

## Nieuwe methodieken voor de verfijning van toxicologische risicobeoordeling van chemische stoffen in water

*Sanah Majid, Renske Hoondert, Astrid Reus (KWR), Corine Houtman (Het Waterlaboratorium, Vrije Universiteit Amsterdam), Merijn Schriks (Vitens)*

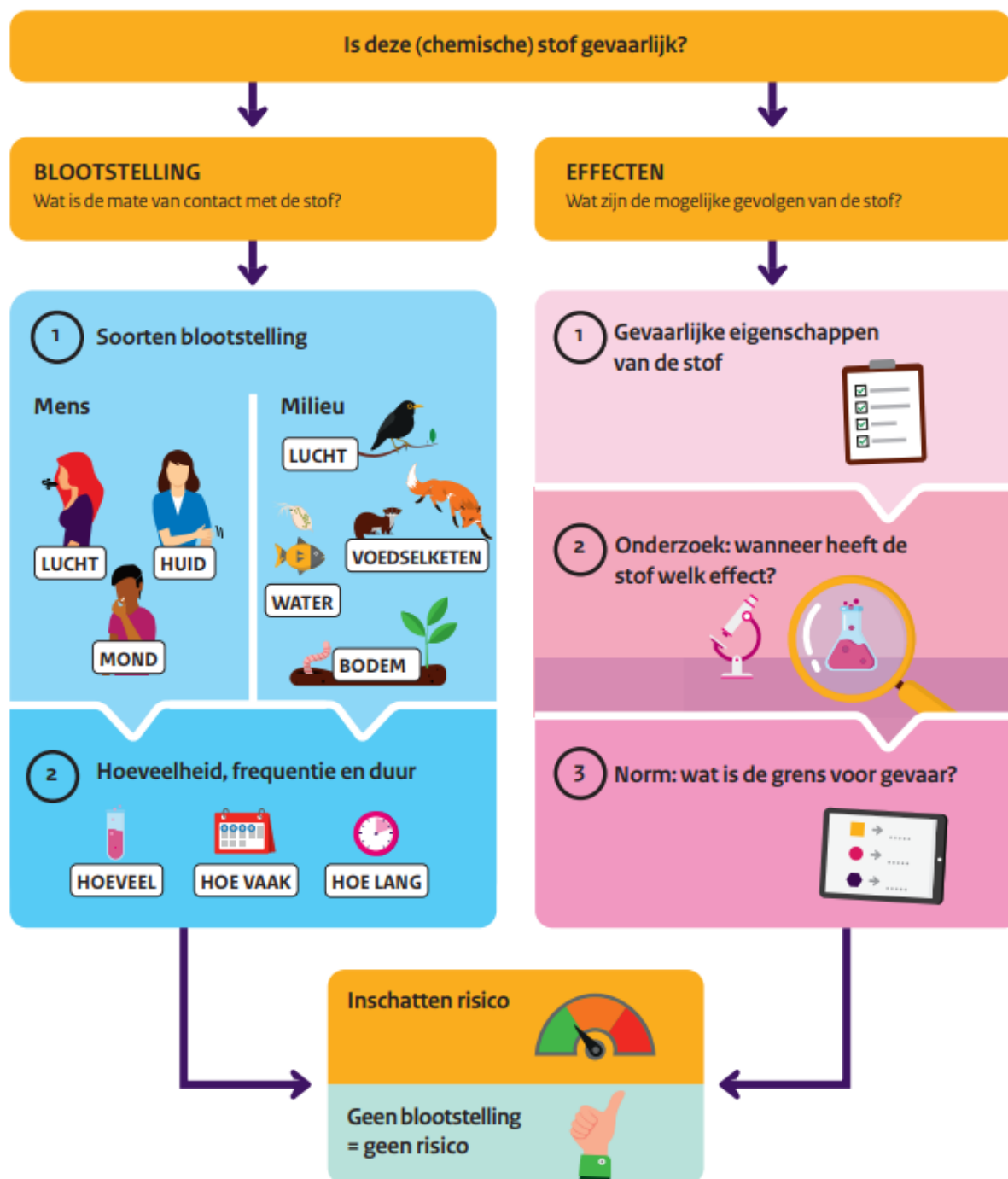
**Chemische stoffen in het watersysteem kunnen een bedreiging vormen voor mens en milieu. Risicobeoordelingen van stoffen in drinkwater worden doorgaans gebaseerd op een levenslange blootstelling en toxiciteitsgegevens uit proefdierstudies, die met onzekerheid omgeven zijn. Met twee nieuwe methodieken kan in het geval van niet-levenslange blootstelling of als er veel onzekerheid is over de toxiciteit of de mate van blootstelling, toch een inschatting worden gemaakt. Hiermee kunnen specifieke situaties worden beoordeeld.**

Menselijke activiteiten kunnen ervoor zorgen dat chemische stoffen in het watersysteem terechtkomen. Voorbeelden zijn medicijnresten, bestrijdingsmiddelen en industriële stoffen. Hierdoor verslechtert de waterkwaliteit. Daarnaast kunnen stoffen die van nature aanwezig zijn in het water (zoals arseen) een bedreiging vormen voor de waterkwaliteit. Drinkwaterbehandelingsprocessen zijn, naast onder meer ontharding en ontijzering, ingericht op het verwijderen van stoffen om ervoor te zorgen dat het drinkwater veilig is en voldoet aan de gestelde normen in het Drinkwaterbesluit [1]. In de praktijk kan het essentieel zijn om snel een realistische inschatting van eventuele gezondheidsrisico's te maken. Het kan bijvoorbeeld voorkomen dat door een lozing stroomopwaarts van een rivier een stof (tijdelijk) verhoogd aanwezig is bij een innamepunt voor drinkwaterproductie [2]. Het is ook mogelijk dat een stof tijdens de distributie in het drinkwater terechtkomt, bijvoorbeeld door afgifte uit het leidingnetwerk [3].

### **Basisprincipes toxicologische risicobeoordeling**

Het gezondheidsrisico van een stof wordt van oudsher ingeschat door de mate van contact met de stof (*blootstelling/exposure*) te vergelijken met de dosis van de stof die mogelijke nadelige effecten veroorzaakt (*gevaar/hazard*) (afbeelding 1).

Hoge of langdurige blootstelling aan een stof met een lage *hazard* kan in theorie dus tot een even groot gezondheidsrisico leiden als lage of korte blootstelling aan een stof met een hoge *hazard*. Een realistische inschatting van de blootstelling is dus essentieel. De risicobeoordeling van stoffen in drinkwater gaat standaard (*default*) uit van (i) een *levenslange* blootstelling en (ii) toxiciteitsgegevens verkregen na *chronische blootstelling* van proefdieren, doorgaans uitgaande van één bepaald schadelijk effect (blootstellingsdosis-effectrelatie). Dit effect is omgeven door verschillende onzekerheden en variaties. Deze worden ondervangen door standaard correctiefactoren toe te passen voor bijvoorbeeld (i) variatie tussen individuen (verschillende mensen) en (ii) voor de vertaling van de gevonden toxiciteit voor dieren naar de mens. De dosis die in een chronische dierstudie (representatief voor levenslange blootstelling) geen effecten laat zien wordt gedeeld door de som van de correctiefactoren. De berekende grenswaarde kan dan worden beschouwd als een veilige inname door de mens, bij levenslange blootstelling.



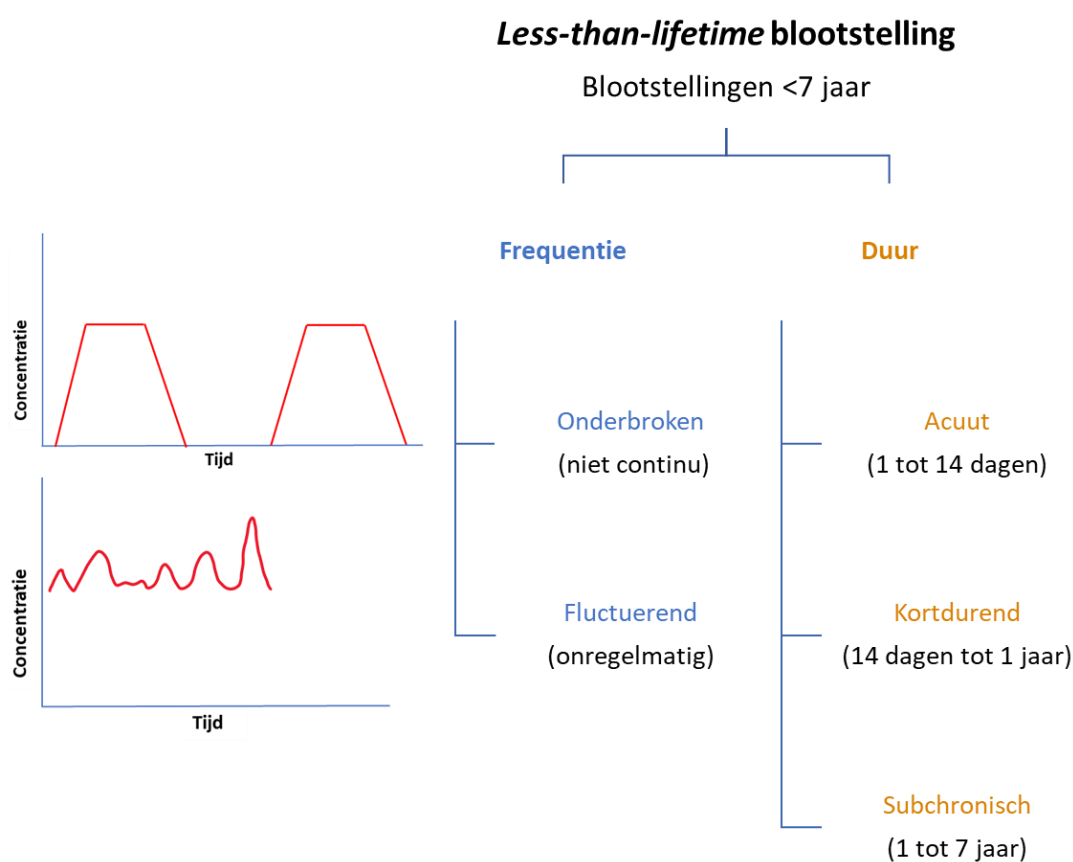
Afbeelding 1. Infographic van het RIVM. De mate van contact met de stof (blootstelling) en de mogelijk nadelige gevolgen van een stof (effecten) bepalen het gezondheidsrisico. Mens en milieu worden op verschillende manieren blootgesteld aan stoffen (1-links). Voor een uitgebreide risico-inschatting zijn gegevens omtrent de hoeveelheid, frequentie en duur van de blootstelling essentieel (2-links). Mogelijke effecten worden ingeschat op basis van gevaareigenschappen van de stof (1-rechts), gegevens over welke mate van blootstelling (2-rechts) een nadelig effect heeft en de daarvan afgeleide grens voor gevaar (3-rechts). Meer informatie via RIVM [4]

### Risicobeoordeling van niet-levenslange blootstellingen (*less-than-lifetime*)

De strenge controle op Nederlands drinkwater zorgt ervoor dat het water veilig is en geen stoffen in schadelijke concentraties bevat. Desondanks kunnen er incidenteel wel ongewenste stoffen in drinkwater terechtkomen. Een voorbeeld hiervan is lood, dat in drinkwater terecht kan komen door loden leidingen in oude huizen en gebouwen, of door het gebruik van nieuwe kranen en/of

appendages die onvoldoende worden doorgespoeld. Hierdoor is het mogelijk dat de concentratie lood in drinkwater boven de geldende norm uitkomt [1]. Een te hoge inname van lood levert onacceptabele risico's op voor de gezondheid. Bij nieuwe kranen wordt daarom voor de eerste drie maanden een doorspoeladvies gegeven. Wanneer dit doorspoeladvies niet in opgevolgd wordt, of wanneer loden leidingen in huizen en gebouwen nog niet zijn vervangen door een alternatief, is een niet-levenslange ('less-than-lifetime') blootstelling aan lood mogelijk. Een indeling en verschillende kenmerken van *less-than-lifetime* blootstellingen zijn weergegeven in afbeelding 2.

Omdat blootstellingen via drinkwater korter kunnen zijn dan levenslange blootstelling, maar langer dan acute blootstelling, wordt hier een methode gepresenteerd die een fijnmaziger indeling in blootstellingsduur mogelijk maakt.

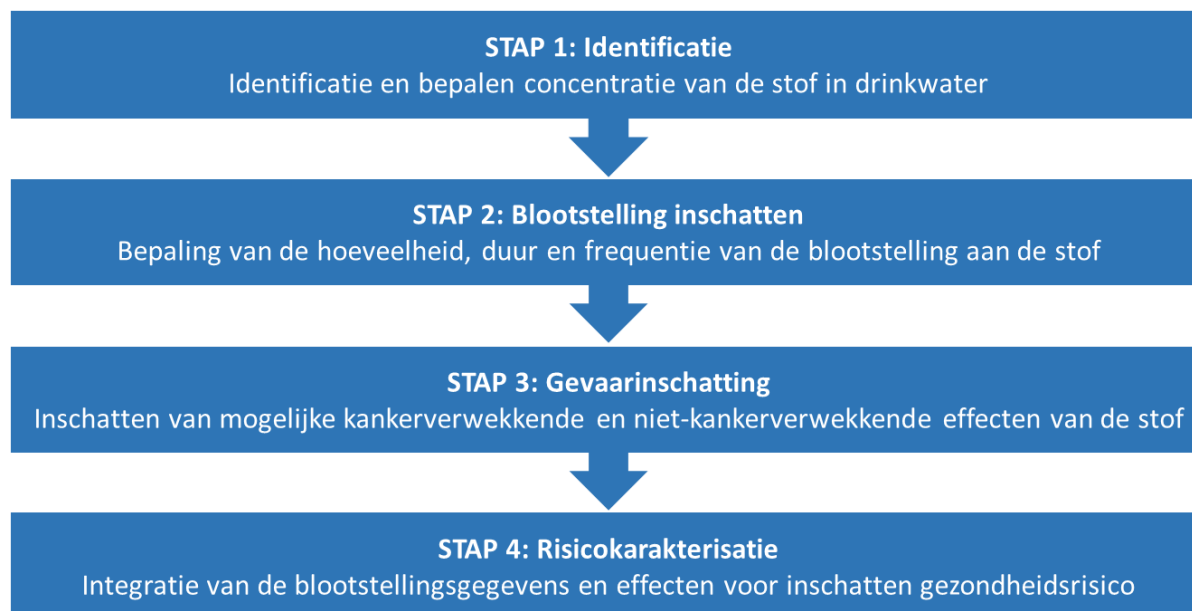


Afbeelding 2. Indeling en kenmerken van *less-than-lifetime* blootstellingen

KWR heeft een methodiek om mogelijke gezondheidsrisico's van *less-than-lifetime* blootstelling te kunnen beoordelen toegepast op een fictieve casus waarin kortdurend lood aanwezig is in drinkwater. De gebruikte aanpak is gebaseerd op een bestaande methodiek van het Instituut voor Gezondheids- en Milieuwetenschappen in de VS (*Health and Environmental Sciences Institute*, (HESI)) [5], aangevuld met principes ontwikkeld door het Brits Agentschap voor Volksgezondheid [6], het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) [7] en voorgaand KWR-onderzoek [8]. Het stappenplan van deze methodiek is weergegeven in afbeelding 3.

Als er een relevante stof is geïdentificeerd in drinkwater (stap 1), wordt de duur van blootstelling realistisch ingeschat (stap 2) en in perspectief geplaatst van mogelijke effecten (stap 3) en passende

veilige (gezondheidskundige) richtwaarden (stap 4) (afbeelding 3). Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen kankerverwekkende stoffen en niet-kankerverwekkende stoffen, omdat hiervoor andere drempelwaarden gelden. Wanneer er geen toxicologische gegevens van een stof voorhanden zijn, kan in een selectie van gevallen het concept Threshold of Toxicological Concern (TTC) worden toegepast, waarbij een drempelwaarde wordt bepaald aan de hand van structuurkenmerken van de stof en indeling in een bepaalde stofklasse [9], [10].



Afbeelding 3. Stroomschema voor de aanpak voor *less-than-lifetime*-risicobeoordeling van chemische stoffen in (drink)water

Hoewel het stroomschema van de *less-than-lifetime*-risicobeoordeling niet wezenlijk verschilt van een eerder beschreven aanpak voor risicobeoordeling van stoffen met levenslange blootstelling, die doorgaans voor (drink)water gebruikt wordt [8], wordt er meer aandacht besteed aan stap 2. Om de blootstelling gedetailleerd in te schatten wordt een formule gebruikt waarin de gemiddelde duur van de blootstelling wordt meegenomen (frequentie en duur).

Voor de fictieve loodcasus werd het waterverbruik van een huishouden gemodelleerd op wekelijkse basis voor een totale periode van 20 weken. Aangenomen werd dat er gedurende deze periode lood uit de leidingen in het drinkwater lekte en dat er geen blootstelling aan lood plaatsvond via andere routes. De gemiddelde blootstelling aan lood via het water uit de kraan werd berekend met een model [11]. De gemodelleerde concentraties per week fluctueerden tussen de en 5,4 µg/L (gemiddeld 3,8 µg/L). De piekconcentratie van 5,4 µg/L werd gebruikt voor de blootstellingsinschatting voor twee groepen: kinderen en volwassenen. De uitkomst van deze fictieve loodcasus was dat er geen niet-kankerverwekkende effecten te verwachten zijn, maar wel een onaanvaardbaar risico op kanker voor zowel volwassenen als kinderen [12].

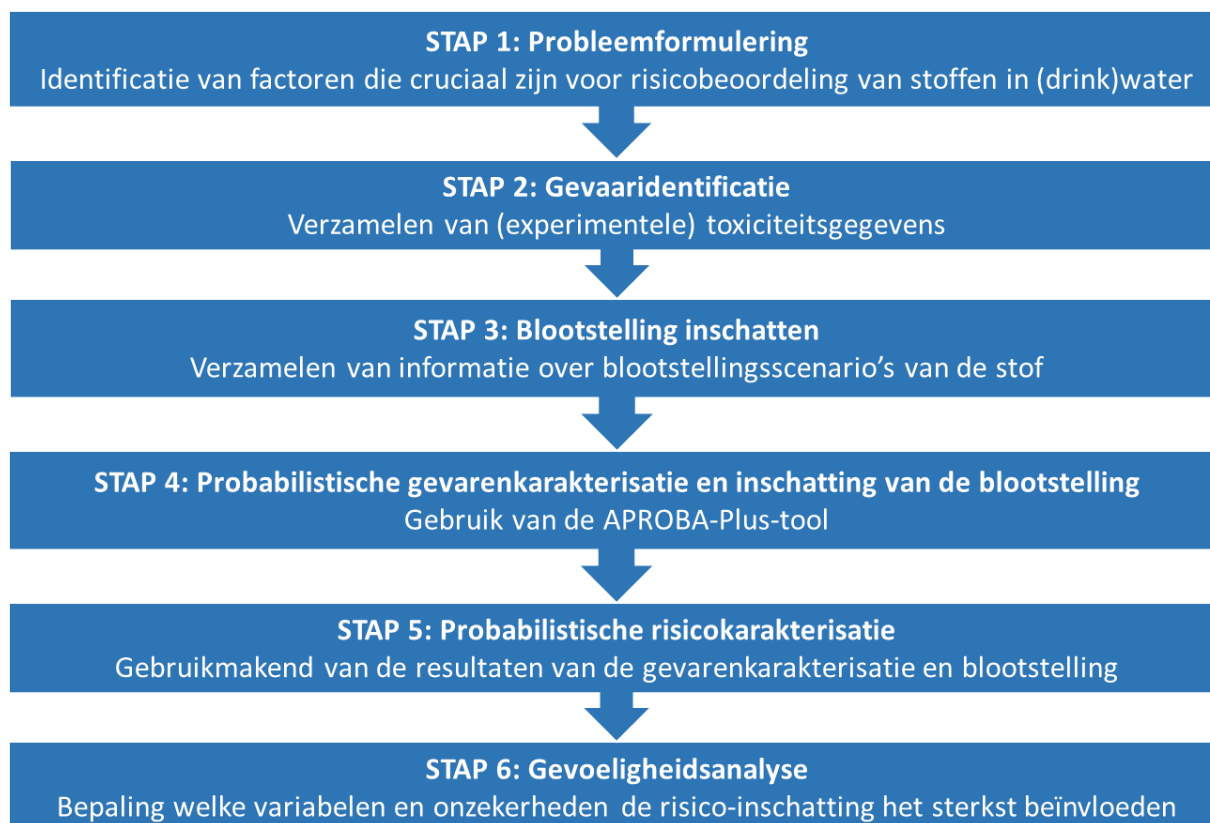
### Probabilistische risicobeoordeling

Om risicobeoordelingen nog nauwkeuriger te maken, kan ook beter rekening worden gehouden met onzekerheden. Bij het vertalen van toxiciteitsgegevens uit dierstudies naar de mens, worden zoals eerder genoemd onzekerheidsfactoren toegepast om onzekerheden en variatie te ondervangen. Vaak

worden er meerdere onzekerheidsfactoren toegepast en kan de berekende grenswaarde worden gezien als conservatief en 'aan de veilige kant'. Probabilistische risicobeoordeling is een algemene term voor risicobeoordelingen die gebruikmaken van modellen om de waarschijnlijkheid van verschillende risiconiveaus in een populatie weer te geven. Dit geeft informatie over de onzekerheden in gebruikte gegevens, modellen, aannames over blootstelling én toxiciteit, en uitkomsten. Een fundamenteel kenmerk van een probabilistische risicobeoordeling is dat het geen enkelvoudige grenswaarde oplevert, zoals een klassieke risicobeoordeling dat doet, maar een verdeling waarin een bepaalde blootstelling of effect zal optreden. Doordat er diverse onzekerheidsfactoren worden meegenomen, ontstaat er immers ook een verdeling aan grenswaarden. Daarbij moeten bewuste keuzes worden gemaakt over welk risico (niet) acceptabel is. In een probabilistische risicobeoordeling worden onzekerheidsfactoren gericht toegepast. Dit leidt tot een accuratere risicobeoordeling en betere ondersteuning voor besluitvorming.

KWR heeft een bestaande methodiek voor probabilistische risicobeoordeling toegepast op een fictieve casus waarin het verboden herbicide simazine wordt aangetroffen in een drinkwaterbron en met verschillende maten van efficiëntie verwijderd. De door KWR geïmplementeerde methodiek voor probabilistische risicobeoordeling is in lijn met de methodiek ontwikkeld door het RIVM [13], die gebaseerd is op de aanpak van het agentschap voor milieubescherming in de Verenigde Staten (US EPA) [14].

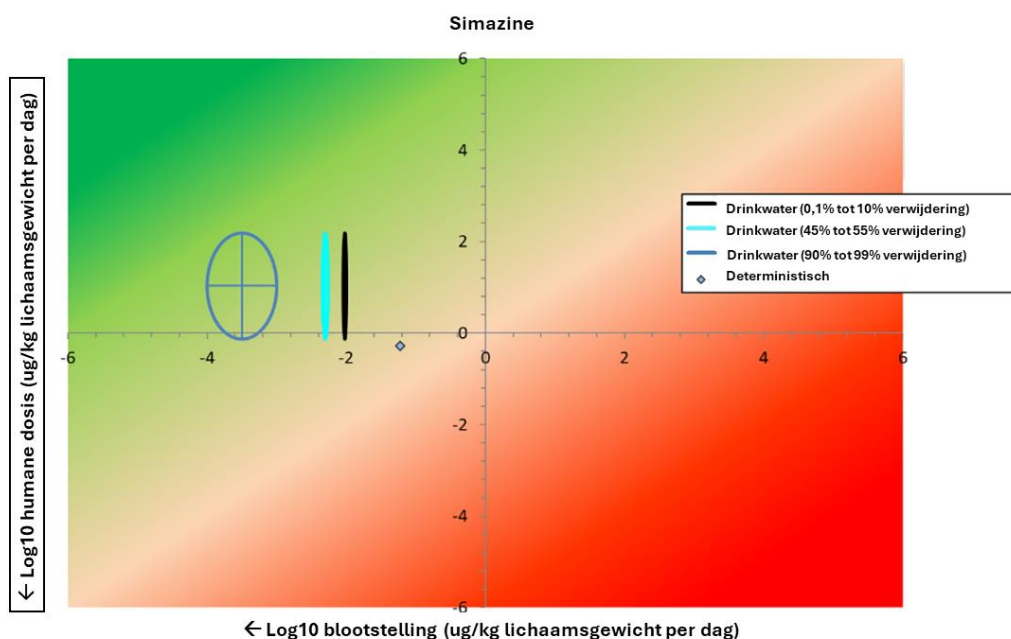
De aanpak (zie afbeelding 4) begint met formulering van het probleem, waarbij alle factoren die van belang zijn voor risicobeoordeling in een specifieke waterkwaliteitscontext in kaart worden gebracht (stap 1). Vervolgens worden gegevens van mogelijke gevaren en blootstellingsscenario's verzameld (stap 2 en 3), gevolgd door verschillende stappen van probabilistische risicobeoordeling (stap 4 en 5). Hierbij wordt de APROBA-Plus-tool [15] gebruikt, een door het RIVM ontwikkelde uitbreiding van de APROBA-tool, waarin onzekerheden in blootstelling meegenomen kunnen worden. Deze tool voor Approximate PROBabilistic Analysis (APROBA) is in 2017 door de Wereldgezondheidsorganisatie (World Health Organization, WHO) uitgebracht om probabilistische risicobeoordeling te vergemakkelijken voor inschatting van een mogelijk gevaar van een stof [16]. Ten slotte wordt in een gevoeligheidsanalyse bepaald welke variabelen en onzekerheden de risicoschatting het sterkst beïnvloeden, zodat deze desgewenst verbeterd kunnen worden (Stap 6).



Afbeelding 4. Stroomschema voor de ontwikkelde aanpak voor probabilistische risicobeoordeling van chemische stoffen in (drink)water

Simazine kan uitloggen uit de bodem naar oppervlakte- en grondwater en zo drinkwaterbronnen verontreinigen. Hoewel simazine sinds 2004 in de meeste Europese landen is verboden, is de stof nog steeds aanwezig in oppervlakte- en grondwater. Simazine is niet gemakkelijk te verwijderen door conventionele drinkwaterbehandeling, maar wel door actievekoolfiltratie en ozon. De stappen van de probabilistische risicobeoordeling zijn doorlopen voor simazine en bij de probabilistische risicokarakterisatie is gekozen voor drie fictieve scenario's waarbij 90 tot 99%, 45 tot 55% of 0,01 tot 10% van de simazine wordt verwijderd.

Afbeelding 5 toont de uitkomsten van de probabilistische risicobeoordeling voor simazine. De ellips ligt in de richting van het groene deel van de grafiek, wat binnen deze fictieve casus een grote kans aangeeft dat de gezondheidsrisico's van blootstelling aan simazine klein zijn, zelfs bij lage zuiveringsefficiëntie. Verder kan op basis van de vorm van de ellips worden geconcludeerd dat de onzekerheid in de richtwaarde voor de mens op basis van toxicologische data een grotere rol speelt dan de onzekerheid in blootstellingsniveaus. Als de ellips hoger is dan deze breed is (en dus in de breedte is afgeplat), is de onzekerheid in de afgeleide richtwaarde groter dan de onzekerheid in de blootstelling. Wanneer de ellips breder is dan deze hoog is, is de onzekerheid in de blootstelling hoger dan de onzekerheid van de afgeleide richtwaarde. Om een risico helemaal uit te kunnen sluiten moet de ellips zich volledig in de bovenste linkerhoek bevinden. Omdat in dit geval toxiciteitsgegevens van dieren een belangrijke bron van onzekerheid bleken te zijn, zouden aanvullende berekeningen of experimenten kunnen leiden tot een verschuiving van de hele ellips naar het bovenste groene gebied. Details van de berekeningen van de getoonde resultaten zijn te vinden in [12].



Afbeelding 5. Probabilistische risicobeoordeling van simazine, waarbij de blootstelling van mensen (in  $\mu\text{g}/\text{kg}$  lichaamsgewicht per dag; X-as) wordt vergeleken met de toxiciteit (in  $\mu\text{g}/\text{kg}$  lichaamsgewicht per dag; Y-as). Er wordt rekening gehouden met drie mogelijke zuiveringsscenario's: conventionele drinkwaterbehandeling verwijdert 90-99% van alle simazine (linker ellips), 45-55% van alle simazine wordt verwijderd (midden) en slechts 0,01-10% (rechts) van alle simazine wordt verwijderd. De ruit geeft het resultaat aan van een deterministische aanpak (uitgaande van een vaste waarde voor de blootstelling waarbij geen rekening wordt gehouden met onzekerheden)

## Conclusie

Wanneer uit een eerste, snelle risicobeoordeling blijkt dat er voor waterrelevante stoffen mogelijk een gezondheidsrisico kan optreden, zijn er nu methodieken voorhanden om de blootstelling aan een stof en het mogelijke gezondheidsrisico beter en preciezer in te schatten.

Het uitgangspunt blijft echter steeds dat eerst wordt gekeken naar door autoriteiten afgeleide grenswaarden en/of beschikbare toxiciteitsgegevens en dat het altijd belangrijk is om blootstelling aan stoffen zo laag mogelijk te houden (voorzorgprincipe).

De toepassing van de ontwikkelde methodieken moet dus vooral worden gezocht in het *case-by-case* beoordelen van specifieke situaties en waterkwaliteitsvraagstukken. Dit is met name van toepassing op stoffen waaraan de blootstelling niet levenslang is en op stoffen waarvoor veel onzekerheid is in toxiciteitsdata of in de geschatte blootstelling.

## Dankwoord

Dit onderzoek is gefinancierd uit het gezamenlijke Bedrijfstakonderzoek (BTO) van de Nederlandse waterbedrijven, het Vlaamse waterbedrijf De Watergroep en de Vereniging van Drinkwaterbedrijven in Nederland (Vewin).

Met bijdragen van Mirjam Blokker, Amitosh Dash (KWR), Milou Dingemans (KWR, Universiteit Utrecht), Bas Bokkers, Peter Bos, Wouter ter Burg, Willie Peijnenburg (RIVM) en Anke Huss (Universiteit Utrecht).

## Referenties

1. *Drinkwaterbesluit*. <https://wetten.overheid.nl/BWBR0030111/2024-01-01>, geraadpleegd op 27 maart 2024
2. Baken, K., Kolkman, A., Diepenbeek, P. van, Ketelaars, H., Wezel, A. van (2016). 'Signalering van 'overige antropogene stoffen', en dan? De pyrazool-casus'. *H2O-online*, 11 september 2016.
3. Slaats, N., Blokker, M., Versteegh, A. (2014). 'Lood, koper en nikkel in het Nederlandse drinkwater aan de tap'. *H2O-online*, 28 oktober 2014.
4. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (2024). *Risico's van stoffen*. <https://www.rivm.nl/risicos-van-stoffen>, geraadpleegd op 27 maart 2024.
5. Felter, S.P., Conolly, R.B., Bercu, J.P. et al. (2011). 'A proposed framework for assessing risk from less-than-lifetime exposures to carcinogens'. *Critical Reviews in Toxicology*. 41, 507–544.
6. Public Health England (2019). *COC set of principles for consideration of risk due to less than lifetime exposure*. [https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5e5d3c04d3bf7f06fdd6f8bd/G09\\_Less\\_than\\_lifetime\\_exposure\\_Final.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5e5d3c04d3bf7f06fdd6f8bd/G09_Less_than_lifetime_exposure_Final.pdf), geraadpleegd op 27 maart 2024
7. Geraets, L., Nijkamp, M.M., Burg, W. ter (2016). 'Critical elements for human health risk assessment of less than lifetime exposures'. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 81, 362-371.
8. Baken, K. (2018). BTO report 2018.030. *Tools for human health risk assessment of emerging chemicals*. KWR Water Research Institute, Nieuwegein.
9. Kroes, R., Kleiner, J., Renwick, A. (2005). 'The threshold of toxicological concern concept in risk assessment'. *Toxicological Sciences*. 86(2), 226-30.
10. Munro, I.C., Renwick, A.G., Danielewska-Nikiel, B. (2008). 'The Threshold of Toxicological Concern (TTC) in risk assessment'. *Toxicology Letters*. 180(2), 151-6.
11. Dash, A., Steen, J. E. van, Blokker, E. J. M. (2022). 'Robustness of profile sampling in detecting dissolved lead in household drinking water'. *WDSA CCWI*, Valencia, Spain.
12. Majid, S. et al. (2024). BTO report 2024.025. *Three new methods for refining risk characterization of chemicals in water: Assessment of less-than-lifetime risk, probabilistic risk, and human exposure*. KWR Water Research Institute, Nieuwegein.
13. US EPA (2014). *Risk Assessment Forum White Paper: Probabilistic Risk Assessment Methods and Case Studies*. <https://www.epa.gov/scientific-leadership/risk-assessment-forum-white-paper-probabilistic-risk-assessment-methods-and>, geraadpleegd op 27 maart 2024.
14. Bokkers, B.G.H., Mengelers, M.J., Bakker, M.I., Chiu, W.A., Slob, W. (2017). 'APROBA-Plus: A probabilistic tool to evaluate and express uncertainty in hazard characterization and exposure assessment of substances'. *Food Chem Toxicol*. 110:408-417
15. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (2024). *APROBA-Plus*. <https://www.rivm.nl/en/aproba-plus>, geraadpleegd op 27 maart 2024.
16. WHO/IPCS (2017). *Guidance Document on Evaluating and Expressing Uncertainty in Hazard Characterisation* (IPCS harmonization project document ; no. 11). ISBN 978-92-4-151354-8 <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259858>, geraadpleegd op 27 maart 2024