

Humantoxikologische und trinkwasserhygienische Bewertung von Spurenstoffen

Priv.Doz. Dr. Hermann H. Dieter

Dir. u. Prof. a. D.

Bis 31.01.12: Leiter des Fachgebietes II 3.6

Toxikologie des Trink- und Badebeckenwassers

des Umweltbundesamtes

hh.dieter@t-online.de

„Spurenstoffe in den Gewässern des Hessischen Rieds...“

16. März 2017

Spurenstoffe heißen so, weil...

...sie eine **Spur** dorthin legen, wo sie herkommen,

...sie deshalb der **Aufspürung** bedürfen,

...sie so die Analytiker zum **Spuren** gebracht haben,

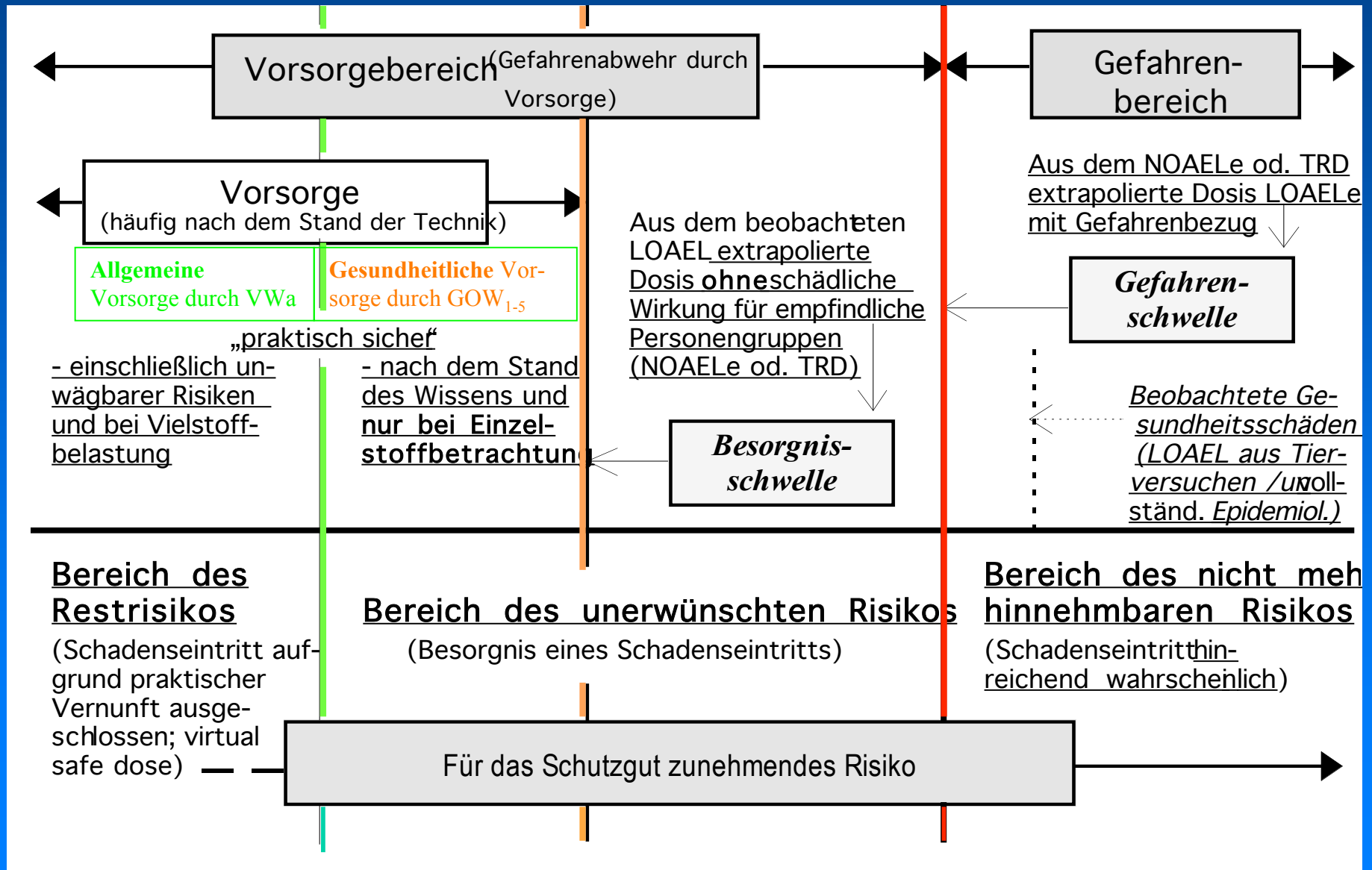
...sie aber die Toxikologen mitunter **aus der Spur** bringen
und

**toxikologische Daten für viele dieser
Stoffe nur **spurenhaft** vorhanden sind.**

„Spurenstoffe in den Gewässern des Hessischen Rieds...“

16. März 2017

Vorsorge – Besorgnis - Gefahr



Offene Fragen des regulatorischen Umgangs mit Spurenstoffen („neuen Analyten“)

- Datenbasis der Unterscheidung zwischen **Vorsorge - Besorgnis - Gefahr?**
- Wo beginnt **Besorgnis** § 6(1) TrinkwV 2001, wo und wann beginnt schon davor das **Minimierungsgebot** § 6(3)?
- Wie entwickeln sich **Häufigkeit** und **Konzentration**?
- **Vielstoffproblematik**, Transformationsprodukte?
- **Wasserkreislauf** vs. „Reinheit“?
- Wer hat die Deutungshoheit über **Reinheit**?
- Kommunikatorische Verantwortung vs. **Skandalisierungspotenzial**?

Summa aller Fragen:

*Wieviel zu viel ist noch
wenig genug?*

„Spurenstoffe in den Gewässern des Hessischen Rieds...“

16. März 2017

Bewertung „nicht bewertbarer“ Stoffe - wie soll das gehen?

Nicht der technische Fortschritt
resp. eine immer feinere Spurenanalytik ist das Problem (!),
sondern die

 Frage:

Ist es notwendig, jede noch so kleine
Konzentration eines neuen Analyten
vollständig in Form eines
wissenschaftlichen Höchstwertes zu
bewerten?

„Spurenstoffe in den Gewässern des Hessischen Rieds...“

16. März 2017

NEIN!

„Spurenstoffe in den Gewässern des Hessischen Rieds...“

16. März 2017

März 2003

Empfehlung des Umweltbundesamtes

Bewertung der Anwesenheit teil- oder nicht bewertbarer Stoffe im Trinkwasser aus gesundheitlicher Sicht

Empfehlung des Umweltbundesamtes
nach Anhörung der Trinkwasserkommission
beim Umweltbundesamt

<http://www.umweltdaten.de/wasser-e/empfnichtbewertbstoffe-english.pdf>

Chemische Höchstwerte, zeitliche Handlungsperspektiven bei Überschreitung

Wissenschaftliche Bezeichnung	Regulatorische Bezeichnung	Zeitliche Skalierung möglicher Maßnahmen
Gefahrenwerte <i>Schutzziel im Einzelfall</i>	Maßnahmewerte <i>TrinkwV §§ 9 + 10</i>	sofort
Besorgniswerte <i>Konkretes allgemeines Schutzziel</i>	Leitwerte <i>§ 6 Absatz 1 TrinkwV 2001</i>	kurzfristig
Indikatorwerte <i>Schutzziel-bezogene Vorsorge</i>	Orientierungswerte	mittelfristig
Hintergrundwerte <i>allgemeine Vorsorge</i>	Vorsorgewerte <i>aaRdT/TrinkwV 2001</i>	langfristig

Aus wissenschaftlicher Sicht ist jeder Gesundheitliche Orientierungswert (GOW) ein Indikatorwert.

Ein Indikatorwert vermittelt zwischen

- **allgemeiner** Vorsorge und
- **Schutzziel-bezogener** Besorgnis.

Jeder GOW ist so konzipiert, dass er **anzeigt**, ab welcher Konzentration des betr. Stoffes **frühestens** Anlass zu gesundheitlicher Besorgnis bestünde.

Jeder GOW hat deshalb auch die regulatorische Funktion eines **gesundheitlichen Vorsorgewertes**

Gesundheitliche Orientierungswerte

überbrücken die

Zeitlücke
Datenlücke
Rechtslücke

zwischen dem Auftreten eines neuen Analyten im
Trinkwasser und seiner *qualifizierten*
Bewertbarkeit

„Spurenstoffe in den Gewässern des Hessischen Rieds...“

16. März 2017

Skalierung der fünf GOW

Die Skala reicht von 0,01 µg/L bis 3,0 µg/L

0,01 µg/L bis < 0,10 µg/L (GOW₀):

Gentoxische Stoffe mit Strukturhinweis auf starke gentoxische Karzinogenität

0,10 µg/L (GOW₁):

Andere gentoxische **oder** noch nicht als solche getestete Stoffe

0,30 µ/L, 1,0 µg/L und 3,0 µg/L (GOW₃, GOW₄ und GOW₅):

Nachweislich nicht gentoxische Stoffe

Ein GOW ist **nur so niedrig**, dass ein späterer, wissenschaftlich basierter Wert **nicht noch niedriger** ausfallen könnte

Regulatorisch-toxikologische Plausibilität der GOW $\geq 0,30 \mu\text{g/L}$

Man kennt bis heute von **über 200 nicht gentoxischen**
und trinkwassergängigen Kontaminanten

keine einzige,
deren toxikologische Bewertung auf einen
gesundheitlichen Leitwert von deutlich
weniger als $0,30 \mu\text{g/l} = \text{GOW}_3$
geführt hätte.

Gesundheitliche Leitwerte unterschiedlicher Organisationen seit 1993 für hochtoxische hydrophile Stoffe mit Wirkungsschwelle

	Anzahl bewerteter Verbindungen aus einer Grundgesamtheit von 36	Niedrigster Leitwert $\mu\text{g/l}$	Höchster Leitwert $\mu\text{g/l}$
		Berechnet als 10% des ADI oder TDI in 2 L/70 kgKG	
WHO dwgl	16	0,4	140
Australian dwgl	17	0,03* und 0,3	3,0
Health Canada	2	5	10
USEPA	13	1	14
EFSA	14	0,1* und 0,2	175
Japanese Health Ministry	2	0,4	0,8
New Zealand dwgl	5	0,4	5,0
BfR	13	0,1*	35

*die LW für diese Verbindungen wurden schon vor Jahren durch deutlich höhere falsifiziert

Anzahl und rechnerische Höhe gesundheitlicher Leitwerte $\leq 1,05 \mu\text{g/L}$ der letzten 24 Jahre für hydrophile, **nicht** **gentoxische** Stoffe mit Wirkungsschwelle*

Konzentrationsbereiche [$\mu\text{g/l}$] innerhalb derer Leitwerte für TW = LW_{TWS} gefunden wurden	Anzahl der Verbindungen pro Bereich	identische LW_{TWS} für ein und dieselbe Verbindung mit der Anzahl entsprechender...		Ein einziger oder mehrere unterschiedliche LW_{TWS} pro Verbindung mit Anzahl entsprechender...		Gesamtzahlen	
		LW_{TWS}	Bewertungen	LW_{TWS}	Bewertungen	LW_{TWS}	Bewertungen
0,03 → 0,25	6	1	2	5	5	6	7
0,3 ± 0,05	13	5	10	8	8	13	18
> 0,35 → 1,05	17	5	14	31	31	36	45
0,03 → 1,05 (Gesamtbereich)	36	11	26	44	44	55	70*)

*Dieter HH (2014) Int J Hyg Environ Health 217: 117-132

Datenabhängige Untergrenzen = Obergrenzen der gesundheitlichen Vorsorgebereiche (GOWe für nachweislich nicht genotoxische Stoffe)

Der Stoff ist nachweislich nicht genotoxisch, Verdacht auf **hochtoxisches Potenzial** ist aber **nicht ausgeräumt**:

$$\Rightarrow \text{GOW}_3 = 0,3 \mu\text{g/L}$$

Es liegt zwar nur **eine** subchronische Studie vor, Verdacht auf hochtoxisches Potenzial ist aber **ausgeräumt**:

$$\Rightarrow \text{GOW}_4 = 1,0 \mu\text{g/L}$$

(Sicherheitsfaktor je 3 zum GOW_3 und GOW_5)

Es liegt zwar nur **eine** chronische Studie vor, Verdacht auf hochtoxisches Potenzial ist aber **ausgeräumt**:

$$\Rightarrow \text{GOW}_5 = 3,0 \mu\text{g/L}$$

(Sicherheitsfaktor 3 zum GOW_4 und 10 zum GOW_3)

Regulatorisch-toxikologische Plausibilität des $GOW_0 = 0,01 \mu\text{g/L}$

Man kennt bis heute
keine einzige
gentoxisch karzinogene
und zugleich trinkwassergängige Kontaminante,
deren toxikologische Bewertung auf einen
risikobasierten Leitwert von deutlich **weniger als**
 $0,01 \mu\text{g/l} = GOW_0$ geführt hätte.

Die meisten dieser Werte sind sogar höher und liegen
zwischen $0,01$ und $0,10 \mu\text{g/L}$

„Spurenstoffe in den Gewässern des Hessischen Rieds...“

Die niedrigsten Höchstwerte [in µg/L] seit 1994 für ein Lebenszeit-Zusatzrisiko von 10^{-6} für trinkwasserrelevante **gentoxisch karzinogene** Stoffe mit entsprechendem Strukturhinweis*

Acrylamid	0.008 (2004) µg/L
Acrylnitril	0.06 (1994, 2012)
Benzo(a)pyren	0.005 (2004, 2012)
1,2-Dibrom-3-chloropropan	0.03 (2004, 2012)
Dichlorethylen (1,1-)	0.06 (2004, 2012)
Dinitrotoluol (2,6-)	0.05** (1994-2012)
Dinitrotoluol (2,4-)	0.05** (1994-2012)
Ethylendibromid	0.0004 (1994, 2004)
N-nitrosodimethylamin	0.0007 (2012) **
Pentachlorophenol	0.09 (2012)
Vinylchlorid	0.015 (1994)

* Dieter HH (2014) Int J Hyg Environ Health **217**: 117-132; **umstritten

Zusammenfassung für gentoxische Stoffe:

Es existieren zwei Untergrenzen des gesundheitlichen Vorsorgebereichs:

Gentoxisch karzinogene Stoffe mit entsprechendem Strukturhinweis

$$\mathbf{GOW_0 = 0,01 \mu g/L^*}$$

Mit neuen, noch stärker gentoxischen und zugleich hydrophilen Stoffen ist nach bald 100 Jahren intensiver Forschung nicht mehr zu rechnen

Für andere gentoxische oder noch nicht als solche getestete Stoffe gilt

$$\mathbf{GOW_1 = 0,10 \mu g/L}$$

*früher GOW_2

16. März 2017

Abstände (Faktoren) zwischen unterschiedlichen GOW

	GOW₅	GOW₄	GOW₃	GOW₁	GOW₀
	Es gibt nur eine chronische Studie	Es gibt nur eine sub-chronische Studie	Nachw. nicht gentoxisch; Andere Endpunkte möglich	Gentoxisch oder noch nicht getestet, kein Toxophor	Gentoxisch oder nicht getestet, mit Toxophor
GOW ₅		3	10	30	300
GOW ₄	0,3		3	10	100
GOW ₃	0,1	0,3		3	30
GOW ₁	0,03	0,1	0,3		10
GOW ₀	0,003	0,01	0,03	0,1	

ILSI EUROPE CONCISE MONOGRAPH SERIES



THRESHOLD OF TOXICOLOGICAL CONCERN (TTC)

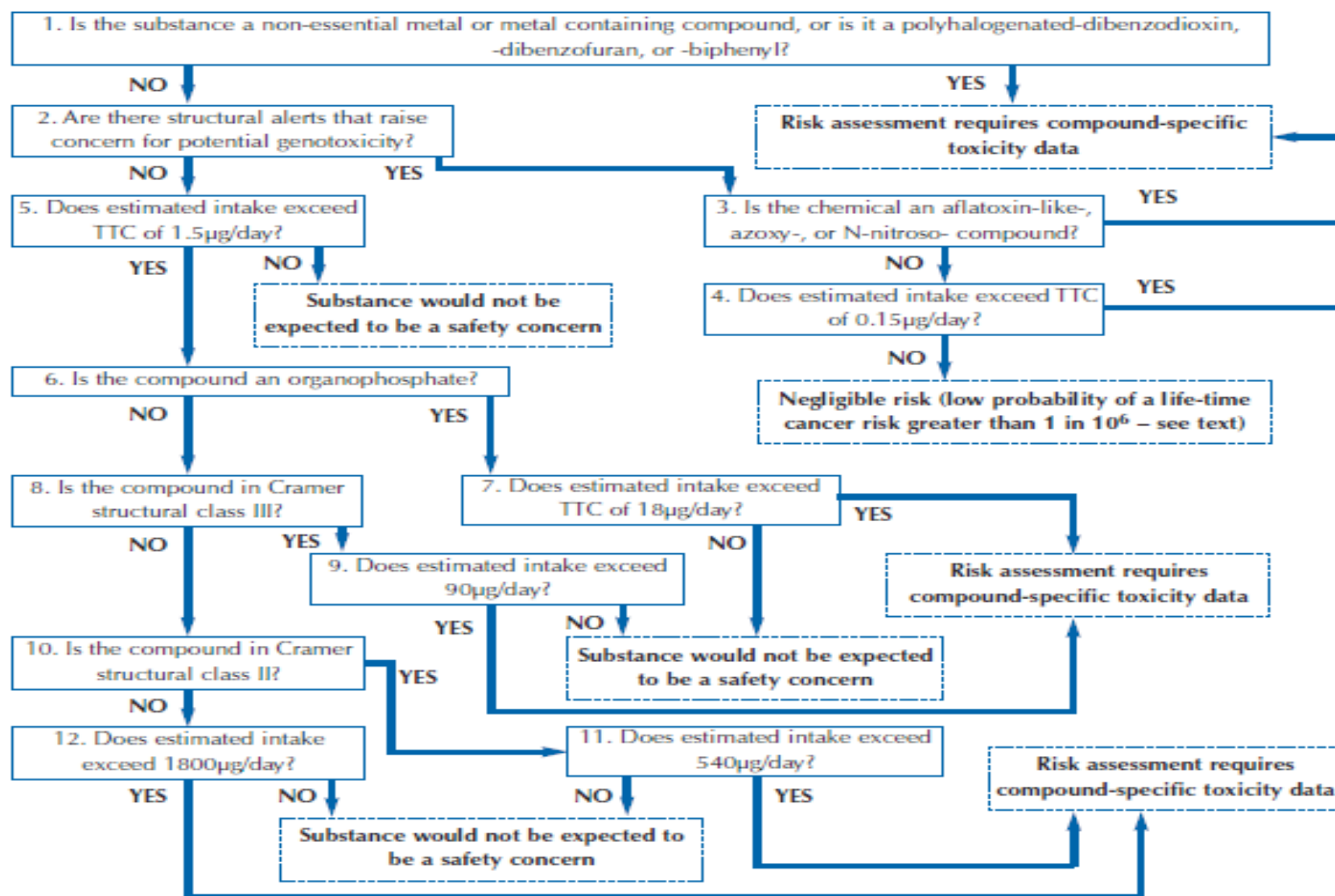
*A TOOL FOR ASSESSING
SUBSTANCES OF UNKNOWN
TOXICITY PRESENT AT
LOW LEVELS IN THE DIET*

© 2005 International Life Sciences Institute



BOX 6

Decision tree proposed by ILSI Europe to decide whether substances can be assessed by the TTC approach
(From Kroes *et al.*, *Food and Chemical Toxicology* 42, p76, 2004)



TTC: Minimale NOAEL- und abgeleitete Werte für jeweils 95% der Stoffe in der betr. Strukturklasse

(Munro et al. 1999, Kroes et al. 2004/2005)

Vergleich TTC/GOW

Toxizitätsklassen lt. TTC	Minimaler exper. NOEL mg/kgKM/Tag	Duldbare Dosis µg/kgKM/Tag	Duldbare Gesamt- aufnahme pro Tag und Person	LW _{TW} 10% der duldbaren Gesamtaufnahme in 2 Liter Trinkwasser/Tag	Korrespondierende GOWe oder Vorsorge- maßnahmewert
I („sicher“; n=137)	3,0	26	1,8 mg	90 µg/l	VMW
II („unsicher“; n=28)	0,91	7,7	0,54 mg	27 µg/l	VMW
III („riskant“; n=448)	0,15	1,3	90 µg	4,5 µg/l	GOW ₅ = 3 µg/l
31 starke Neurotoxine	0,03	0,26	18 µg	0,9 µg/l	GOW ₄ = 1 µg/l GOW ₃ = 0,03 µg/l
492 nicht gentoxische Karzinogene	--	0,02	1.5 µg	0,075 µg/l	GOW ₁ = 0,1 µg/l
Stark gentoxische Karzinogene Ohne hydrophobe Verbindungen!	--	0,002	0,15 µg	0,0075 µg/l	GOW ₀ = 0,01 µg/l

Das TTC-Konzept wurde entwickelt für
lückenhaft bewertete

Lebensmittelzusatzstoffe.

Es verlangt zwingend die

Quantifizierung einer

Toxikologischen Besorgnisschwelle

in Form einer duldbaren Körperdosis

namens TTC =

Threshold of Toxicological

Concern

Drei Stärken des GOW-Konzeptes im Vergleich zum TTC-Konzept

I. Das GOW-Konzept ist **konservativer** als das TTC-Konzept, denn es sieht keinen Wert $> \text{GOW}_5 = 3 \mu\text{g/L}$ vor und auch keinen zwischen $0,1$ und $1,0 \mu\text{g/L}$.

II. Die Prüfung der Daten gem. GOW-Konzept auf Vollständigkeit und informatorisches Potenzial **ist praxisnäher** als die komplexe Ableitung einer vorläufig duldbaren, provisorischen Körperdosis (TTC) aus ihnen.

III. Das GOW-Konzept gilt entstehungsgemäß spezifisch **nur für trinkwassergängige Stoffe**

Bewertung der Anwesenheit nicht- oder teilbewertbarer Stoffen im TW gemäß UBA-Empfehlung vom März 2003

	<i>Bedingung 0:</i> Gentoxisch oder nicht getestet, mit <u>Toxophor</u>	<i>Bedingung 1:</i> Gentoxisch oder nicht getestet, <u>ohne Toxophor</u>	<i>Bedingung 3:</i> Nicht gentoxisch, sonstige Endpunkte nicht ausgeschlossen!	<i>Bed. 3, plus 1 subchron Test: < 1,0?</i> NEIN!	<i>Bed. 3, plus 1 Chron. Test: < 3,0?</i> NEIN!	<i>Ersatzweise:</i> Informative SAB vorhanden?	<i>Bed. 3, plus Weitere Chronische Tests sind vorhanden</i>	
Gesundheitliche Orientierungswerte [µg/l]	Besorgnisbereich			1,0 (GOW ₄)	3,0 (GOW ₅)	> 0,10 bis ≤ 3,0 µg/l	Leitwert	
	Toxikologische Warnschwellen für nicht bis teilbewertbare Stoffe		0,30 (GOW ₃)					
		≤ 0,10 bis > 0,010 (GOW ₁)						
		≤ 0,01 (GOW ₀)						
		Vorsorgebereich						

Bewertung nicht bewertbarer Stoffe - geht das überhaupt?

Bewertung von Toxizitäten: Nein!

Stufenweise Bewertung des Fehlens von Information: Ja!

Beizubringende Daten quantifizieren das stoffspezifische toxische Potenzial immer genauer.

Bis dahin gilt **als Platzhalter** der
jeweilige GOW.

„Spurenstoffe in den Gewässern des Hessischen Rieds...“

16. März 2017

Vielstoffproblematik

- Die GOW sind zwar wissenschaftlich plausibel, aber nicht toxikologisch abgeleitet
- Die Konzentrationen \leq GOW auch von Stoffen vergleichbarer Struktur
 - müssen nicht per Additionsregel, sondern
 - dürfen linear summiert werden

Welche Stoffe und Metabolite werden angefragt und bewertet?

- „klassische“ Schadstoffe: Nitrat, Sulfat, Phenole, DNPs
- HAMR (Rückstände von HAMW aus HAM)
- „REACH“- Chemikalien (Haushalte und Industrie)
- „nicht relevante“ Metabolite von Wirkstoffen aus PSM
- Sprengstofftypische Verbindungen (STV)
- Perfluorierte Verbindungen

Bewertungsbeispiele

Stoff	Minimaler GOW µg/l	Tatsächlicher GOW µg/l	TDI oder RU bei 10E-6 bekannt? µg/kgKM	Gesundh. Leitwert µg/l
PFOA + PFOS <small>Perfluorierte Verbindungen (PFC)</small>	0.3		0.1√ →	0.3
TOSU <small>2,4,8,10-Tetraoxa-spiro[5.5]undecan</small>	0.3	3,0	nein →	??
HET- plus PET	0.1	0.3	nein →	??
p-Chloroanilin und o-Xylidine	0.01	0.01	nein →	??
2.6-DNT	0.01		ja →	0.05
NDMA	0.01		ja →	0.01
Quaternäre Ammoniumverbindungen	0.01 oder 0.1?	??	nein →	??

Allgemeine Vorsorgewerte, Gesundheitliche Orientierungswerte und gesundheitliche Leitwerte für lineare PFC (II), Stand von 2012

Verbindung (mit Anzahl der perfluorierten C-Atome)	VW _a	GOW _{QSAR}	LW _{TW}
PFBA Perfluorbutansäure (3)	 0,1 µg/l	--	LW_{TW} = 7 µg/l
PFPA Perfluorpentansäure (4)		GOW = 3 µg/l	??
PFHxA Perfluorhexansäure (5)		GOW = 1 µg/l	??
PFHpA Perfluorheptansäure (6)		GOW = 0,3 µg/l	??
PFOA Perfluoroktansäure (7)		--	LW_{TW} = 0,3 µg/l
PFBS Perfluorbutylsulfonsäure (4)		GOW = 3 µg/l	??
PFPS Perfluorpentylsulfonsäure (5)		GOW = 1 µg/l	??
PFHxS Perfluorhexylsulfonsäure (6)		GOW = 0,3 µg/l	??
PFHpS Perfluorheptenylsulfon-säure (7)		GOW = 0,3 µg/l	??
PFOS Perfluoroktoylsulfon-säure (8)		--	LW_{TW} = 0,3 µg/l

Regulatorische Bewertung von GOW_1 und trinkwasserhygienischem Vorsorgewert VW_a

ACHTUNG:

Der GOW_1 ist ein gesundheitlicher Vorsorgewert und humantoxikologisch motiviert.

Er ist mit dem allgemeinen trinkwasserhygienischen Vorsorgewert VW_a nur numerisch identisch.

Der VW_a gilt, anders als der GOW_1 , grundsätzlich für alle Stoffe, die nicht ins Trinkwasser gehören, also **auch für solche** die dank ausreichender bis guter Datenbasis **unstrittig bewertbar** sind.

Per GOW bewertete Stoffe

Im UBA wurden bis 2016 bereits weit über 60 **Stoffe** bewertet. **Einige Beispiele für HAMR:**

HAMR	GOW
AMDOPH	3,0 µg/l
Amidotrizoesäure	1,0 µg/l
Benzotriazol	3,0 µg/l
Carbamazepin	0,3 µg/l
Clofibrat	3,0 µg/l
Diclofenac	0,3 µg/l
Ibuprofen	1,0 µg/l
Lanthan	1,0 µg/l

„Spurenstoffe in den Gewässern des Hessischen Rieds...“

Bewertung der nrM* von PSM-Wirkstoffen

Empfehlung des UBA und Kooperation der Beteiligten

bdew
Energie. Wasser. Leben.

DVGW

Industrieverband
Agrar



VKU
Verband kommunaler
Unternehmen e.V.

*nicht relevant ist \neq irrelevant...

**GEMEINSAM
DIE ZUKUNFT SICHERN
2009
ZUSAMMENARBEIT VON
WASSERVERSORGUNG und AGRARCHEMIE
in Deutschland**

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch -
Gesundheitsschutz 2008 · 51:797-801
DOI 10.1007/s00103-008-0589-3
© Springer Medizin Verlag 2008

**Trinkwasserhygienische
Bewertung stoffrechtlich
„nicht relevanter“ Metabo-
liten von Wirkstoffen aus
Pflanzenschutzmitteln im
Trinkwasser**

Empfehlung des Umweltbundesamtes nach
Anhörung der Trinkwasserkommission des
Bundesministeriums für Gesundheit beim
Umweltbundesamt
Online-Freigabe: 4. April 2008

Fußnote:

² Empfehlung des Umweltbundesamtes nach Anhörung der Trinkwasserkommission des Bundesministeriums für Gesundheit beim Umweltbundesamt vom 4. April 2008: Trinkwasserhygienische Bewertung stoffrechtlich "nicht relevanter" Metaboliten von Wirkstoffen aus Pflanzenschutzmitteln im Trinkwasser

„Spurenstoffe in den Gewässern des Hessischen Rieds...“

16. März 2017

Toxikologische Bewertung von 2,4,8,10- Tetraoxaspiro(5.5)undecan (TOSU)

...vertiefend anhand des TTC-Konzeptes*

Im Auftrag von:

Ministerium für Umwelt und Naturschutz,
Landwirtschaft und Verbraucherschutz (MUNLV)
des Landes Nordrhein-Westfalen

*Zurücksetzung eines GOW von 0,3 auf 3,0 µg/l:

⇒ Erhebliche **Kommunikationsprobleme** nach innen und außen

„Spurenstoffe in den Gewässern des Hessischen Rieds...“

16. März 2017

Zum Abschluss ein „vorsorglicher“ Hinweis:

Einfache, zunächst nur ästhetisch (d.h. oberflächlich) qualifizierbare Wahrnehmungen können mit gesundheitlicher (Un)sicherheit und im äußersten Fall sogar mit Lebensgefahr zu tun haben, wenn...

...mehrere Umstände

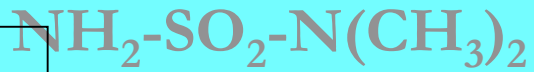
•Unwucht der Radreifen

•Weiche

•Brücke

zusammenkommen und sich synergistisch verstärken.

2005

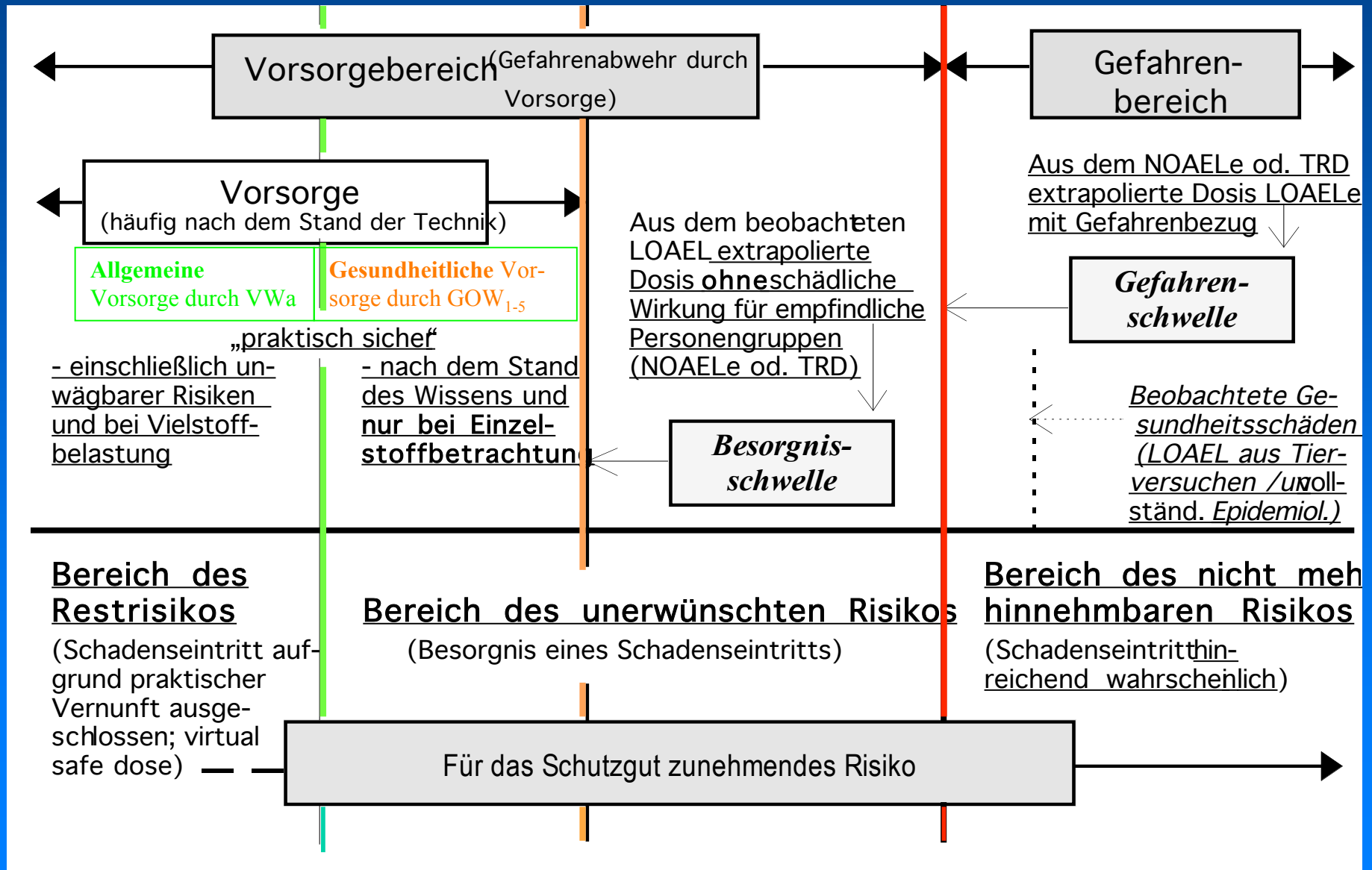


„Spurenstoff“



Eschde, 1998

Vorsorge – Besorgnis - Gefahr



Chemische Höchstwerte, zeitliche Handlungsperspektiven bei Überschreitung

Wissenschaftliche Bezeichnung	Regulatorische Bezeichnung	Zeitliche Skalierung möglicher Maßnahmen
Gefahrenwerte Schutzziel im Einzelfall	Maßnahmewerte TrinkwV §§ 9 + 10	sofort
Besorgniswerte Konkretes allgemeines Schutzziel	Leitwerte § 6 Absatz 1 TrinkwV 2001	kurzfristig
Indikatorwerte Schutzziel-bezogene Vorsorge	Orientierungswerte	mittelfristig
Hintergrundwerte allgemeine Vorsorge	Vorsorgewerte aaRdT/TrinkwV 2001	langfristig

Trinkwasserhygienische Bewertungsaspekte:

Langfristige Versorgungs- und
Bewertungssicherheit

Vermeidung nutzloser Belastungen

Akzeptanz des Trinkwassers

Toxikologische Bewertungsaspekte:

Unterscheidung von gesundheitlicher und allgemeiner
Vorsorge

Widerspruchsfreie Bewertung von Datenlücken

Vermeidung nicht bewertbarer Belastungssituationen

ENDE

Ich höre jetzt auf,
und danke Ihnen fürs Zuhören
und
dem HLNUG für die Gelegenheit, hier zu
sprechen

Priv.Doz. Dr. Hermann H. Dieter
Dir. u. Prof. a. D. (Umweltbundesamt)
Bis 31.01.12: Leiter des Fachgebietes II 3.6
Toxikologie des Trink- und Badebeckenwassers
hh.dieter@t-online.de

„Spurenstoffe in den Gewässern des Hessischen Rieds...“

16. März 2017