US EPA (2024a)), met resultaten van de follow-up van de grote retrospectieve cohortstudie van het NCI, die het verband tussen cumulatieve blootstelling aan formaldehyde en mortaliteit als gevolg van nasofarynxkanker onderzocht in werkers van 10 fabrieken verspreid over Amerika die formaldehyde produceren of gebruiken.
 - Na toepassen van EPA's standaardmethode voor het afleiden van een IUR gebaseerd op epidemiologische studies, resulteerde dit in een schatting van het kankerrisico van $7,4 \times 10^{-6}$ per $\mu\text{g}/\text{m}^3$.
 - o Neuskanker in proefdieren:
 - De dosis-respons analyse is primair gebaseerd op de gecombineerde resultaten van twee chronische inhalatiestudies in F344 ratten (Kerns et al. (1983) en Monticello et al. (1996), zoals geciteerd in US EPA (2024a)) waarin formaldehyde-geïnduceerde plaveiselcelcarcinomen in de neus waargenomen waren.
 - Voor de dosis-respons analyse werden meerdere mechanistische en statistische modellen gebruikt (waaronder biologically based dose-response (BBDR)-modellering) om zoveel mogelijk beschikbare mechanistische informatie mee te nemen in de analyse en de vertaalslag te maken naar een humaan equivalente kankerrisicoschatting.
 - Dit resulteerde in een schatting van het kankerrisico van $8,9 \times 10^{-6}$ tot $1,8 \times 10^{-5}$ per $\mu\text{g}/\text{m}^3$.
 - o De humane data en de dierdata leiden tot vergelijkbare schattingen. Omdat de humane data van goede kwaliteit zijn, geeft US EPA daar de voorkeur aan en stelt $7,4 \times 10^{-6}$ per $\mu\text{g}/\text{m}^3$ vast als (ongecorrigeerde) IUR voor neuskanker.

- o Omdat US EPA's aanname is dat de nasofarynx tumoren, in ieder geval ten dele, het gevolg zijn van een mutageen werkingsmechanisme, is de IUR conform EPA richtlijnen gecorrigeerd voor een mogelijk verhoogde gevoeligheid voor mutageniteit door blootstelling in de vroege levensjaren. Na toepassing van ADAF's (US EPA, 2005ab) (10 voor 0 tot < 2 jaar, 3 voor 2 tot < 16 jaar en 1 voor ≥ 16 jaar), resulteerde dit in een gecorrigeerde IUR van $1,1 \times 10^{-5}$ per $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Ter volledigheid en verduidelijking is in onderstaande tabel 3.3 een overzicht van de door US EPA voor neuskanker berekende IUR gepresenteerd.

Tabel 3.3 Vergelijking en basis van de unit risk schattingen, afgeleid van nasofarynxkanker (NPC) bij mensen en plaveiselcelcarcinomen (SCC) van de neus bij ratten.^a

(tabel inclusief de voetnoten zijn één-op-één gekopieerd uit US EPA, 2024a)

	Based on human NPC	Based on nasal SCC in the rat
Study/endpoint	Beane Freeman et al. (2013) (NCI industrial cohort): NPC mortality	Monticello et al. (1996); Kerns et al. (1983): Incidence of nasal SCC in rats
Model features	Estimation of IUR using Poisson regression model and life-table analysis: • U.S. national incidence data for NPC • U.S. national all-cause mortality data to account for competing causes of death. • Regression coefficients from log-linear models of nasopharyngeal cancer (NPC) mortality (exposed and unexposed workers) • Linear low-dose extrapolation from LEC	Modeling of tumor incidence used results from multiple mechanistic and statistical models, including BBDR modeling. Mechanistic information included: • Dosimetric (CFD) modeling of formaldehyde flux to rat, monkey, and human airway lining^b • PBPK model for rats incorporating dose-response data on DPXs^c • site-specific cell labeling measurements in nose^d A linear low-dose extrapolation from human equivalent dose at BMCL was employed
POD	95% lower bound on concentration at 0.05% incidence (approx. 0.05 ppm)	95% lower bound on concentration at 0.5% and 1.0% extra risk levels (0.33 to 0.46 ppm)
Unit risk estimate	7.4×10^{-3} per mg/m^3 (9.1×10^{-3} per ppm)	8.9×10^{-3} to 1.8×10^{-2} per mg/m^3 (1.1×10^{-2} to 2.2×10^{-2} per ppm)

^aNote that these estimates are provided for comparison purposes and do not represent ADAF-adjusted values. ADAF = age-dependent adjustment factor; only results based on internal dose metrics are shown in this Table for the estimates extrapolated from the rat nasal SCC data.

^bKimbell et al. (2001a).

^cSubramaniam et al. (2007).

^dMonticello et al. (1996).

Opgemerkt dient te worden dat, parallel aan de kankerrisicoberekeningen, US EPA ook berekeningen op basis van een drempelbenadering heeft uitgevoerd. Deze zijn verder echter niet gebruikt door US EPA, gezien US EPA's conclusie over het werkingsmechanisme van de carcinogeniteit (zie hierboven). De berekeningen uitgaande van een drempelbenadering zijn gericht op de effecten voorafgaand aan tumorvorming, i.e. celproliferatie en hyperplasie. Hiervoor werden PoD's uit inhalatiestudies met ratten gebruikt, die werden omgezet naar humaan equivalente concentraties. Deze waren 0,18 – 0,54 mg/m³ voor celproliferatie en 0,20 mg/m³ voor hyperplasie. Na toepassing van een totale AF van 30 (3 interspecies, 10 intraspecies), resulteerde dit in candidate RfC's van 0,006 – 0,018 mg/m³ voor celproliferatie en 0,007 mg/m³ voor hyperplasie.

US EPA acht de 'overall confidence' in de IUR (gecorrigeerd en ongecorrigeerd) als 'medium' en merkt onder andere de volgende onzekerheden op:

- Voor nasofarynxkanker was slechts één onafhankelijke humane epidemiologische studie met adequate blootstellingsschattingen beschikbaar voor de afleiding van een schatting van het kankerrisico (nl. de NCI-studie). Echter, het betreft een grote longitudinale cohort studie die werkers omvat van 10 fabrieken verspreid over Amerika die formaldehyde produceren of gebruiken. Het vertrouwen van US EPA in deze studie is hoog.
- Onbekend is wat de beste dosismaat is voor de door formaldehyde geïnduceerde tumoren. US EPA is bij haar analyse uitgegaan van cumulatieve blootstelling als dosismaat, echter kortdurende blootstelling aan hoge concentraties ('piekblootstelling') kan mogelijk ook een rol spelen. Indien dit een betere dosismaat zou zijn, dan suggereert dit dat er 'dose-rate' effecten zijn (i.e. effecten gerelateerd aan de snelheid waarmee de blootstelling het lichaam binnenkomt). Dit zou betekenen dat de door US EPA berekende IUR het daadwerkelijke risico kan overschatten.
- Aangezien de IUR enkel gebaseerd is op nasofarynxkanker (en niet op neus(bij)holtekanker en myeloïde leukemie, terwijl ook voor deze kankertypen voldoende zekerheid is voor een relatie met blootstelling aan formaldehyde), onderschat deze mogelijk het daadwerkelijke kankerrisico. Onbekend is in welke mate dat zal zijn.
- Aangezien industriële werkers over het algemeen gezonder zijn dan de algemene bevolking, zou de IUR gebaseerd op het werkercohort van de NCI het kankerrisico voor de algemene bevolking in onbekende, maar waarschijnlijk geringe mate kunnen onderschatten.
- Voor kankertypes met lage overlevingskansen geven op sterftecijfers gebaseerde schattingen een redelijke benadering van het kankerrisico. Aangezien de overlevingskansen bij nasofarynxkanker hoog zijn, vereisten de berekeningen echter bepaalde aannames, waardoor de schattingen het daadwerkelijke risico mogelijk onder- of overschatten. Naar verwachting zal dat beperkt zijn.
- De beschikbaarheid van humane data voor de afleiding van de IUR maakt extrapolatie vanuit proefdierdata, een belangrijke

bron van onzekerheid in de meeste risicobeoordelingen, overbodig. Echter, een andere belangrijke bron van onzekerheid die inherent is aan de afleiding van IUR, blijft echter overeind, namelijk de onzekerheid die samenhangt met extrapolatie van hoge (in dit geval beroepsmatige) blootstellingen naar lagere (milieu- of niet-beroepsmatige binnen-) blootstellingen. Specifiek voor formaldehyde speelt hier de endogene vorming een rol. Endogeen, in het weefsel van de luchtwegen, gevormd formaldehyde kan de opname van het ingeademde gas bij lage concentraties verminderen. US EPA stelt dat dit mogelijk kan leiden tot een overschatting van het daadwerkelijke risico.

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

juli 2026

De zorg voor morgen
begint vandaag