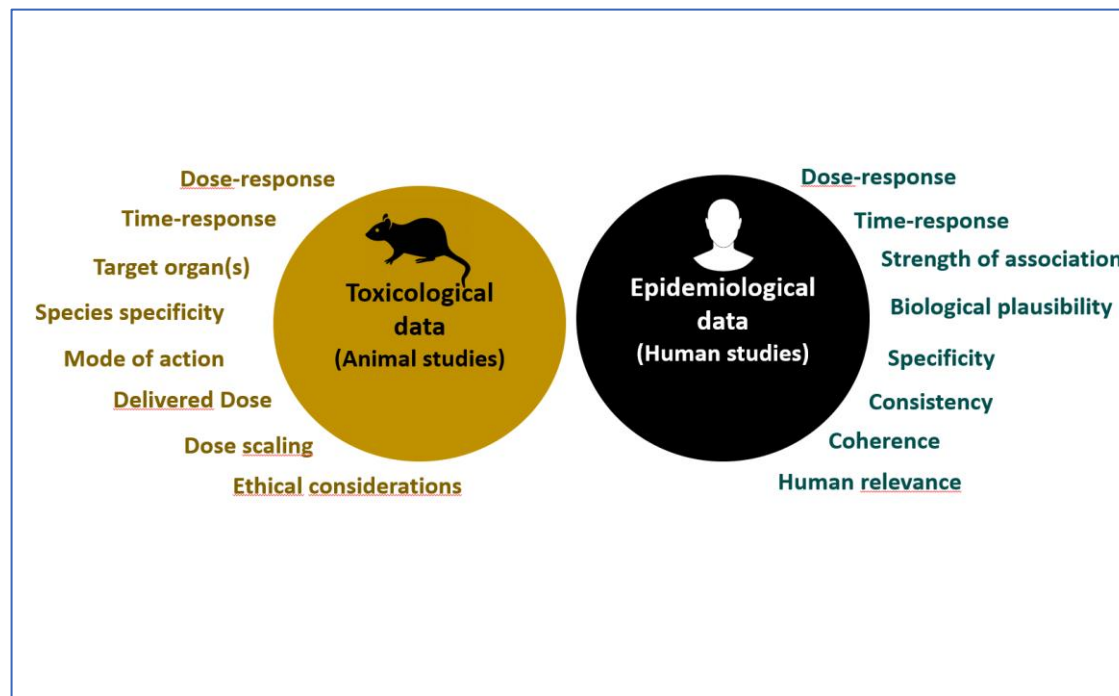




## Impact van gezondheidkundige grenswaarden afgeleid uit epidemiologisch onderzoek voor de watersector

### Samenvatting

Een gezondheidkundige richtwaarde geeft de hoeveelheid van een chemische verontreiniging (antropogene stof) in voedsel of drinkwater weer die bij levenslange consumptie geen (onacceptabel) gezondheidsrisico oplevert. Een richtwaarde wordt gebaseerd op een risicogrens, de veilige totale mate van blootstelling aan een stof. Dierstudies worden traditioneel beschouwd als de "gouden standaard" voor het voorspellen van nadelige gezondheidseffecten van antropogene stoffen op de mens. Gegevens uit studies naar mensen kunnen echter het meest directe bewijs vormen van een verband tussen gezondheidseffecten en blootstelling aan antropogene stoffen. De indruk bestaat dat steeds meer gezondheidkundige risicogrenzen worden afgeleid uit epidemiologisch onderzoek. Het is onduidelijk of het gebruik van gegevens uit dierstudies in vergelijking met gegevens uit studies met menselijke gegevens systematisch tot verschillende risicogrenzen leidt.



Typen gegevens uit toxicologische en epidemiologische studies die bijdragen aan het beoordelen van een mogelijk causaal verband tussen blootstelling aan stoffen en gezondheidseffecten voor de afleiding van risicogrenzen en gezondheidkundige richtwaarden als veilige concentraties van stoffen in drinkwater (overgenomen van Adami et al. (2021) en aangevuld), <http://doi.org/10.1093/toxsci/kfr113>

### Consequenties voor u

	Laag	Middel	Hoog	Beknopte uitleg
Impact				Strengere normen mogelijk
Zekerheid				Nog niet bewezen



## Trendbeschrijving en achtergrond

### Veiligheidsbeoordeling van antropogene stoffen

De traditioneel op dieren gebaseerde testmethoden voor het bepalen van veilige blootstellingsniveaus van antropogene stoffen zijn suboptimale indicatoren van het werkelijke gezondheidsrisico door onzekerheid over de voorspellende waarde van diermodellen voor de mens. Menselijke gegevens worden gezien als het meest directe bewijs voor gezondheidseffecten door blootstelling aan chemische stoffen. In augustus 2020 heeft het wetenschappelijk comité van de Europese autoriteit voor voedselveiligheid (EFSA) een concept leidraad gepubliceerd over de beoordeling en integratie van gegevens uit epidemiologische studies in risicobeoordelingen (EFSA, 2020a).

Momenteel bestaat de indruk binnen de watersector dat steeds meer gezondheidkundige risicogrenzen worden afgeleid uit epidemiologisch onderzoek en dat dit leidt tot nieuwe, lagere risico-grenzen. Deze lagere risicogrenzen kunnen zich vertalen naar lagere richtwaarden of normen waaraan de watersector moet voldoen om de gewenste waterkwaliteit te waarborgen. Een belangrijke vraag is of het gebruik van diergegevens in vergelijking met gegevens van mensen inderdaad systematisch tot lagere toxiciteitswaarden leidt.

### Voorbeelden uit de praktijk

Bij gebruik van relevantere, humane gegevens zou verwacht kunnen worden dat risicogrenzen juist hoger uitkomen dan bij gebruik van dierstudies omdat er minder onzekerheidsfactoren van toepassing zijn. In 2001 werd echter aangetoond dat het gebruik van humane gegevens niet stelselmatig tot hogere risicogrenzen leidt (Dourson en Erdreich, 2001). In een beknopte literatuuranalyse werd vastgesteld er recente voorbeelden zijn waarbij risicogrenzen zijn afgeleid op basis van epidemiologische studies en dat dit inderdaad leidde tot lagere risicogrenzen voor specifieke stoffen:

**PFAS.** In 2020 heeft de EFSA de gezondheidsrisico's van in levensmiddelen aanwezige poly- en perfluoralkylstoffen (PFAS) geëvalueerd (EFSA, 2020b). Op basis van beschikbare studies bij dieren en mensen werden effecten op het immuunsysteem als het meest kritisch beschouwd voor de risicobeoordeling. De recente risicogrenzen van 4,4 ng/kg per week voor de som van vier PFAS (PFOA, PFNA, PFHxS en PFOS) is gebaseerd op epidemiologische gegevens. Food Standards Australia New Zealand (FSANZ) leidde in 2017 grenswaarden af voor PFOS, PFHxS en PFOA op basis van uitgebreide toxicologische databases met dierstudies resulterend in 70 ng/L voor de som van PFOS en PFHxS en 560 ng/L voor PFOA (FSANZ, 2017; NHMRC, 2022). Dit is vele

malen hoger dan de indicatieve gezondheidswaarde voor drinkwater van 4,4 ng/L voor de som van PFOA, PFNA, PFHxS en PFOS afgeleid op basis van de risicogrenzen recent afgeleid door EFSA.

**Nitraat.** Een ander voorbeeld is nitraat, waarvoor de beschikbare epidemiologische gegevens volgens de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) erop wijzen dat er beneden 50 mg/L in drinkwater geen schadelijke gevolgen voor de gezondheid waren (WHO, 2022). Recent Deens onderzoek laat een echter mogelijk verband zien tussen vroeggeboorte en blootstelling aan nitraatconcentraties lager dan de huidige norm van 50 mg/mL (Coffman et al. 2022). Een grote longitudinale studie op bevolkingsniveau in Australië suggereert een verhoogd risico op dikke darmkanker bij nitraatgehalten in drinkwater van 3,87 mg/L (Schullehner et al., 2018; Chambers et al., 2022). De US EPA hanteert al sinds langere tijd een norm van 10 mg/L in drinkwater (US EPA, 2018).



## Relevantie

Niet elke nieuwe gezondheidkundige richtwaarde wordt gebaseerd op gegevens uit epidemiologische studies. De beschikbaarheid en kwaliteit van menselijke gegevens varieert sterk van stof tot stof. Voor opkomende stoffen zijn er doorgaans geen toxiciteitsgegevens voor de mens beschikbaar en worden de normen gebaseerd op beschikbare gegevens en nieuwe inzichten uit dierstudies, waar mogelijk ondersteund door zogenaamde New Approach Methods (celmodellen en computermodellen). Niettemin kan worden vastgesteld dat epidemiologische gegevens met succes worden gebruikt in risicobeoordelingen van stoffen in het milieu ter ondersteuning van de vaststelling van richtwaarden in drinkwater voor verscheidene antropogene stoffen. Het kan ook niet worden uitgesloten dat herbeoordelingen op basis van dierstudies ook kunnen leiden tot lagere risicogrenzen:

**Bromaat.** Voor (kalium)bromaat, een bekend carcinogeen, is de richtwaarde van 10 µg/L gebaseerd op carcinogeniteitsgegevens uit dierstudies (Health Canada, 2018). Meer recent heeft het Rijksinstituut van Volksgezondheid en Milieu (RIVM) een indicatieve gezondheidsgebaseerde grenswaarde van 0,2 µg/L afgeleid voor bromaat in drinkwater, ook op basis van de gegevens verkregen uit dierstudies (RIVM, 2021). Hierover bestaat momenteel nog veel discussie.

**BPA.** Een andere recente nieuwe risicogrens op basis van dierstudies is die van Bisfenol A (BPA). De EFSA heeft onlangs de risico's van BPA in levensmiddelen opnieuw beoordeeld en voorgesteld om de risicogrens aanzienlijk te verlagen naar 4 µg/kg lichaamsgewicht per dag (EFSA, 2021). De gegevens voor het afleiden van de indicatieve op gezondheid gebaseerde waarde werden verkregen uit een voorplantingstoxiciteitsonderzoek bij muizen, dat werd omgerekend naar een vergelijkbare humane dosis.

### Gevolgen voor de drinkwaterpraktijk

De watersector lijkt steeds vaker geconfronteerd te worden met lagere richtwaarden, of deze nu afgeleid zijn van epidemiologische studies of dierstudies. Het is niet uit te sluiten dat er in de toekomst nog meer nieuwe, lagere richtwaarden worden voorgesteld, op basis van nieuwe gegevens uit experimentele dierstudies of epidemiologisch onderzoek. Voldoen aan lagere richtwaarden impliceert een lager gezondheidsrisico. Hoewel veilige blootstelling aan chemische stoffen voorop staat in het kader van de volksgezondheid en de drinkwatersector verantwoordelijkheid neemt voor het produceren van gezond en veilig drinkwater, kunnen nieuwe, lage(re) richtwaarden ook zorgen voor extra inspanningen door genoodzaakt toepassen van gevoeliger analysemethoden en efficiëntere, kostbare waterbehandelingsmethoden. Het is dus essentieel dat een risicogrens zo realistisch en betrouwbaar mogelijk een gezondheidsrisico

voor de mens weerspiegelt, om onnodige inspanningen te voorkomen.

### Kennishiaten

Bovenstaande conclusies zijn gebaseerd op een beknopte literatuuranalyse. Verder onderzoek is nodig om antwoord te vinden op de volgende vragen:

- Is het inderdaad een trend dat richtwaarden voor antropogene stoffen in (drink)water steeds lager worden? Zijn er ook voorbeelden waarbij de richtwaarden hoger worden? Hiervoor is een overzicht van richtwaarden en de achtergrond waarop deze gebaseerd zijn nodig.
- Ligt de oorzaak voor het lager worden van richtwaarden in het gebruik van epidemiologische studies en/of het specifieke toxicologische eindpunt (bijvoorbeeld genotoxiciteit of immunotoxiciteit)? Hiervoor is verdieping in verschillende eindpunten nodig en kennis over hoe deze worden toegepast in de afleiding van risicogrenzen.
- Leidt het gebruik van epidemiologische gegevens tot betrouwbaardere normen dan dierstudies? Hiervoor is kennis over de ontwikkeling en beperking van het gebruik van epidemiologische gegevens nodig.
- Hoe wordt de kwaliteit en betrouwbaarheid van epidemiologische studies beoordeeld? Hiervoor is informatie vanuit autoriteiten nodig.



- Welke specifieke deskundigheid is nodig om richtwaarden op basis van epidemiologische studies adequaat te interpreteren en te becommentariëren? Deze vraag kan worden beantwoord op basis van de uitkomsten van bovenstaande vragen.

Voor de beantwoording van deze vragen wordt samenwerking voorzien met het RIVM, epidemiologen van het Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS) van Universiteit Utrecht en EFSA.

### Meer informatie

- Chambers et al. (2022). Nitrate in drinking water and cancer risk: the bio-logical mechanism, epidemiological evidence and future research. Australian and New Zealand Journal of Public Health: Vol. 46, No. 2, 105-108. <https://doi.org/10.1111/1753-6405.13222>
- Coffman et al. (2022). Prenatal exposure to nitrate from drinking water and the risk of preterm birth: A Danish nation-wide cohort study. Environmental Epidemiology: Vol. 6, No. 5, e223. <https://doi.org/10.1097/EE9.000000000000223>
- Dourson and, Erdreich (2001). Using Human Data to Develop Risk Values. Human and Ecological Risk Assessment: Vol. 7, No.6, 1583-1592. <https://doi.org/10.1080/20018091095221>
- EFSA (2021). Re-evaluation of the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/bisphenol>
- EFSA (2020a). Draft for internal testing Scientific Committee guidance on appraising and integrating evidence from epidemiological studies for use in EFSA's scientific assessments. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6221>
- EFSA (2020b). Risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food. <http://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6223>
- FSANZ (2017). Hazard Assessment Report: Perfluorooctane sulfonate (PFOS), Perfluorooctanoic acid (PFOA) and Perfluorohexane sulfonate (PFHxS). <https://www.health.gov.au/resources/publications/perfluorinated-chemicals-in-food-hazard-assessment>
- Health Canada (2018). Guidelines for Canadian Drinking Water Quality: Guideline Technical Document – Bromate <https://www.canada.ca/en.html>
- NHMRC (2022). Australian Drinking Water Guidelines (2011) – Updated September 2022 <https://www.nhmrc.gov.au>
- RIVM (2021). Indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor bromaat. Advies 15101A00. RIVM, Bilthoven, The Netherlands. <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2021-0101.pdf>
- Schullehner et al. (2018). Nitrate in drinking water and colorectal cancer risk: A nationwide population-based cohort study. Int. J. Cancer: 143, 73–79. <https://doi.org/10.1002/ijc.31306>
- US EPA, 2018 Edition of the Drinking Water Standards and Health Advisories Tables. <https://www.epa.gov/system/files/documents/2022-01/dwtable2018.pdf>
- WHO, Chemical fact sheets: Nitrate/nitrite, 18 May 2022. <https://www.who.int/publications/m/item/chemical-fact-sheets--nitrate-nitrite>

### Keywords

Risicobeoordeling, gezondheidskundige grenswaarden, epidemiologisch onderzoek