



scaht

Swiss Centre for Applied Human Toxicology
Schweizerisches Zentrum für Angewandte Humantoxikologie
Centre Suisse de Toxicologie Humaine Appliquée
Centro Svizzero di Tossicologia Umana Applicata

Gesundheitliche Risikobewertung von Kontaminanten im Trinkwasser

Aprona – Seminar Cocktaileffekte
19 mars 2019
Strassburg

Lothar Aicher
SCAHT, Universität Basel, Missionsstrasse 64, 4056 Basel
lothar.aicher@unibas.ch



Chemikalien beeinflussen die Wasserqualität

Ist unser Trinkwasser noch sicher, obwohl es mit Chemikalien belastet ist?



Wir produzieren grosse Mengen verschiedenster Chemikalien die in die Umwelt eingetragen werden

<u>Tonnage Band</u>	<u># Substances</u>
100 000 000 - 1 000 000 000 tonnes per annum	5
10 000 000 - 100 000 000 tonnes per annum	45
1 000 000 - 10 000 000 tonnes per annum	161
100 000 - 1 000 000 tonnes per annum	327
10 000 - 100 000 tonnes per annum	617
1 000 - 10 000 tonnes per annum	1 062
100 - 1 000 tonnes per annum	1 235
10 - 100 tonnes per annum	370
1 - 10 tonnes per annum	309
Intermediate Use Only	2 467
TOTAL	6 598

Geschätztes jährliches EU-Produktionsvolumen der 6598 Chemikalien: 1-11 Milliarden Tonnen

Gesamtanzahl der Chemikalien: ~ 100'000 (EINECS*) - 73 Millionen (CAS)**

ECHA <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/registration-statistics/registered-substances-tonnage-band>

*European INventory of Existing Commercial chemical Substances (EINECS), <http://esis.jrc.ec.europa.eu/index.php?PGM=ein>

**Chemical Abstracts Service (CAS) -Register: <http://www.cas.org/content/at-a-glance>

Nicht von allen Chemikalien existieren lückenlose Daten

für eine umfassende Risikobewertung

Registrierte Stoffe

Die Daten stammen aus den Registrierungsdossiers, die der ECHA bis zu dem Datum übermittelt wurden, das als letzte Aktualisierung angegeben ist. Der Gesamtmengenbereich wird auf der Grundlage sämtlicher Dossiers bestimmt, mit zwei Ausnahmen: Mengen, bei denen Vertraulichkeit beantragt wurde und Mengen, die als Zwischenprodukt zur Herstellung eines anderen chemischen Stoffes verwendet werden. Der veröffentlichte Gesamtmengenbereich entspricht nicht notwendigerweise dem/den registrierten Mengenbereich(en).

Bitte beachten Sie, dass einige der Informationen über registrierte Stoffe Dritten gehören können. Die Verwendung solcher Informationen erfordert daher gegebenenfalls das vorherige Einverständnis der Eigentümer dieser Informationen. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte dem *Rechtlichen Hinweis*.

Informationen über chemische Eigenschaften von registrierten Stoffen sind direkt über das *eChemPortal* zugänglich.

[Suche nach Daten über chemische Eigenschaften](#)

Please note, that due to development work, which takes place between October and December 2018, ECHA will not publish any new data from REACH registrations. **We will resume the regular updates of our registered substances database in January 2019**, and publish the non-confidential data retrospectively from dossiers which were submitted or updated between October and December 2018.

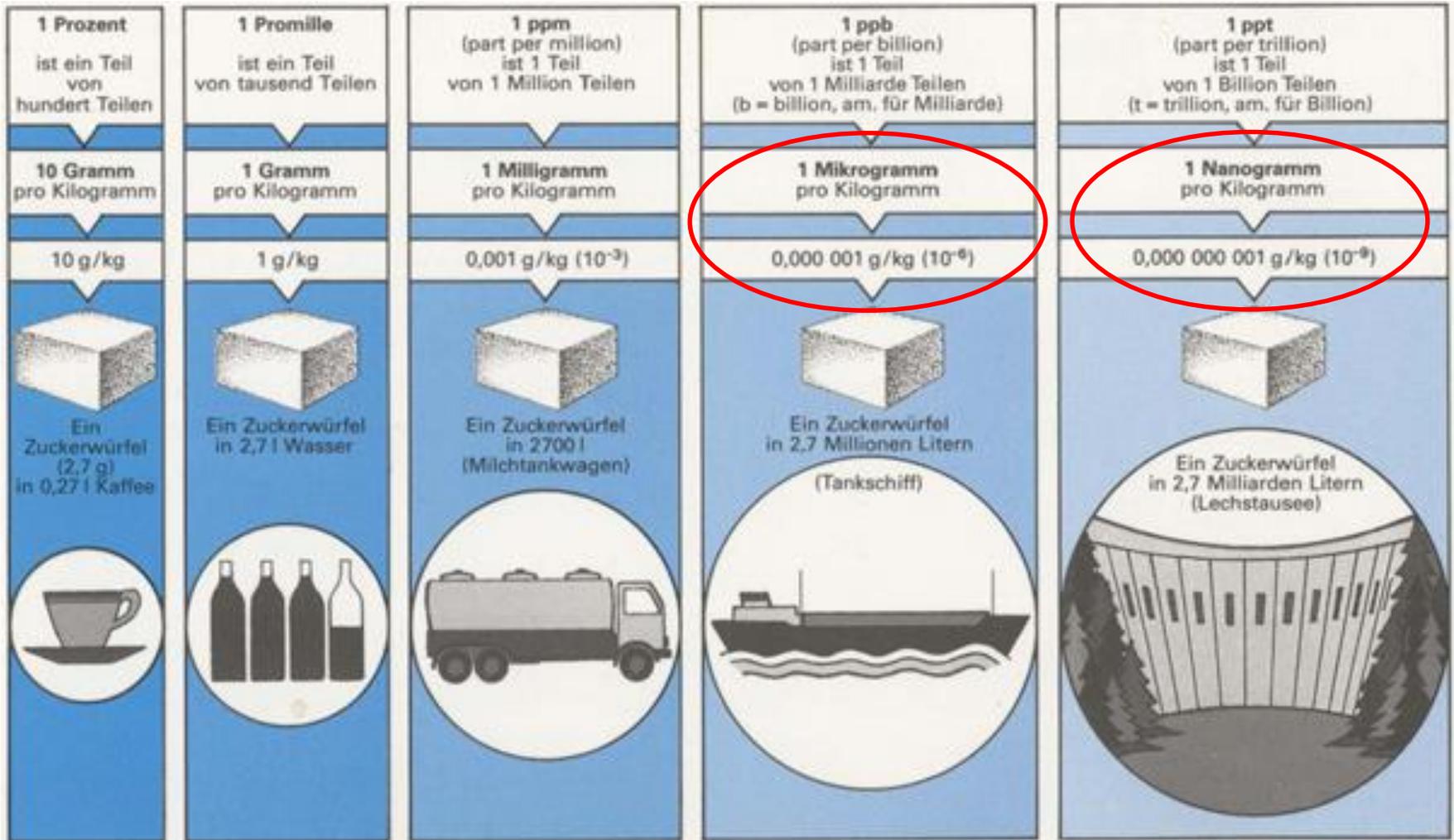


We apologise for any inconvenience caused.

Last updated 17 Dezember 2018. Database contains 21403 unique substances and contains information from 89738 dossiers.

<https://echa.europa.eu/de/information-on-chemicals/registered-substances>

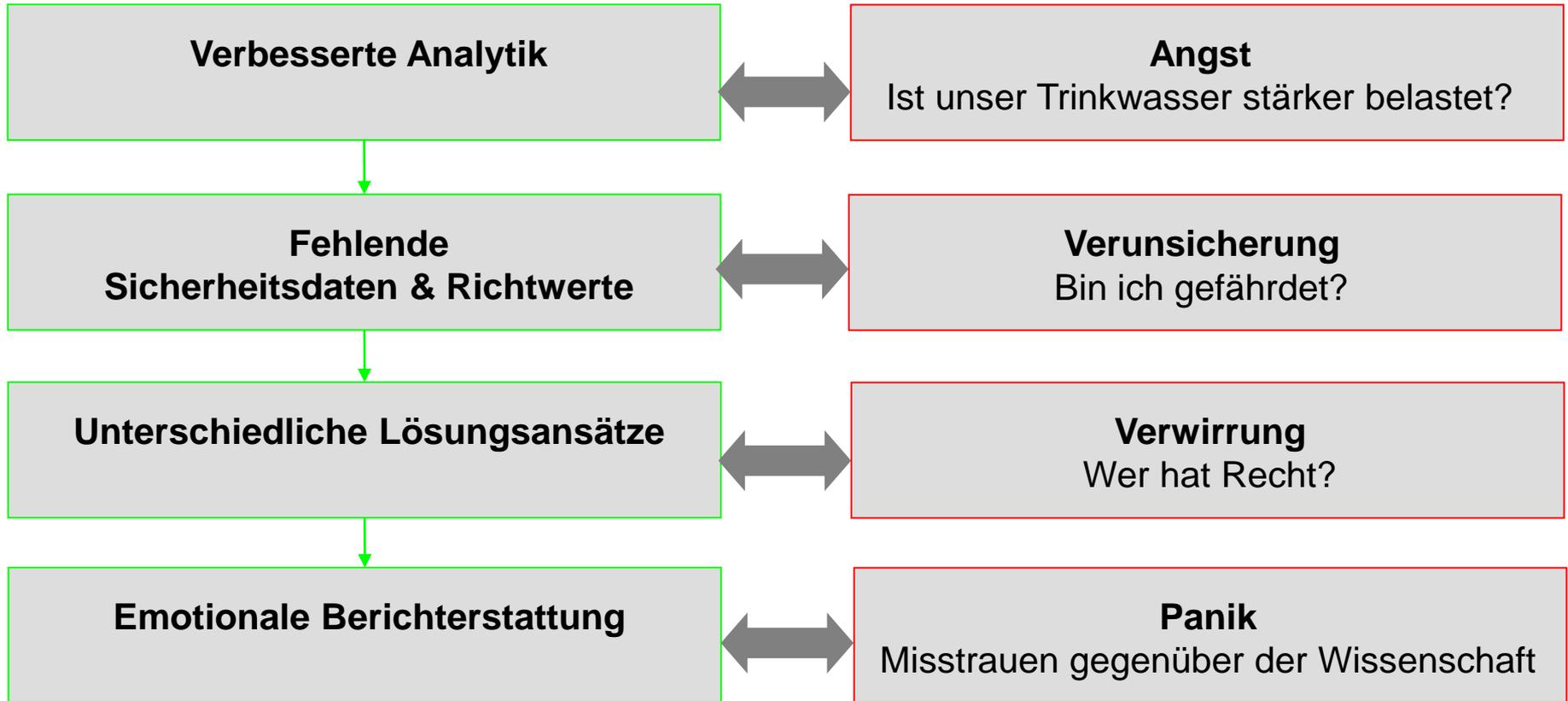
Viele Chemikalien liegen als Mikroverunreinigungen vor im Konzentrationsbereich von millionstel bis milliardstel Gramm pro Liter



Sacher, TZW Karlsruhe

Risikowahrnehmung von Umweltchemikalien

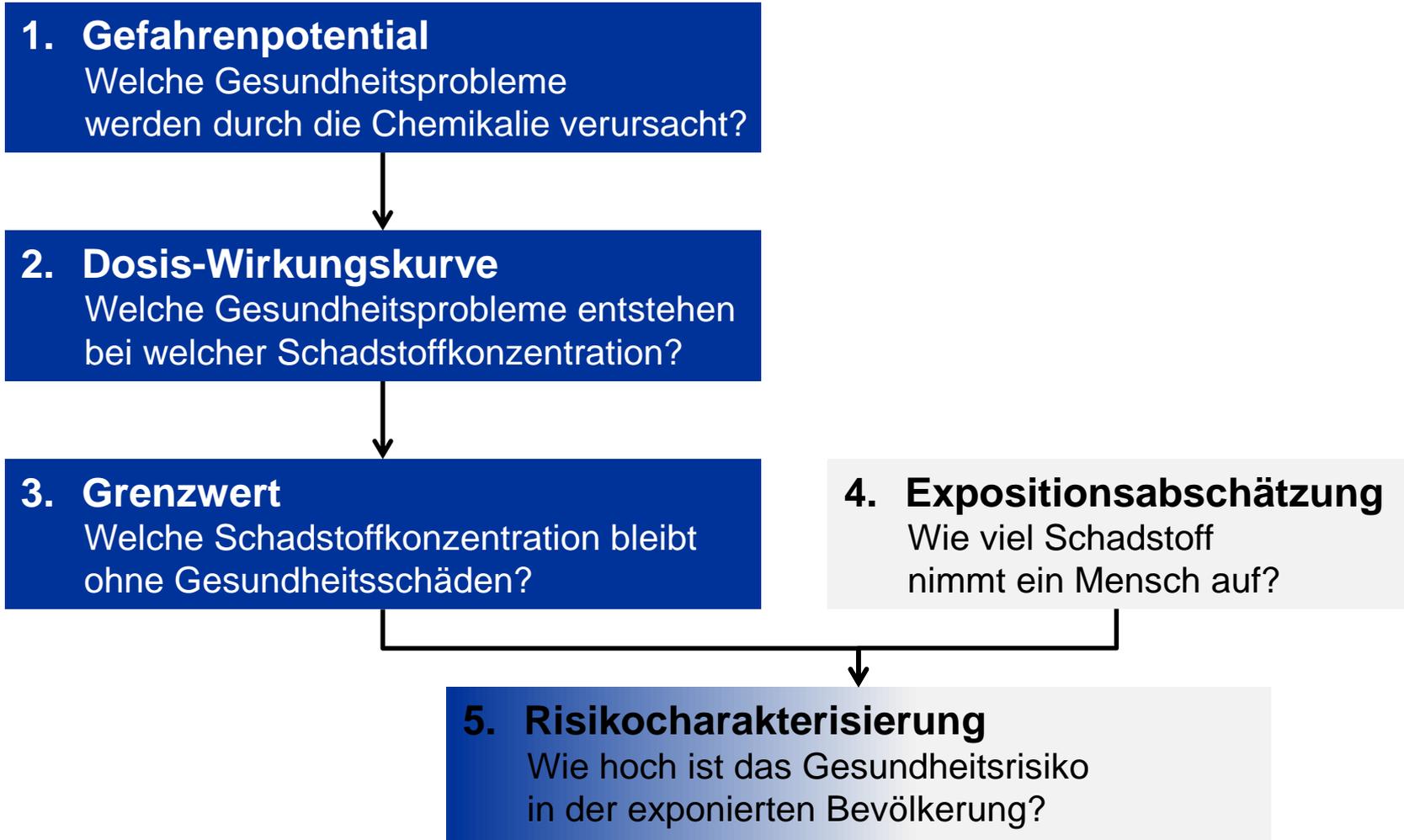
Ursache und Wirkung



Erschwert Risikobeurteilung, Risikomanagement & Risikokommunikation

Humantoxikologische Risikobeurteilung ist ein Mehrstufenprozess

Welches Gesundheitsrisiko besteht und wie gross ist es?



Paradigma der Risikobeurteilung

Das Gesundheitsrisiko besteht aus zwei Komponenten

Gefahrenpotential	x	Exposition	=	Risiko
Giftigkeit		Aufnahmemenge		

stoff-
spezifisch



situations-
spezifisch



stoff- und
situations-
spezifisch



Das Gesundheitsrisiko besteht aus zwei Komponenten

Fall 1: «Chemikalie» sehr giftig, aber Exposition sehr klein

Gefahrenpotential x **Exposition** = **Risiko**



Kernkraftwerk Leibstadt

Kein Gesundheitsrisiko solange keine Radioaktivität austritt

Das Gesundheitsrisiko besteht aus zwei Komponenten

Fall 2: Chemikalie weniger giftig, aber Exposition hoch

Gefahrenpotential **x** **Exposition** **=** **Risiko**



Gesundheitsrisiko bei übermäßigem Alkoholmissbrauch

Das Gesundheitsrisiko besteht aus zwei Komponenten

Fall 2: Chemikalie weniger giftig, aber Exposition hoch

Gefahrenpotential **x** **Exposition** **=** **Risiko**



Gesunde Leber



Leberzirrhose

Gesundheitsrisiko bei übermäßigem Alkoholmissbrauch

Paradigma der Risikobeurteilung

Das Gesundheitsrisiko besteht aus zwei Komponenten

$$\begin{array}{l} \text{Gefahrenpotential} \quad \times \quad \text{Exposition} \quad = \quad \text{Risiko} \\ \text{Giftigkeit} \quad \quad \quad \text{Aufnahmemenge} \end{array}$$

$$\begin{array}{l} \text{Möglichkeit} \quad \neq \quad \text{Wahrscheinlichkeit} \\ \text{eines Gesundheitsrisikos} \quad \quad \quad \text{eines Gesundheitsrisikos} \end{array}$$

Gefahrenbasierte / qualitative Klassifizierung von Chemikalien

Es werden keine Angaben zur Wahrscheinlichkeit des Risikos gemacht

WHO-Behörde stuft rotes Fleisch und Wurst als krebserregend ein

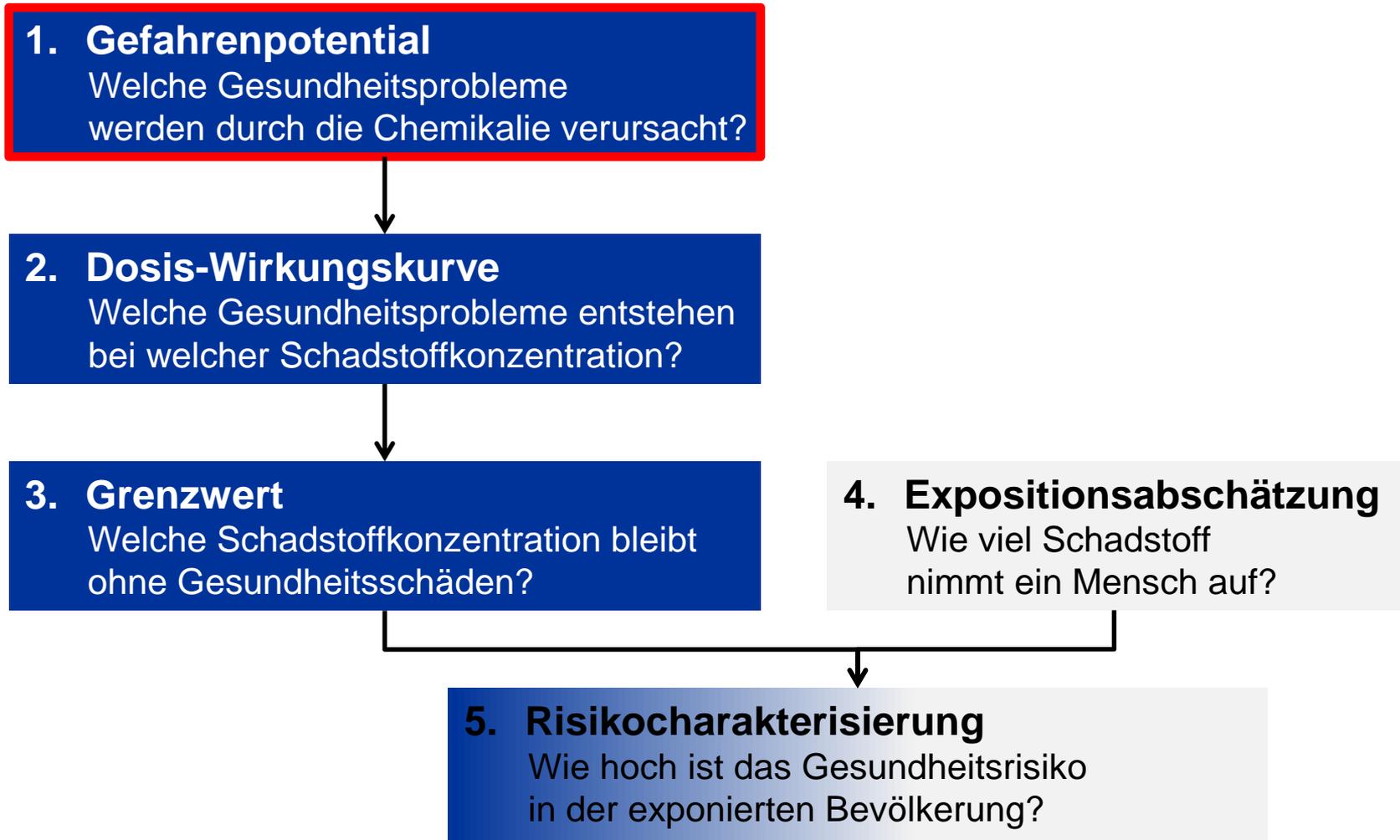
Montag, 26. Oktober 2015



Lyon – Die Internationale Agentur für Krebsforschung ([IARC](#)), eine Einrichtung der Weltgesundheitsorganisation ([WHO](#)), stuft den Verzehr von rotem Fleisch in einer neuen Monographie als „wahrscheinlich karzinogen für den Menschen“ (Gruppe 2A) ein. Fleischwaren werden sogar als definitives Gruppe 1-Karzinogen (qualitativ, aber nicht quantitativ) in die gleiche Kategorie wie Tabakrauchen eingestuft.

Humantoxikologische Risikobeurteilung ist ein Mehrstufenprozess

Welches Gesundheitsrisiko besteht und wie gross ist es?



Gefahrenpotential aus standardisierten toxikologische Studien

Simulation einmaliger Unfälle und länger anhaltender Expositionen

1x

Akute Toxizität

**Tage
Wochen
Monate**

Sub-Chronische Tox



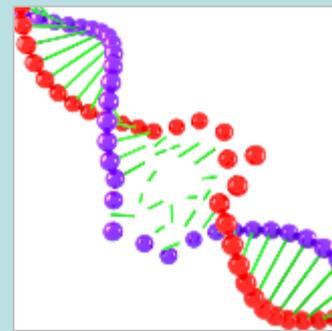
Lebenslänglich

Chronische Tox



Mehrgenerationen

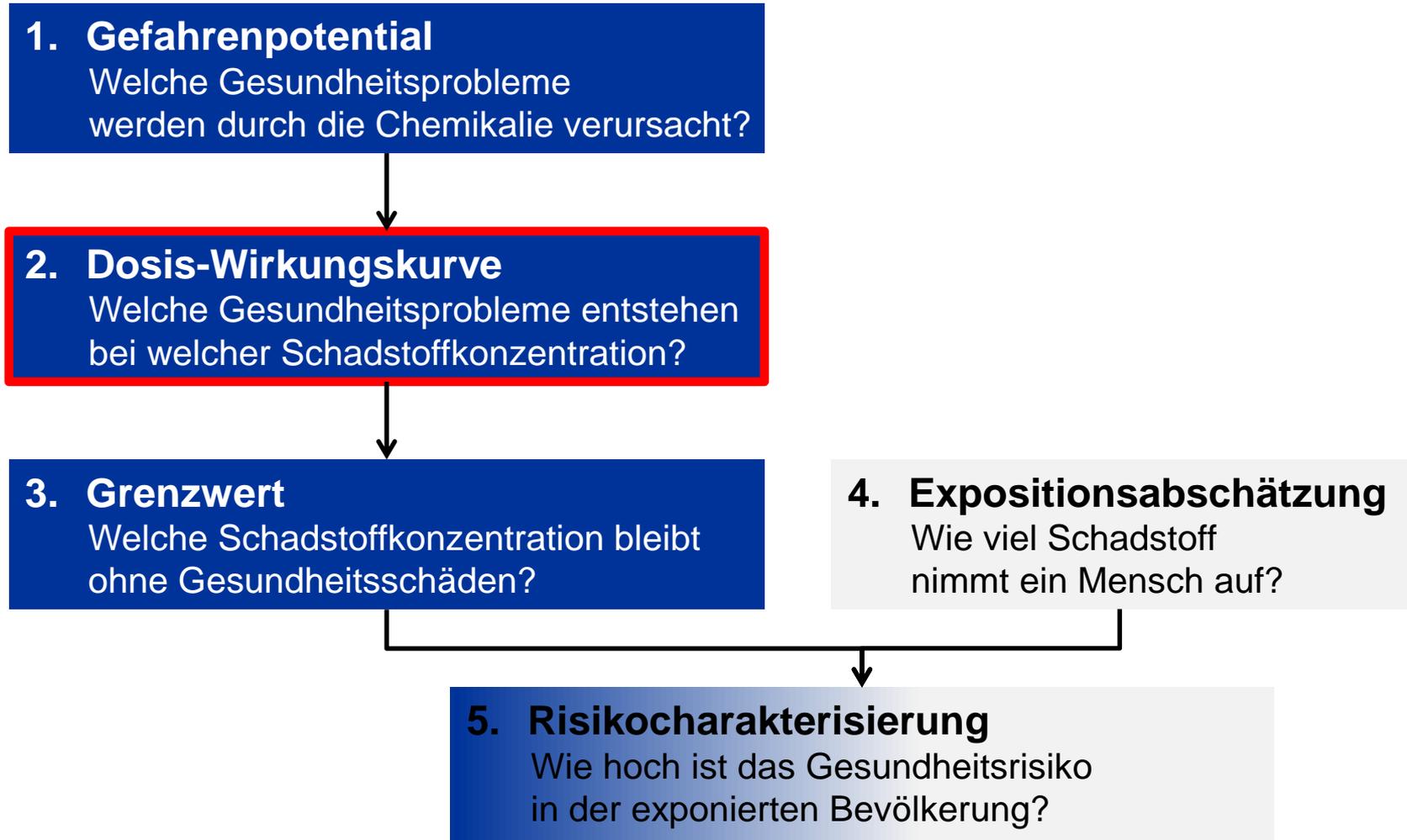
Reproduktions-Tox



Genotoxin, Mutagen

Humantoxikologische Risikobeurteilung ist ein Mehrstufenprozess

Welches Gesundheitsrisiko besteht und wie gross ist es?



Dosis-Wirkungskurve

Gruppen von Tieren werden mit unterschiedlichen Dosen behandelt



Kontrolle

Unbehandelt

Nicht
behandlungs-
bedingte Effekte



Gruppe 1

Niedrige Dosis

Max. Sicherheit!
„Grenzwert“



Gruppe 2

Mittlere Dosis

Dosis-Trend?
Relevanzkriterium



Gruppe 3

Hohe Dosis

Max. Gewissheit!
“Proof of hazard”

Mehr Schäden mit steigender Dosis?

Dosis-Wirkungskurve

Ein Wort – zwei Bedeutungen

**Schwere
des Effektes**

Steigt der Schweregrad des Schadens mit steigender Dosis?

- Bin ich nur angeschlagen oder ernsthaft krank?
- Klassifizierung der Schäden im Tierversuch nach Schweregrad

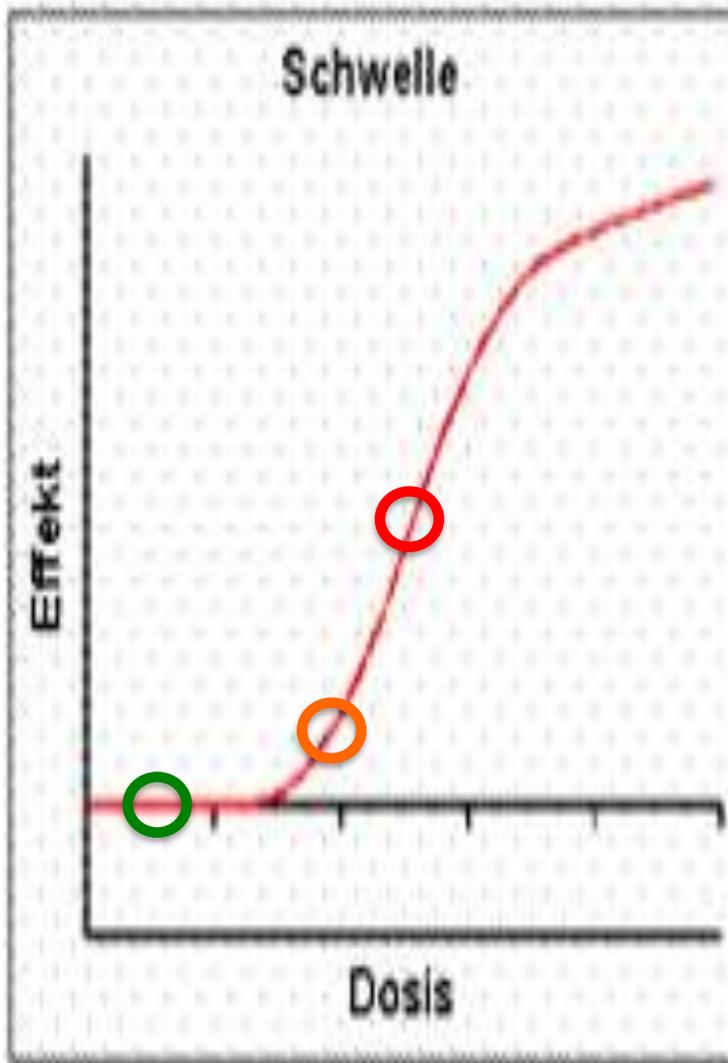
**Häufigkeit
des Effektes**

Steigt die Häufigkeit der Erkrankung mit der Dosis?

- Erkranken mehr Personen? (Inzidenz)
- Anzahl der Tiere mit dem gleichen Schweregrad des Schadens

Dosis-Wirkungskurve

Meist existiert ein Schwellenwert ohne Gesundheitsschäden (NOAEL)



LOAEL Lowest Observed Adverse Effect Level

Es treten **Gesundheitsschäden** auf.

→ Die niedrigste Dosis bei der Gesundheitsschäden auftreten.

NOAEL No Observed Adverse Effect Level

Es treten **Effekte** auf, die aber **nicht gesundheitsschädlich** sind.

→ Die höchste Dosis, die verabreicht werden kann, ohne dass Gesundheitsschäden auftreten.

NOEL No Observed Effect Level

Es treten **keine Effekte** auf.

→ Die höchste Dosis, die verabreicht werden kann, ohne dass Effekte beobachtet werden können.

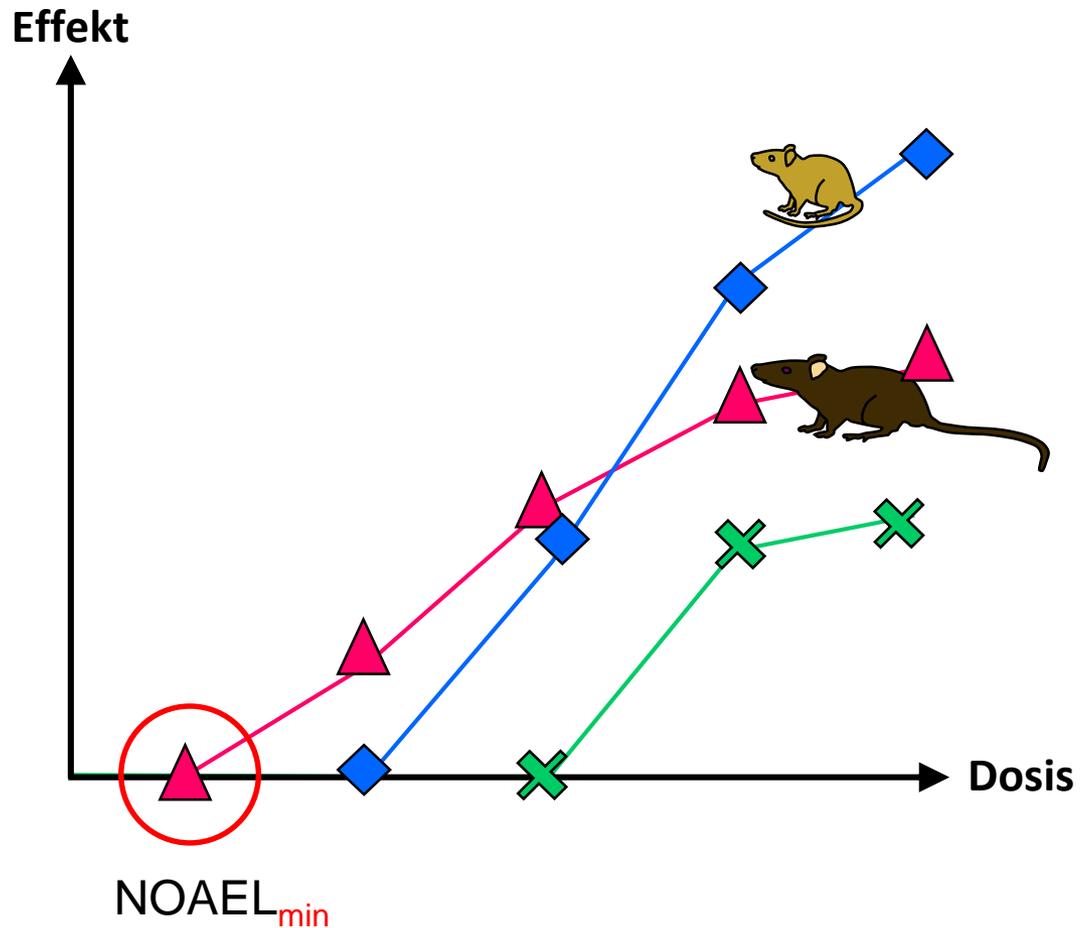
Für jede Studie gibt es einen NOAEL

Entscheidend für die Risikobewertung ist der niedrigste NOAEL_{min}

Welches ist die empfindlichste Tierart?

Welches ist die sichere Dosis in dieser Tierart?

NOAEL_{min} für Extrapolation Tier-Mensch



Humantoxikologische Risikobeurteilung ist ein Mehrstufenprozess

Welches Gesundheitsrisiko besteht und wie gross ist es?



Grenzwert auf der Basis von Sicherheitsfaktoren (SF)

Standardsicherheitsfaktor: $10 * 10 = 100$

$$\text{Zulässiger Grenzwert} = \frac{\text{Dosis ohne Schäden im Tier (NOAEL}_{\text{min}})}{\text{SF}_1 * \text{SF}_2 * \text{SF}_3}$$



Empfindlichkeitsunterschiede
zwischen Mensch und Tier

↓

SF₁ = 10



Empfindlichkeitsunterschiede
innerhalb einer Spezies

↓

SF₂ = 10

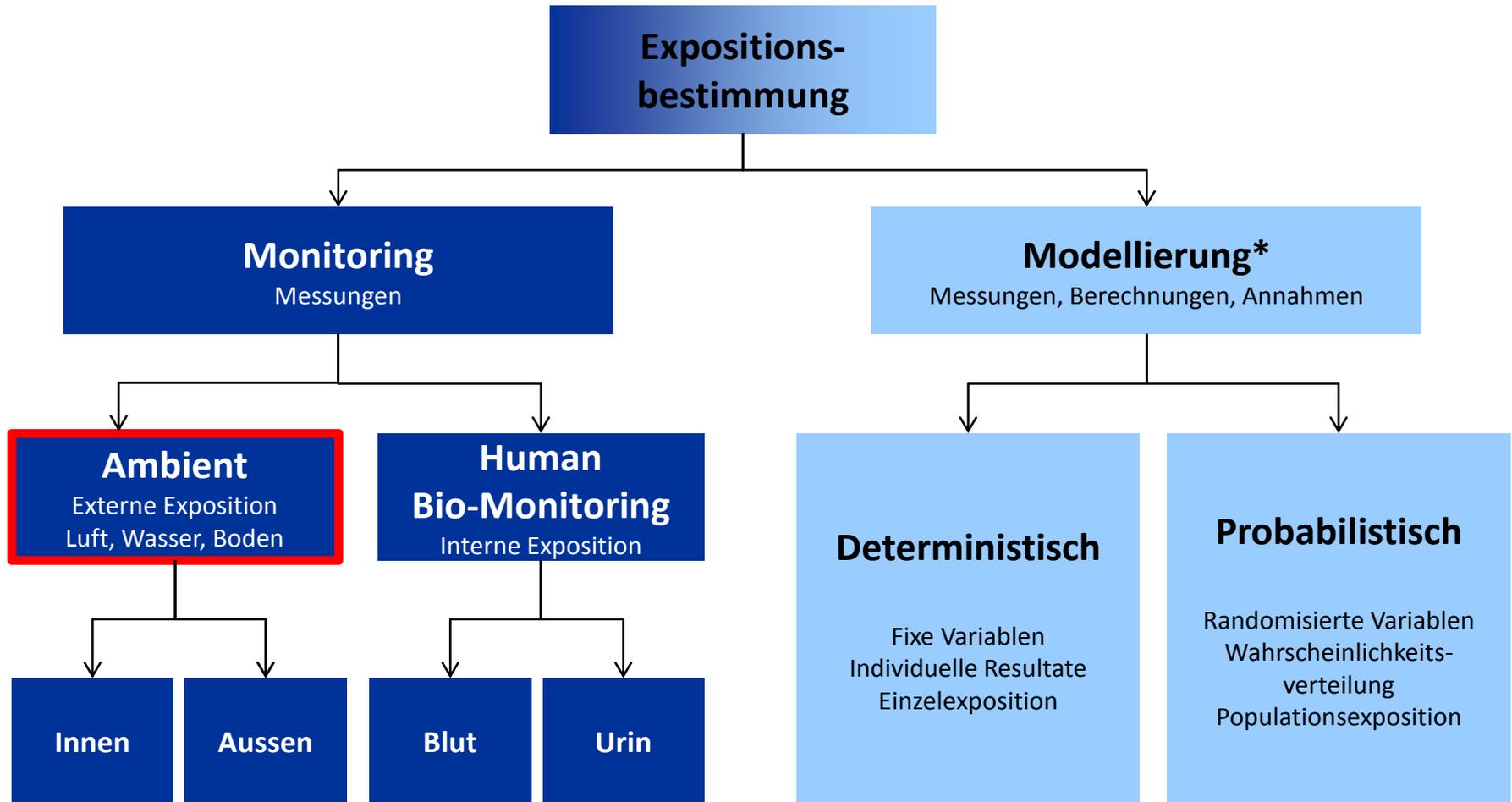
Humantoxikologische Risikobeurteilung ist ein Mehrstufenprozess

Welches Gesundheitsrisiko besteht und wie gross ist es?



Es gibt verschieden Methoden zur Expositionsbestimmung

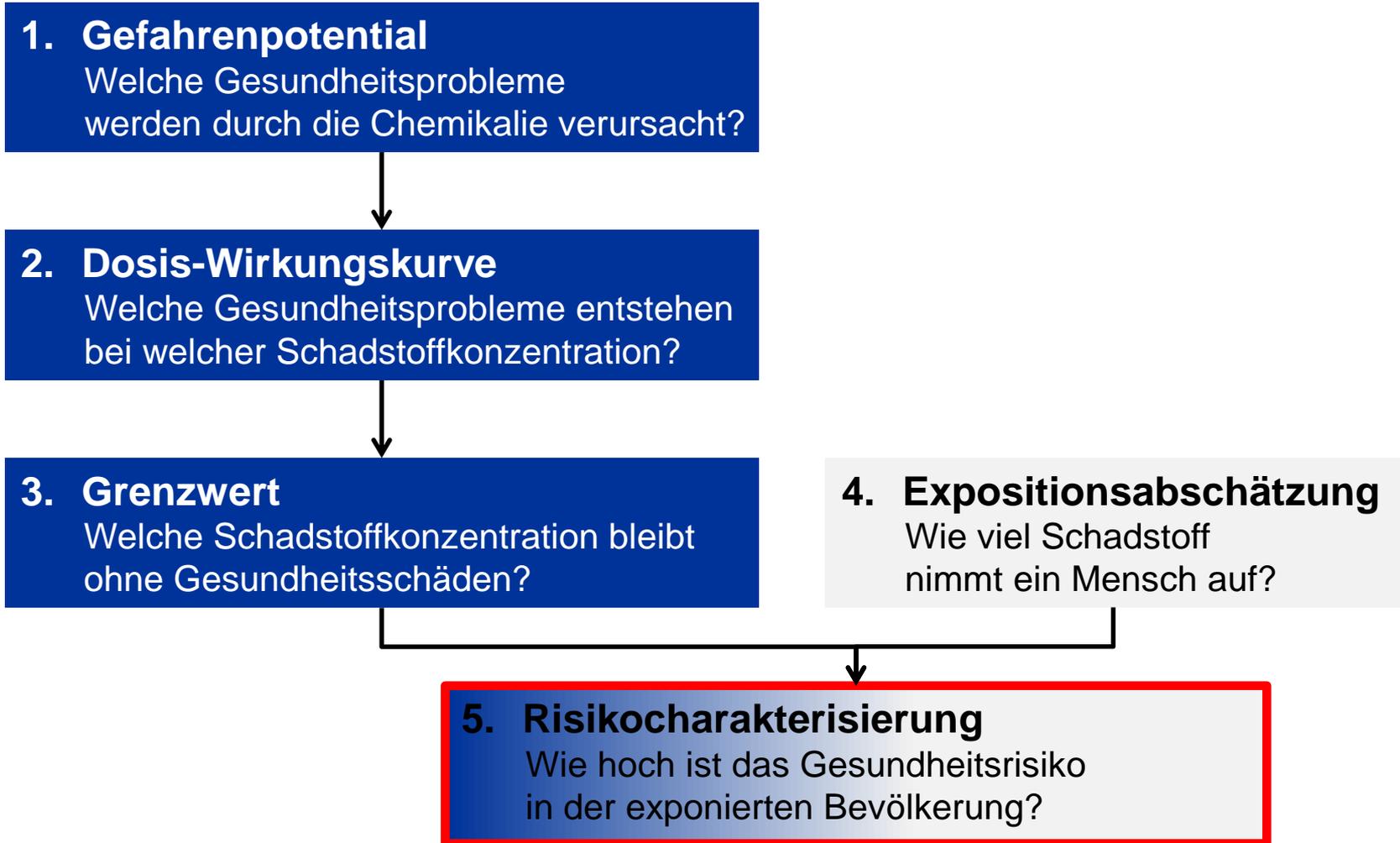
Berücksichtigung der oralen Exposition durch belastete Lebensmittel



*Vorteile gegenüber dem Monitoring: Scheller & billiger, auf grosse Populationen anwendbar, Vergangenheit und Zukunft und Alternativszenarien können modelliert werden.

Humantoxikologische Risikobeurteilung ist ein Mehrstufenprozess

Welches Gesundheitsrisiko besteht und wie gross ist es?



Risikocharakterisierung

Vergleich des zulässigen Grenzwertes mit der geschätzten Exposition



Exposition < Grenzwert
Risiko unwahrscheinlich



Exposition > Grenzwert
Risiko möglich
dosisabhängig

Risikocharakterisierung

Herausforderungen

**Keine
Toxizitätsdaten**

Was tun, wenn die zu beurteilende Substanz nicht umfassend toxikologisch untersucht ist?

**Unbekannte
Stoffe**

Was tun, wenn ich nicht genau weiss, welche Verunreinigungen im Trinkwasser vorkommen?

**Mischungs-
toxizität**

Wie relevant ist die Einzelstoffbewertung für die Risikobeurteilung von Mischungen?

Herausforderung: Unbekannte Toxizität

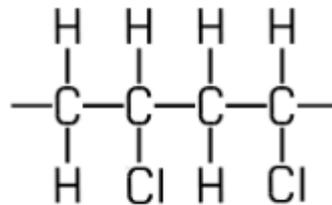
Die Toxizität vieler Industriechemikalien ist nicht lückenlos untersucht

$$\text{Gefahrenpotential} \times \text{Exposition} = \text{Risiko}$$

"Altstoffe"



Nebenprodukte



Polyvinylchlorid

Metaboliten

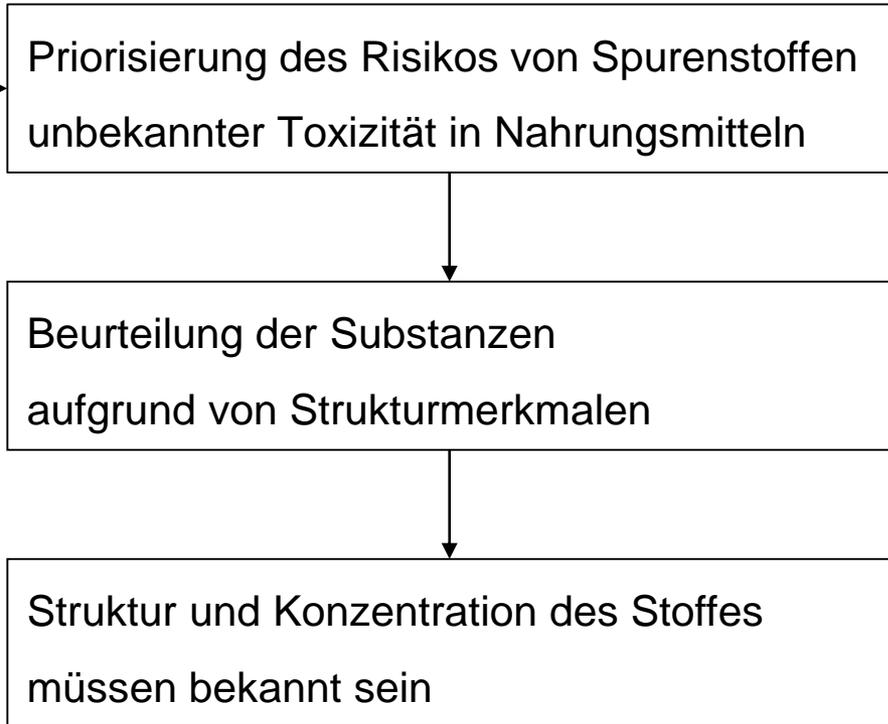
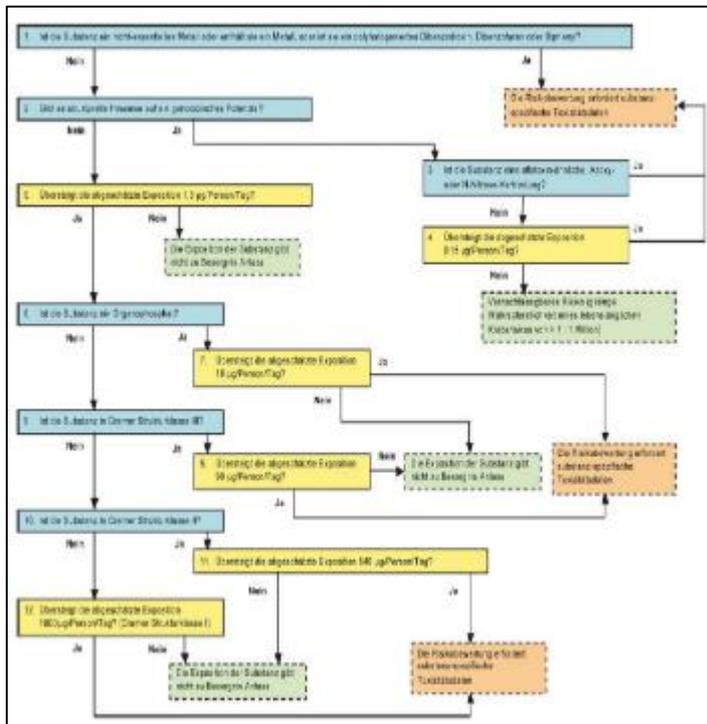


Natürliche Gifte



TTC-Konzept - Threshold of Toxicological Concern

Annahme: Substanzen mit ähnlicher Struktur zeigen ähnliche Toxizität



Beat Brüsweiler, Das TTC-Konzept, Beurteilungsmethode von Kontaminanten unbekannter Toxizität im Trinkwasser, WASSER | EAUX, gwa 4/2010

TTC-Konzept - Threshold of Toxicological Concern

Abgestufte Grenzwerte für Stoffe unterschiedlicher Toxizität

Substanzkategorie ^a	TTC µg/Person/Tag
Genotoxische Substanzen ^c	0.15
Nichtgenotoxische Substanzen ^d	1.5
Organophosphate	18
Cramer Strukturklasse III (hohe Toxizität)	90
Cramer Strukturklasse II (mittlere Toxizität)	540
Cramer Strukturklasse I (geringe Toxizität)	1800

^a Ausgeschlossen sind nichtessenzielle Metalle und metallenthaltende Verbindungen, Dioxine und dioxinähnliche Verbindungen, Steroide und Proteine

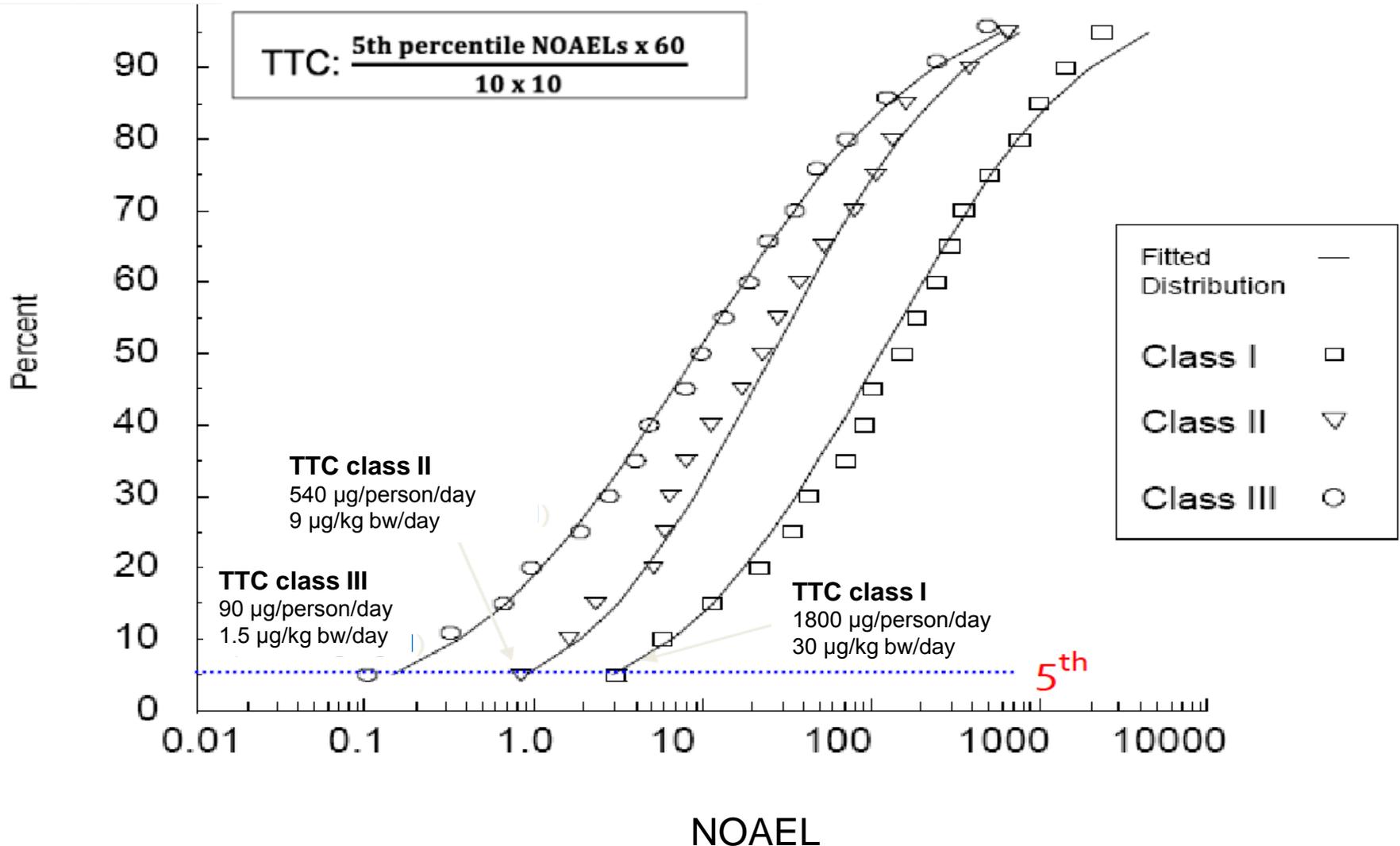
^c Ausgeschlossen sind aflatoxinähnliche Verbindungen, Azoxy-Verbindungen und N-Nitroso-Verbindungen

^d Ohne Zuordnung in eine spezifische Substanzkategorie (d.h. z.B. Cramer Strukturklasse)

^e EU-Wert für die Beurteilung von nichtrelevanten Pflanzenschutzmittel-Metaboliten im Grundwasser

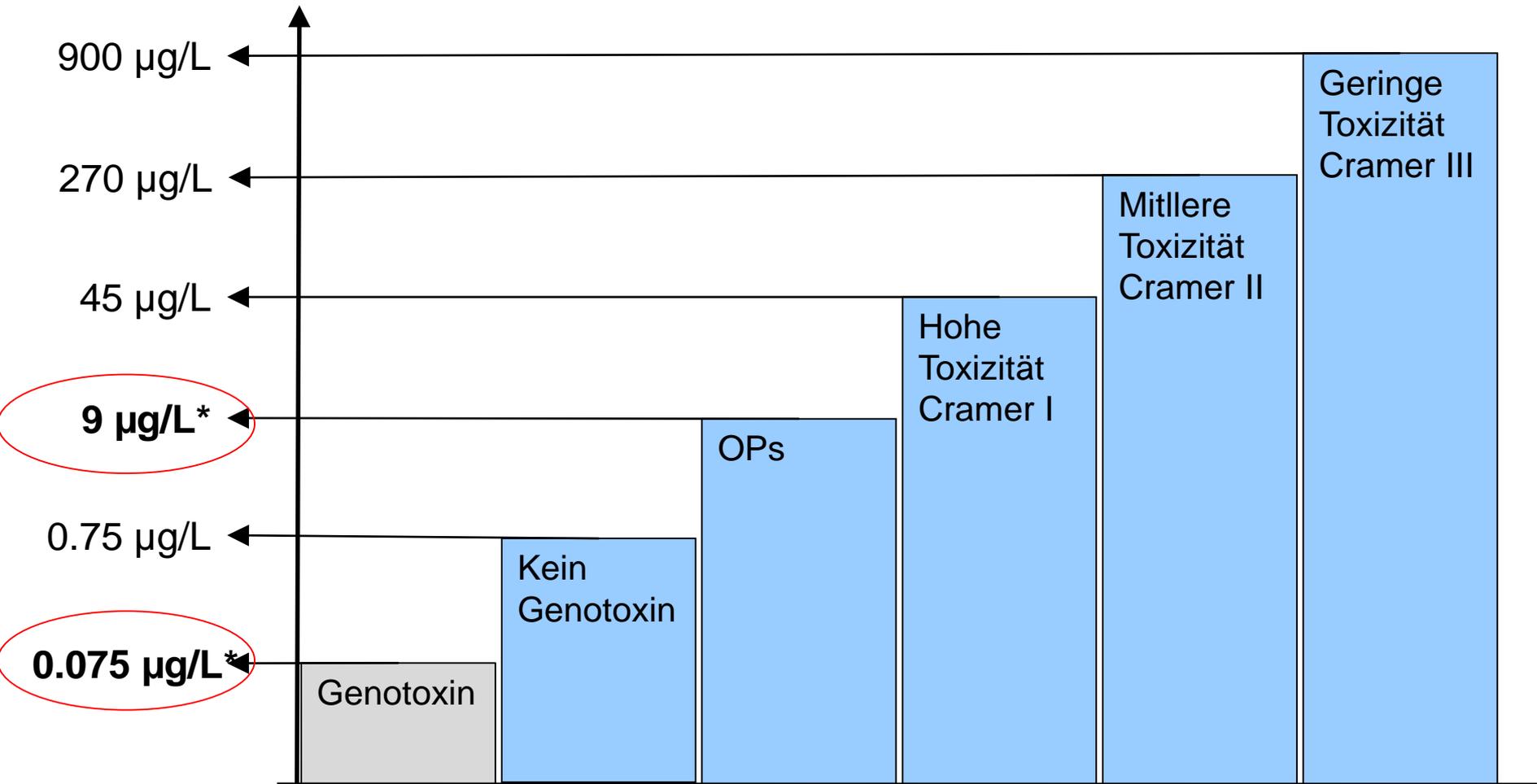
Beispiel: Ableitung des TTC für nicht-genotoxische Substanzen

TTC abgeleitet vom 5-ten Perzentil der NOAELs in Toxizitätsstudien



TTC-Konzept - Threshold of Toxicological Concern

Entscheidungsbaum des TTC-Konzepts für Substanzen unbekannter Toxizität



* Daraus leiten sich die schweizerischen Trinkwasser-Höchstwerte (Toleranzwerte) von 10 µg/L und 0.1 µg/L ab.

Herausforderung: Unbekannte Toxizität

Die Toxizität vieler Industriechemikalien ist nicht umfangreich untersucht

$$\text{Gefahrenpotential} \times \text{Exposition} = \text{Risiko}$$




$$\text{Struktur} \times \text{Exposition} = \text{Risiko}$$

Risikocharakterisierung

Herausforderungen

Keine
Toxizitätsdaten

Was tun, wenn die zu beurteilende Substanz nicht umfassend toxikologisch untersucht ist?

Unbekannte
Stoffe

Was tun, wenn ich nicht genau weiss, welche Verunreinigungen im Trinkwasser vorkommen?

Mischungs-
toxizität

Wie relevant ist die Einzelstoffbewertung für die Risikobeurteilung von Mischungen?

Herausforderung: Unbekannte Stoffe

Ob und welche Verunreinigungen vorkommen, ist nicht immer bekannt.

$$\text{Struktur} \times \text{Exposition} = \text{Risiko}$$

The diagram shows the equation $\text{Struktur} \times \text{Exposition} = \text{Risiko}$ enclosed in a black rectangular box. A large red 'X' is superimposed over the word 'Struktur'. Another large red 'X' is superimposed over the word 'Exposition'. A large red question mark is superimposed over the word 'Risiko'.

Unterschiedliche Ansätze der Trinkwasseranalyse

Bottom-up und top-down Verfahren je nach Fragestellung

Chemische Analytik: Was genau ist in unserem Trinkwasser?

- Fokus auf Einzelsubstanzanalyse
- Erfassung limitierter Chemikalienkombinationen
- Ungeeignet als Routineverfahren



Bioassay: Ist unser Trinkwasser sicher?

- Erfassung von der Auswirkungen auf biologische Systeme
- Erfassung von tatsächlichen Mischungen
- Weder Struktur noch Konzentration der Substanz
bzw. die Zusammensetzung der Mischung
müssen bekannt sein



Anforderungen an den idealen Bioassay

Es gibt keinen Assay der alle Anforderungen gleichermaßen erfüllt

Effektbasiert

Humantoxikologische Endpunkte

Krebs, Infertilität

Immunotoxizität, Neurotoxizität

High throughput

Routineanwendung

Einfache Etablierung, Durchführung & Interpretation

Schnelle und eindeutige Entscheidungshilfe

In-vitro

Sensitiv

Mikroverunreinigungen

Toxische Wirkungen bei chronischer Exposition

Einfache Probenaufbereitung

Standardisiert

Qualitätssicherung

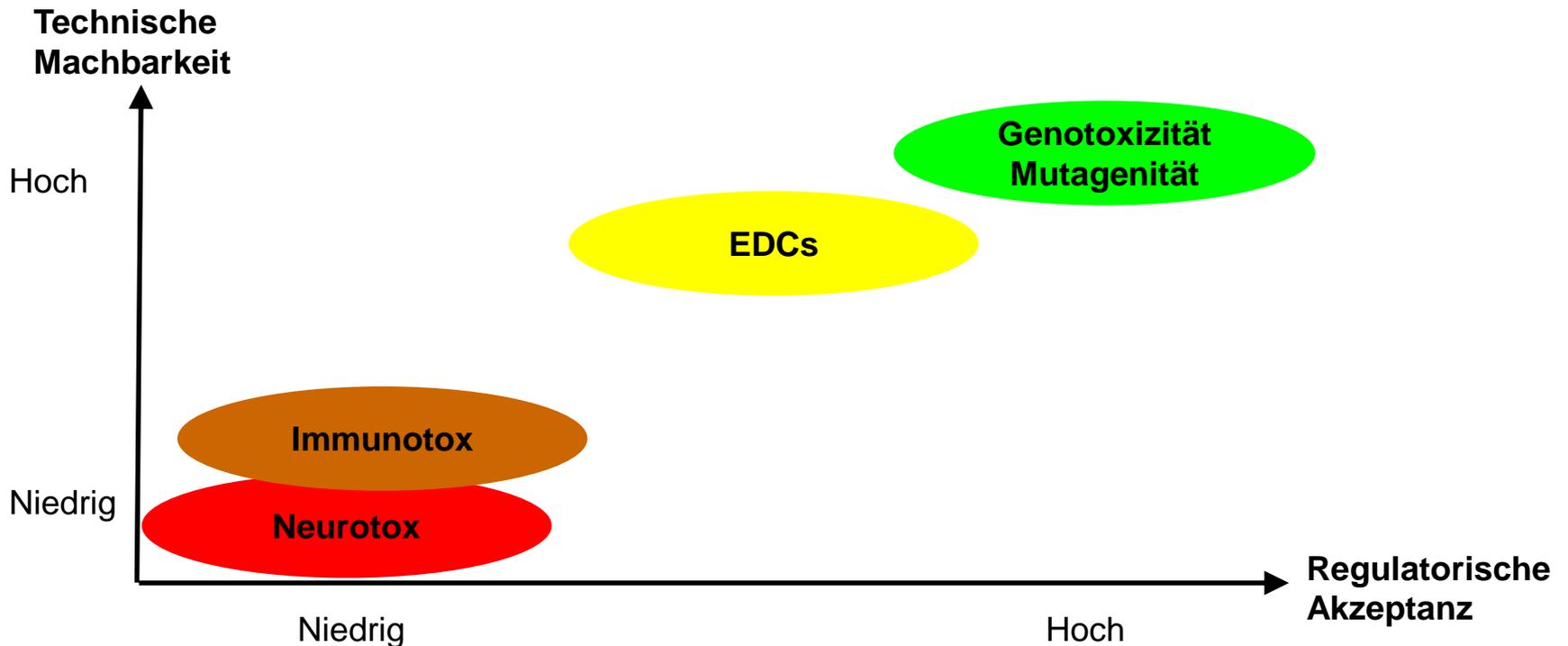
Reproduzierbare Ergebnisse

Kommerzielle Tests

OECD-Testrichtlinien

Bioassays für HTS und Priorisierung von Gefahrstoffen

Regulatorische Akzeptanz ungewiss



Größte Anzahl validierter Tests
Stark verbreitet bei Abwasserbewertung
z.T. Test-Kits im Handel

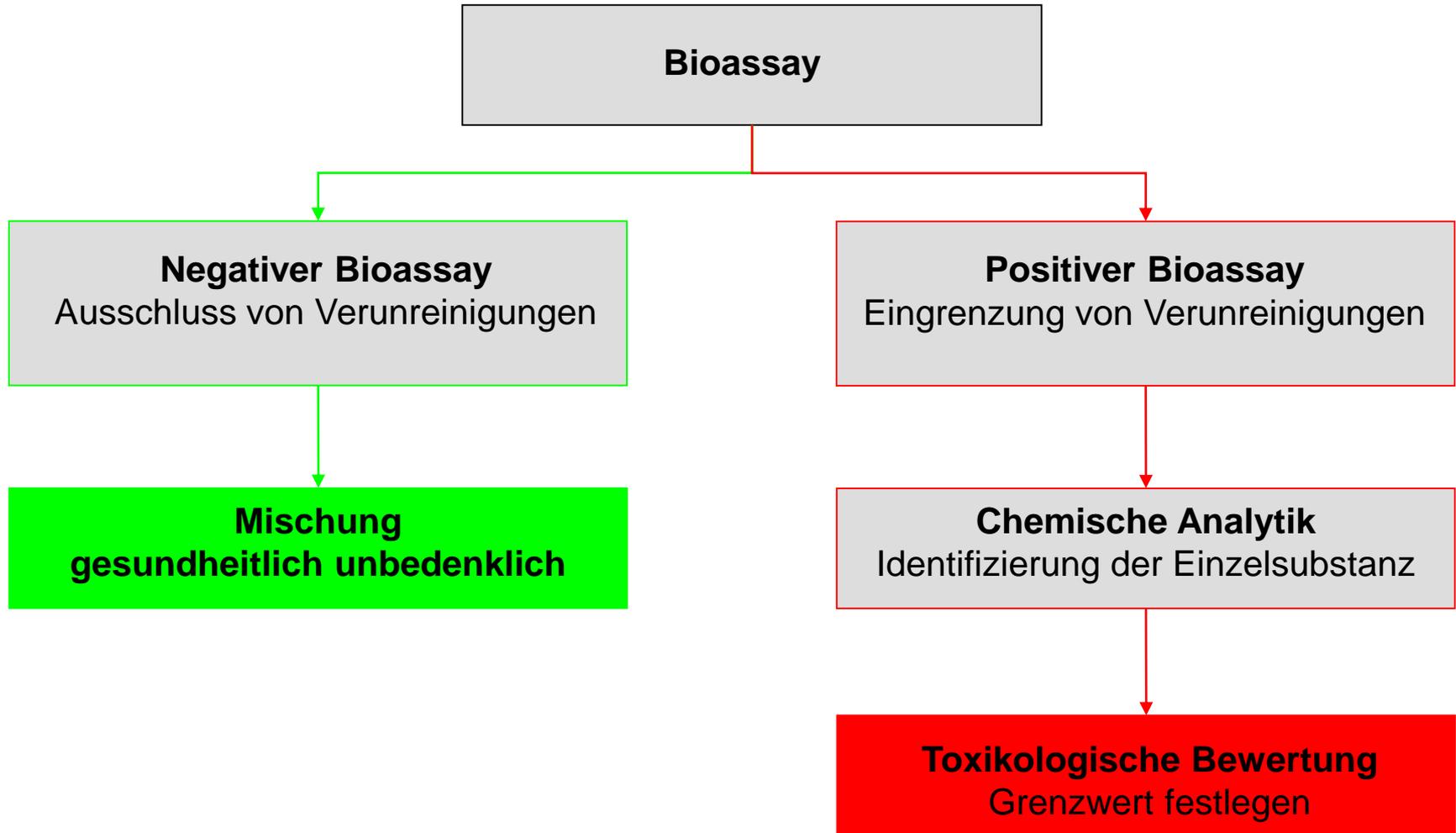
Viele Tests zu komplex, 1 Test validiert
Einige Tests nicht aussagekräftig

Entwickelndes Gebiet
Viele nat. und internat. Aktivitäten
Validierte in-vitro Tests für Screening

Keine validierten in-vitro Tests
Behörden nutzen z.Z. nur in-vivo Tests

Das Ziel

Stufenkonzept aus Bioassay und nachgeschalteter chemischer Analytik



Risikocharakterisierung

Herausforderungen

Keine
Toxizitätsdaten

Was tun, wenn die zu beurteilende Substanz nicht umfassend toxikologisch untersucht ist?

Unbekannte
Stoffe

Was tun, wenn ich nicht genau weiss, welche Verunreinigungen im Trinkwasser vorkommen?

Mischungs-
toxizität

Wie relevant ist die Einzelstoffbewertung für die Risikobeurteilung von Mischungen?

Cocktaileffekte von Chemikalienmischungen

Mischungstoxizität stellt die traditionelle Risikobewertung in Frage

Traditionelle Risikobewertung

Evaluation & Regulierung anhand der Einzelsubstanzen



Im Alltag

Gleichzeitige Exposition gegenüber vielen Chemikalien



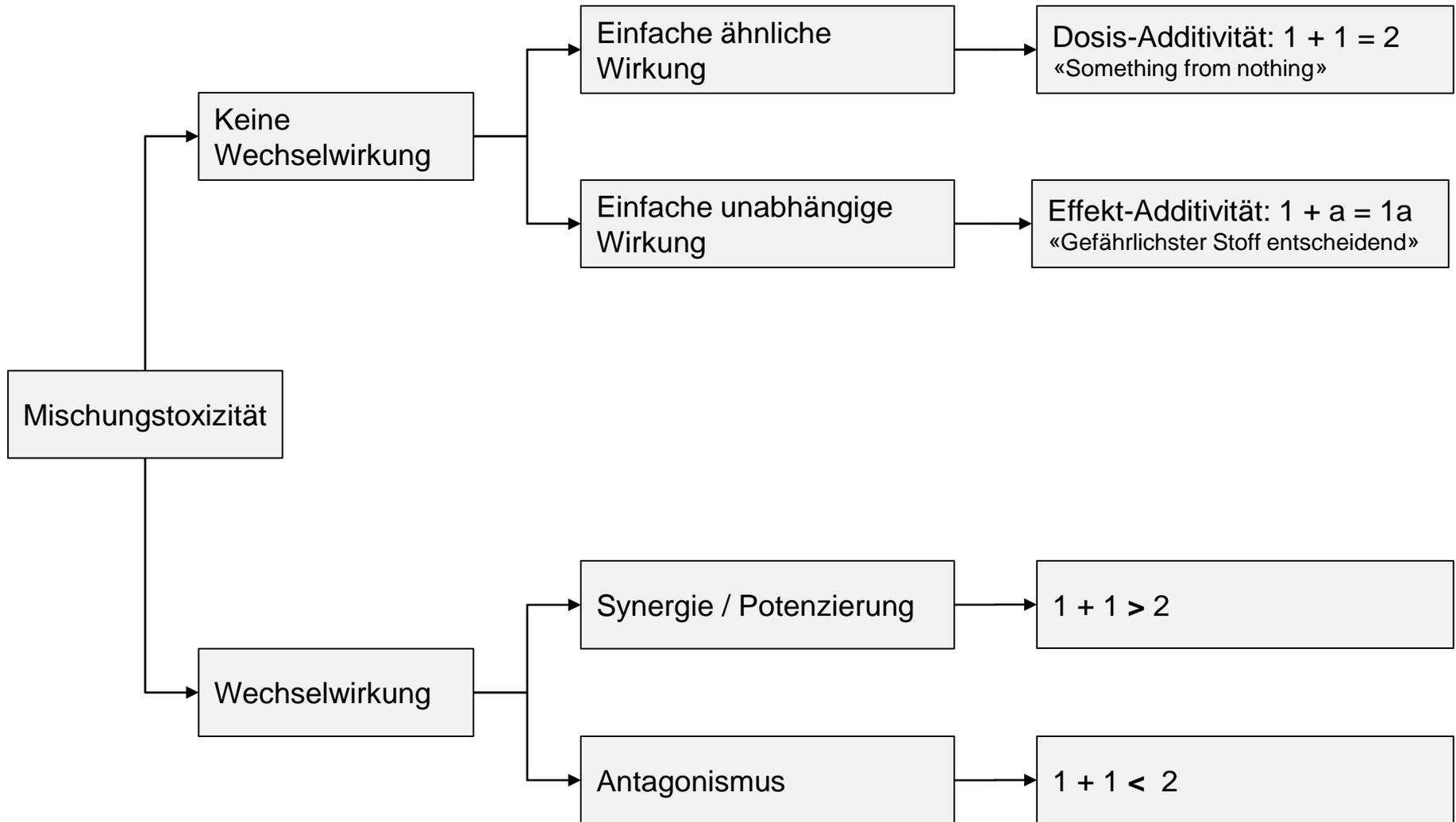
Mischungstoxizität im Alltag

Gleichzeitige Exposition gegenüber vielen Chemikalien über verschiedene Pfade



Mischungstoxizität in der Theorie - 4 Szenarien sind denkbar

Toxikokinetik (ADME) und Toxikodynamik (MoA) sind relevant



Mischungstoxizität in der Praxis

Synergien und Antagonismen sind selten (<6%) und klein (max. 4x)

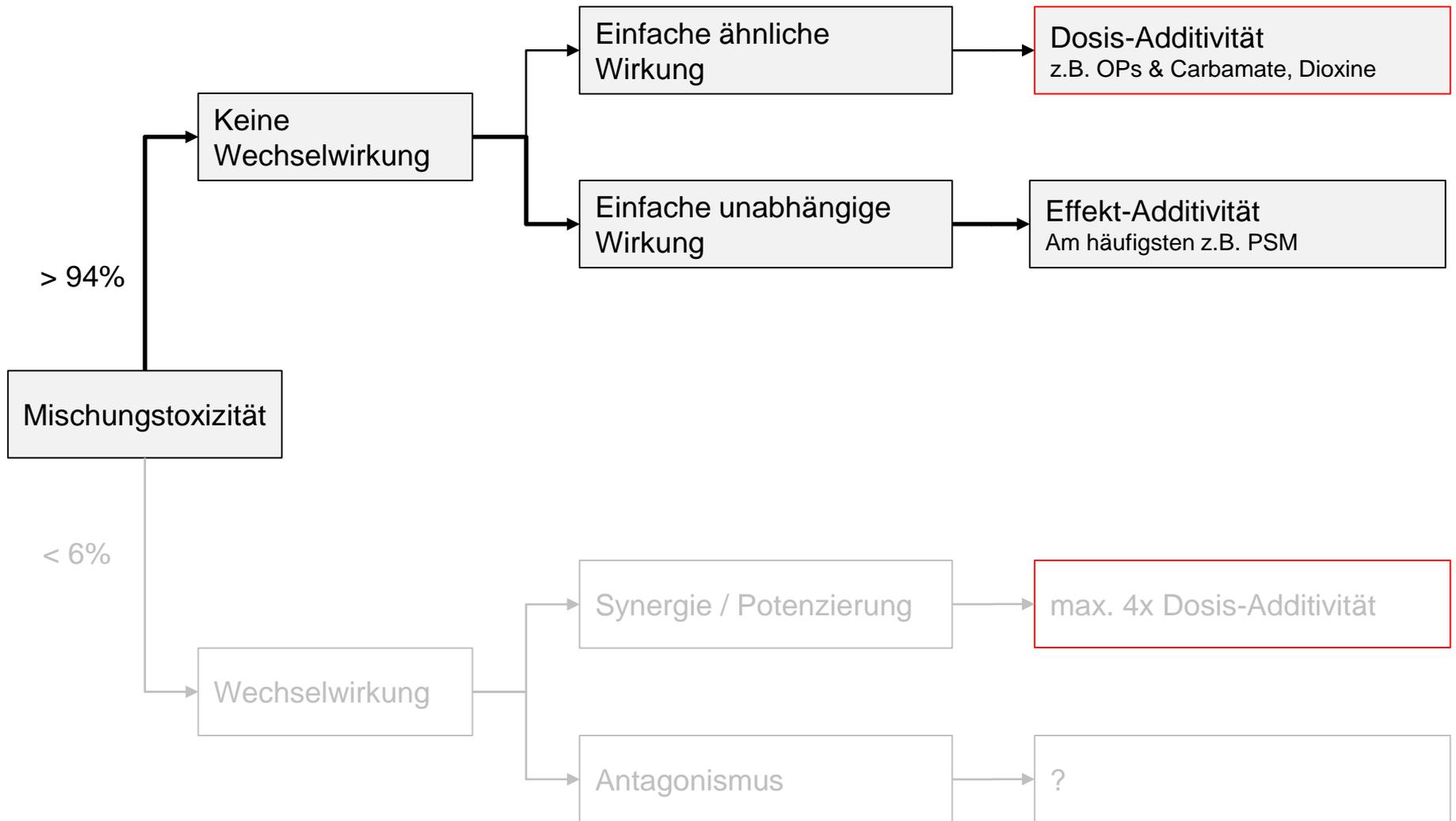
Toxicity	Study type	Number of papers	Number of mixtures tested	Number of mixtures showing low-dose interactions*	Papers including mixtures showing low-dose interactions*
Single dose toxicity	<i>in vitro</i>	9	14	0	
	<i>in vivo</i>	7	16	0	
General / Organ toxicity	<i>in vitro</i>	2	4	1	Kakko et al, 2000
	<i>in vivo</i>	26	31	3	van Birgelen et al, 1996 Choi et al, 2010 Jacob et al, 2011
Developmental toxicity	<i>in vivo</i>	6	6	0	
Endocrine toxicity	<i>in vitro</i>	15	28	2	Kunz and Fent, 2006
	<i>in vivo</i>	8	9	1	Rider et al, 2010
Genotoxicity and Carcinogenicity	<i>in vitro</i>	6	19	1	Ashby and Styles, 1980
	<i>in vivo</i>	9	12	0	
All	<i>in vitro</i>	32	65	4	
	<i>in vivo</i>	56	74	4	
	both	86**	139	8	

* Mixtures showing toxicity that was more than expected based on independent action (i.e. more than additivity in the case of dissimilar chemicals, and more than response addition in the case of dissimilar chemicals), for mixture doses where each component was at or below its NO(A)EL.

** Two papers contained both *in vivo* and *in vitro* components that met the acceptability criterion, hence this total is 86 not 88.

Mischungstoxizität in der Praxis

nur bei Dosen oberhalb des NOAEL der Einzelsubstanzen beobachtet



Fazit: Toxizität realer Umweltgemische

Zusätzlicher Sicherheitsfaktor 10x bei Unsicherheit bezüglich der Dosis-Additivität



Toxizität realer Umweltgemische nicht bioakkumulierender Chemikalien, die nicht in demselben Produkt enthalten sind, wird häufig von 1 und selten mehr als 3 unterschiedlicher Chemikalien dominiert.



Wenn jede ähnliche Chemikalie einer Mischung eine Konzentration $< \text{NOAEL}$ aufweist, ist Mischung trotz Dosis-Additivität wahrscheinlich nicht toxisch (Dosis-Wirkungskurve).



Äquipotente komplexe chemische Gemische werden nur im Labor gefunden.

Gesundheitliche Risikobewertung

von Kontaminanten im Trinkwasser



Die Beurteilung der Trinkwasserqualität ist ein bewegliches Ziel.



Aus toxikologischer Sicht stehen wir vor vielen neuen Herausforderungen.



Wenn Sie denken, dass unser Trinkwasser sicher ist haben Sie wahrscheinlich Recht.



Wenn Sie die Trinkwasserqualität als selbstverständlich erachten, liegen Sie falsch.