Genotoxiciteit van drinkwater: betekenis en toekomstperspectieven

Samenvatting

Op 10 en 11 mei werd door het RIVM en het KIWA een workshop georganiseerd rond het thema: genotoxiciteit van drinkwater. Naar aanleiding van de lezingen en discussies werden de volgende conclusies getrokken:

- Een belangrijk deel van de mutageniteit van drinkwater kan nog niet worden verklaard ondanks de identificatie van enkele zeer mutagene stoffen.
- Hydrofiele stoffen worden voor een zéér klein deel geïsoleerd en geanalyseerd, waardoor de mutageniteit van deze fractie nog onbekend is.
- *In vivo* studies met drinkwaterextracten bevestigen niet de mutagene activiteit die met *in vitro* testen is gevonden. Echter de gebruikte *in vivo* testen zijn voor dit doel (nog) onvoldoende geschikt.
- In epidemiologische studies in Amerika worden aanwijzingen gevonden voor gezondheidsrisico's bij zeer langdurig gebruik van gechloord drinkwater.
- Mutageniteit kan alleen in kwalitatieve zin gebruikt worden als screeningsparameter bij het evalueren van zuiveringsprocessen en bij het kiezen van bronnen.
- Het verlagen van de mutageniteit met technische maatregelen verdient aanbeveling ook al is de betekenis van deze mutageniteit onvoldoende vastgesteld.

Inleiding

Op 10 en 11 mei 1989 werd in het RIVM de internationale workshop 'Genotoxicity of drinking water: significance and future approach' gehouden, georganiseerd door KIWA en RIVM met medewerking van de TU Delft (E. W. B. de Leer) en het Waterlaboratorium Oost (H. J. Kool). Er waren ca. 50 deelnemers aanwezig, waaronder een 20-tal deskundigen uit Europa, U.S.A. en Canada en een aantal uit de Nederlandse drinkwater- en onderzoekswereld.



J. F. M. VERSTEEGH
Laboratorium voor Ecotoxicologie, Milieuchemie en Drinkwater, RIVM Bilthoven



P. G. N. KRAMERS
Laboratorium voor Carcinogenese en Mutagenese, RIVM Bilthoven



J. VAN GENDEREN
KIWA Nieuwegein

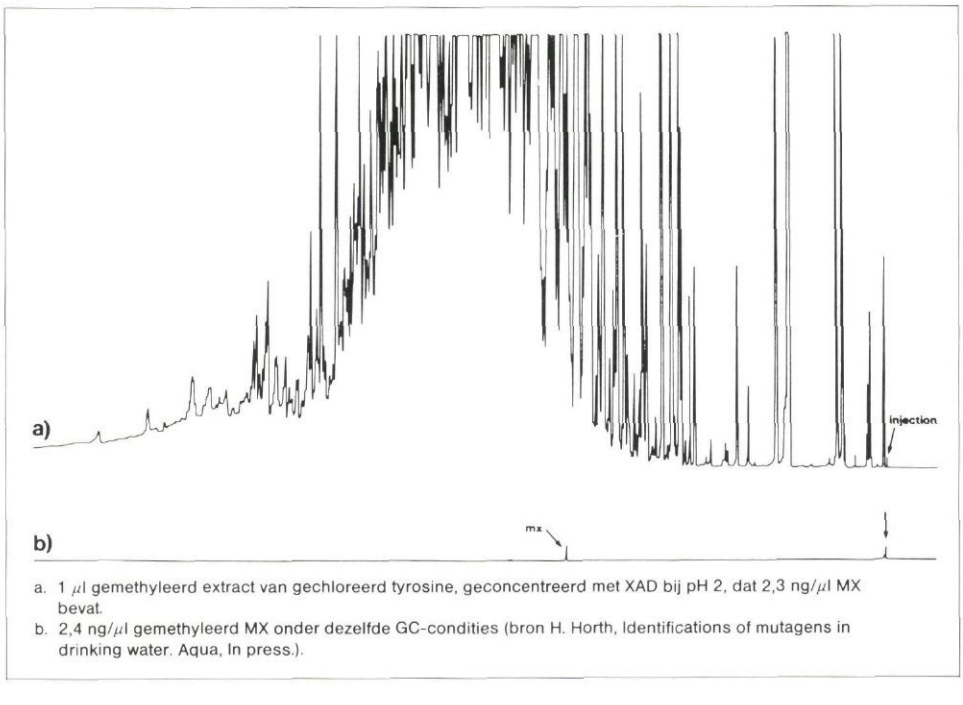
Het doel van de workshop was:
- het geven van een overzicht van de stand van zaken ten aanzien van onderzoek en kennis op dit gebied;
- het beoordelen van de relevantie van genotoxiciteitstoetsen voor het schatten van gezondheidsrisico's van drinkwatergebruik;
- het aangeven van een toekomstige aanpak voor onderzoek naar genotoxische componenten in drinkwater en voor het nemen van maatregelen op zuiveringstechnisch gebied, in relatie tot deze genotoxiciteit.

In een korte inleiding ging Oskam (voorzitter KIWA/RIVM Commissie Toxicologie) in op de Nederlandse situatie. Hij gaf o.a. aan dat mede als gevolg van onderzoek naar mutageniteit en de vorming van nevenprodukten tijdens de chloring van drinkwater, de hoeveelheid chloor die in de bedrijfstak wordt gebruikt in de loop der jaren is gedaald van 1.660 ton in 1976 tot 430 ton per jaar in 1984. Door Oskam werd de hoop uitgesproken een antwoord te krijgen op de vraag of we moeten doorgaan met onderzoek tot de laatste organische microverontreiniging is geïdentificeerd. Hiernaast stelde hij de betekenis van de Ames-test in het drinkwateronderzoek ter discussie met de vraag of er aan deze test nog additionele testen moeten worden toegevoegd.

Identificatie van (mutagene) desinfectieprodukten

Mw. Horth (Water Research Centre, UK) ging in op de chlorering van aminozuren als model voor de produktie en identificatie van drinkwatermutagenen. Een modelmatige benadering welke leidt tot het identificeren van mutagenen maakt verder toxicologisch onderzoek eenvoudiger dan onderzoek aan mutagene drinkwaterconcentraten. Problemen met concentraten zijn o.a.: de reproduceerbaarheid, variatie aan stoffen in het water, de grote volumes te concentreren water voor het verkrijgen van voldoende concentraat en de cytotoxiciteit hiervan. Studies met modelstoffen hebben bovendien als voordeel dat met minder complexe mengsels, maar ook met hogere substraatconcentraties, onder gecontroleerde laboratoriumcondities kan worden gewerkt. De precursors van de bij chloring verkregen mutagene stoffen zijn voor het grootste deel van natuurlijke aard (fulvine- en humuszuren). Hoewel deze zuren divers van samenstelling zijn en in verschillende milieus voorkomen, blijken ze overeenkomstige reactieve groepen te hebben, waardoor met chloor mutagenen gevormd worden.
Fenolgroepen en aromatische aminozuren

Afb. 1 - GC-ECD-chromatogram.



a. 1 μl gemethyleerd extract van gechloreerd tyrosine, geconcentreerd met XAD bij pH 2, dat 2,3 ng/μl MX bevat.
b. 2,4 ng/μl gemethyleerd MX onder dezelfde GC-condities (bron H. Horth, Identifications of mutagens in drinking water. Aqua, In press.).

blijken voor deze mutageniteit belangrijke componenten te zijn. Het aminozuur tyrosine lijkt een goede modelverbinding te zijn voor de vorming van mutagenen in gechloord drinkwater. Mutagene produkten als dichlooracetonitril, chloral, MX (mutant X) en de stereo-isomeer van deze stof E-MX zijn in extracten van zowel gechloreerd tyrosine als van gechloord drinkwater gevonden. Toch blijkt uit een gaschromatogram (electron capture detection) dat ook bij de chlorering van de modelstof tyrosine een groot aantal verbindingen ontstaat (zie afb. 1). Het miniscule piekje van de stof MX, die 60% van de mutageniteit van een gechloreerde oplossing van tyrosine verklaart, was in het gaschromatogram niet terug te vinden. Doordat er reeds een bekende analysemethode was kon 'MX' worden gekwantificeerd.
In Groot-Brittannië is 'MX' aangetroffen in drinkwater bereid uit rivierwater van 'upland' en 'lowland' rivieren in concentraties van 2-8 ng/l (éénmaal 23 ng/l). De berekende bijdrage van 'MX' aan de totale mutageniteit van de drinkwatermonsters bedraagt 30-40% (lowland rivers) en 40-60% (upland rivers).

In drinkwater is dikwijls een kleine hoeveelheid bromide (of verbindingen waaruit dit wordt vrijgemaakt) aanwezig. Bij de chloring van dit type water worden gebromeerde verbindingen gevormd zoals de trihalomethanen en halo-acetonitrillen. Bij de chlorering van de modelstof tyrosine in aanwezigheid van bromide ontstaat naast 'MX' ook de gebromeerde vorm 'BMX'. Deze stof veroorzaakt in de Ames-test een aantal mutanten in dezelfde grootte orde als 'MX'. In vervolgonderzoek zal worden nagegaan of 'BMX' ook in gechloord drinkwater aanwezig is.
Mw. Horth concludeerde dat de aanwezigheid van de stoffen 'MX' en 'BMX' de mutageniteit, als gevolg van de chloring van het drinkwater in Groot-Brittannië, voor een groot deel kan verklaren.
Toxicologisch onderzoek zal volgens haar moeten uitwijzen wat de risico's van deze stoffen voor de volksgezondheid zijn. Daarnaast dient de aandacht te worden gericht op de verwijdering van de precursors (humuscomplexen) en/of de verwijdering van 'MX' tijdens de drinkwaterbereiding.
De Leer (TU Delft) ging vervolgens in op de vorming van chloreringsprodukten afkomstig van de fenolische structuren van het humuscomplex. De resorcinolstructuur werd hiervoor als model gebruikt. Dit blijkt een structuur te zijn waarvan veel produkten kunnen worden afgeleid, die tijdens de chlorering van humuszuur ontstaan. De aldehyde-groep die bij veel van deze produkten voorkomt zou een voorspellende waarde kunnen hebben voor de mutageniteit van dit type verbindingen. Ook door De Leer werd aandacht besteed aan de gebromeerde verbindingen, o.a. aan gebromeerde acetonitrillen welke in de Ames-test mutagener zijn dan de gechloreerde vorm. Er werd ingegaan op analytische problemen met name de isolatie van polaire verbindingen, de keuze van de derivatiseringsmethoden (diazomethaan of methanol/zwavelzuur) en de produktidentificatie met behulp van massaspectrometrische technieken. De Leer stelde dat met de gebruikte isolatie- en identificatietechnieken niet alle groepen produkten kunnen worden geïdentificeerd en hij onderstreepte het belang van verder onderzoek naar (nog) onbekende chloreringsprodukten. In dit kader zal aan de vorming van eventuele nevenprodukten van alternatieve desinfectantia (chloordioxyde, chlooramine, ozon etc.) die met de huidige methodieken mogelijk niet worden gedetecteerd, eveneens de nodige aandacht moeten worden besteed.

Isolatietechnieken
Noordsij (KIWA) schetste een overzicht van de verschillende technieken die voor het isoleren van organische verbindingen in water aangewend kunnen worden. Genoemd werden o.a. het vriesdrogen, de adsorptie aan actieve kool, de vloeistofextractie, het isoleren met behulp van ionenwisselaars en het adsorberen aan XAD-harsen. Van deze technieken werden de voor- en nadelen besproken, waarbij op de methode van het adsorberen aan de XAD-harsen nader werd ingegaan.
Gevonden werd dat bij contaminatie van water met een aantal modelstoffen de XAD-4 hars – één van de verschillende typen XAD-harsen – het hoogste isolatierendement opleverde. De isolatie blijft echter beperkt tot lipofiele/hydrofobe verbindingen en verbindingen die bij hoge of lage pH een hydrofoob karakter aannemen. Met behulp van de XAD-isolatietechniek werd, door de mogelijkheid van fractioneren, een mutagene activiteit aangetoond van zowel industriële als natuurlijke oorsprong. Deze mutagene activiteit, die werd bepaald met de Ames-test, schijnt echter geconcentreerd te zijn in die fracties die nog niet met gaschromatografie en massaspectrometrie geanalyseerd kunnen worden. Recente bevindingen hebben verder aangetoond dat een aanzienlijk deel van het organisch materiaal bestaat uit hydrofiele verbindingen, die met behulp van de gebruikelijke XAD-technieken tot nu toe nog niet geïsoleerd konden worden. Noordsij stelde dat het noodzakelijk is over een methode te beschikken om vast te stellen of hydrofiel materiaal vanuit toxicologisch oogpunt van belang is. In de naaste toekomst zal aan de hydrofiele fractie de nodige aandacht besteed worden.

Effecten van de zuivering
De laatste voordracht van de eerste dag werd gehouden door Kool (Waterlaboratorium Oost) die de invloed van de zuivering op de mutageniteit van drinkwater behandelde en met name inging op de effecten van alternatieve desinfectiemiddelen. Zowel chloordioxyde, chlooramine als ozon kunnen mutageniteit introduceren of verhogen zij het op een veel lager niveau dan chloor. Het verhogen van de ozon-dosis kan de mutageniteit aanzienlijk doen afnemen. Het UV-stralingsniveau dat bij desinfectie wordt gebruikt heeft geen invloed op de mutageniteit. De waterkwaliteit voor de desinfectiestap bepaalt in belangrijke mate welke produkten tijdens de desinfectie worden gevormd. Kool ging vervolgens in op de effecten die de verschillende zuiveringsstappen hebben op de mutageniteit in het ruwe oppervlaktewater, die niet door desinfectie is veroorzaakt. Uit onderzoek is gebleken dat de meeste zuiveringsstappen mutageniteit kunnen reduceren. Onder gunstige omstandigheden kan de mutageniteit volledig worden verwijderd door middel van duininfiltratie en actieve-koolfiltratie. Tijdens de discussie stelde Kool dat er een kostenplaatje gemaakt zou moeten worden van enerzijds de optimalisering van de zuivering en anderzijds het onderzoek met betrekking tot identificatie en mutageniteit van organische microverontreinigingen.

Mutageniteitsonderzoek
In vitro
Tijdens de tweede dag werd de aandacht verschoven naar de toxicologische aspecten, met name mutageniteitsonderzoek en risico-analyse. Als leidraad in het onderzoek naar de identificatie van mutagene verbindingen dient veelal alleen de Ames-test. De Ames-test is echter slechts één van de mogelijkheden uit het aanbod van kortdurende *in vitro* genotoxiciteitstesten. Blakey (Health and Welfare, Canada) stelde in zijn presentatie dat de kwaliteit van drinkwater ten aanzien van genotoxiciteit duidelijk onderbouwd dient te zijn met een *in vitro* assay, of een combinatie van dit type testen. De bruikbaarheid van verschillende *in vitro* testen werd nagegaan door deze te testen met

individuele stoffen, concentraten van (drink)water en modelmengels van diverse verbindingen. Volgens Blakey kunnen twee testen als richtlijn worden aanbevolen voor het onderzoek naar mutageniteit in drinkwater: de Ames-test (Salmonella/mammalian microsome assay) en de chromosoom aberratietest met zoogdiercellen. Benadrukt werd echter dat op grond van de uitslagen van *in vitro* testen geen risico-analyse voor mens of dier uitgevoerd kan worden. *In vitro* testen dienen bevestigd te worden met *in vivo* onderzoek en kunnen mede daarom niet gehanteerd worden als een standaardmethode voor de bepaling van de kwaliteit van drinkwater. Een probleem hierbij is ook dat er tot nog toe geen ideale monstervoorbereiding en teststrategie ontwikkeld is. *In vitro* testen kunnen echter wel een bruikbaar gereedschap zijn voor het bewaken van de kwaliteit van drinkwaterbronnen, de identificatie van potentieel gevaarlijke bronnen en het evalueren van zuiveringsprocessen. De resultaten kunnen hierbij alléén in kwalitatieve zin worden geïnterpreteerd.

In vivo

Meier (US-EPA) bevestigde de conclusies van Blakey. Hij gaf aan dat in talrijke publikaties met diverse *in vitro* mutagene activiteit in drinkwater is vastgesteld. Deze mutageniteit werd veroorzaakt door contaminanten in het water, door toevoegingen tijdens de waterbehandeling of werd gevormd tijdens de distributie. Een belangrijke oorzaak van de mutageniteit is vaak de chloring van water tijdens het zuiveringsproces. Deze mutagene activiteit kon echter niet bevestigd worden met *in vivo* studies met muizen. Ook met gesynthetiseerd MX, dat *in vitro* een zeer potente mutageen is, werd *in vivo* nauwelijks enig effect gevonden. Dit houdt echter nog niet in dat de *in vitro* gevonden mutagene activiteit in gechloord water van geen betekenis zou zijn. Aangegeven werd dat hiervoor de *in vivo* testen gebruikte doses te laag waren en dat vrijwel alleen met één deelweefsel namelijk het beenmerg is gewerkt. Gesuggereerd werd om in plaats van beenmergcellen, bijvoorbeeld cellen van het maagdarmkanaal op mogelijke veranderingen te onderzoeken. Meier stelde vervolgens dat het negatieve resultaat van de *in vivo* studies ook veroorzaakt kan zijn door binding van de mutagenen aan bestanddelen van het serum tijdens transport en distriutie in het organisme. Daarnaast kan metabole inactivering (o.a. door de lever) ook een rol gespeeld hebben. Tot slot werd gesteld dat met *in vivo* testen niet alleen gechloord water maar ook andere watertypen onderzocht dienen te worden, voordat verklaard kan worden dat drinkwaterconcentraten in het algemeen niet genotoxisch zijn in intacte proefdieren.

Epidemiologie

Cantor (USA-NIH) gaf een overzicht van diverse epidemiologische studies in Amerika naar het voorkomen van bepaalde soorten kanker waarbij een mogelijk verband aanwezig zou zijn met de consumptie van gechloord drinkwater. Volgens Cantor is risicoschatting door middel van epidemiologische studies alleen mogelijk voor chloreringsprodukten en zeker niet voor andere organische microverontreinigingen in drinkwater zoals pesticiden en industriële verontreinigingen. Aan deze laatste wordt de mens via vele verschillende bronnen blootgesteld. In de Verenigde Staten kan epidemiologisch onderzoek naar carcinogene effecten van chloreringsprodukten worden uitgevoerd omdat aan de volgende voorwaarden wordt voldaan:
- de blootstelling heeft een groot verspreidingsgebied en er is een grote controlepopulatie in gebieden waar weinig of geen chloor wordt gebruikt;
- de blootstelling vindt vooral in grote steden al vanaf het begin van deze eeuw plaats, zodat de latente periode voor de betreffende carcinomen is overschreden.

Het schatten van de blootstelling in het verleden is in patiënt-controle studies een cruciale factor. Door het combineren van verschillende informatiebronnen is deze schatting mogelijk.
Het meten van een populatierisico is alleen mogelijk als het risico onder blootgestelden tenminste 20-30% hoger is dan onder niet-blootgestelden. Data van epidemiologische studies hebben een verband tussen het optreden van blaaskanker en het gebruik van gechloord water aangetoond. Voor andere typen van kanker is deze relatie voor blootstelling aan gechloord drinkwater zwak, tegenstrijdig of niet bestudeerd.

Vanaf 1975 zijn verschillende geografische studies uitgevoerd, waarvan de resultaten vaak moeilijk te interpreteren waren en slechts summiere aanwijzingen gaven in de richting van maagdarm- en blaascarcinomen. Later uitgevoerde patiënt-controle studies op basis van overlijdenscertificaten wezen in de richting van verhoogde risico's op kanker aan blaas, colon en rectum. In een recent gepubliceerde patiënt-controle studie naar blaaskanker en drinkwatergebruik werd een verhoogd relatief risico gevonden bij tenminste 40 jaar blootstelling aan gechloord drinkwater bereid uit oppervlaktewater. Voor niet-rokers die 60 jaar waren blootgesteld was het risico het grootst.
Het is niet eenvoudig epidemiologische studies onderling te vergelijken vanwege methodologische verschillen en/of tekortkomingen. Toch kan volgens Cantor niet voorbij gegaan worden aan de resultaten van deze studies bij het nemen van beslissingen inzake de drinkwaterzuivering. Het afwegen tegen de risico's van het kunnen voorkomen van 'water-borne' infectieziekten zal hierin een belangrijke rol moeten spelen.

Risicoschatting

Waters (US-EPA) schetste de risicoanalyse zoals die in de Verenigde Staten wordt uitgevoerd. In het algemeen wordt een onderscheid gemaakt tussen acuut en/of chronisch toxische stoffen en carcinogene stoffen. Voor toxische stoffen wordt uitgegaan van een drempelwaarde: de concentratie van een stof waaronder tijdens proefdierexperimenten geen effect is opgetreden. Voor carcinogene stoffen wordt ervan uitgegaan dat er geen drempelwaarde is; één molecuul is in principe in staat een gezonde cel in een kankercel te veranderen.
Voor niet-carcinogene stoffen wordt volgens een geaccepteerde procedure een Acceptable Daily Intake (ADI) berekend door gebruik te maken van de concentratie waarbij in proefdieren en/of epidemiologische studies geen effecten zijn waargenomen en een veiligheidsfactor (ook wel onzekerheidsfactor). Deze laatste is afhankelijk van de bekende toxicologische informatie en bedraagt 10, 100 of 1000. In Amerika zijn door de National Academy of Sciences (NAS) speciaal voor drinkwater richtlijnen opgesteld voor het hanteren van de onzekerheidsfactoren.
Om een concentratie in drinkwater vast te stellen wordt ook rekening gehouden met inname via voedsel en inhalatie. De consumptie van drinkwater wordt gesteld op twee liter water per dag door een persoon van 70 kg. Het zal duidelijk zijn dat de procedure afhankelijk kan zijn van een groot aantal factoren met evenzovele onzekerheden.
Voor carcinogenen wordt gebruik gemaakt van een extrapolatie van die concentraties, waarbij in proefdiermodellen effecten zijn gevonden. Er wordt geëxtrapoleerd naar een toelaatbare concentratie bij een arbitrair gekozen aanvaardbaar risico. Hiervoor zijn verschillende modellen mogelijk. De US-EPA deelt op grond van onderzoeksresultaten de stoffen in vijf categoriën in, gekenmerkt door verschillende mate van evidentie voor carcinogene eigenschappen. Vervolgens wordt een 'maximum contaminant level goal'

(MCLG) vastgesteld waarmee de uiteindelijke 'maximum contaminant level' (MCL) wordt bepaald. Voor het bepalen van deze MCL's worden drie categorieën gehanteerd:
1. humane en waarschijnlijke humane carcinogenen: MCLG is het een nulniveau;
2. mogelijke humane carcinogenen: de MCLG vaststellen door extrapolatie naar een risico van 10^{-5} tot 10^{-6} (één extra kankerpatiënt tijdens het leven van 100.000 tot 1.000.000 personen), of de ADI-waarde met een extra veiligheidsfactor;
3. stoffen waarover weinig gegevens zijn of die niet-carcinogenen zijn: de MCLG is het handhaven van de ADI-waarde.
Bij het vaststellen van de MCL's worden naast gezondheidskundige aspecten ook een aantal factoren meegewogen zoals de technische haalbaarheid, kosten en de betrouwbaarheid van analytische methoden. Een toename in de humane kankerincidentie door de consumptie van gechloord drinkwater, zoals door sommige epidemiologische studies wordt gesuggereerd, kan niet direct gerelateerd worden aan genotoxische chloreringsprodukten. Wel kan er op grond van het tot nu bekende onderzoek van worden uitgegaan dat minimalisering van het gebruik van chloor gezonder water zal opleveren. Het zal ook volgens Waters belangrijk worden een goede afweging te maken tussen de risico's verbonden aan het gebruik van chloor tegen het gebruik van andere desinfectantia en een mogelijke toename van 'water-borne' infectieziekten.
Kramers (RIVM) beschouwde het belang dat aan mutageniteitstesten voor drinkwater kan worden gehecht in relatie tot de praktijk bij de beoordeling en toelating van individuele nieuwe stoffen. De in Nederland en de meeste EG-landen gehanteerde protocollen voor het testen van stoffen op mogelijke mutageniteit en carcinogeniteit bevatten in de eerste fase een kleine set van *in vitro* testen. Wanneer deze positieve resultaten opleveren, wordt dit in de regel nog niet voldoende geacht om ingrijpende maatregelen te nemen ten aanzien van toelating, gebruik van de stof, of etikettering in het kader van de desbetreffende EG-regeling. Wel wordt dit resultaat opgevat als een waarschuwingssignaal, op grond waarvan:
- aanvullende testen voor mutageniteit en eventueel ook carcinogeniteit *in vivo* kunnen worden gevraagd;
- in de arbeidssituatie tot extra beschermende maatregelen kan worden besloten;
- in de vroege ontwikkeling van nieuwe produkten tot stopzetting van verder werk met de stof kan worden besloten.
Een speciaal punt is of naast de Ames-test nog een andere *in vitro* test moet worden toegepast. Dit is wèl aan te bevelen bij onderzoek naar oorzaak of aard van de mutageniteit, maar minder bij het gebruik als monitoring van het zuiveringsproces. De positie van kortdurende *in vitro* testen als 'waarschuwingssignaal, maar niet voldoende voor ingrijpende maatregelen' wordt gesteund door het feit dat aan de inductie van mutaties en aan het carcinogenese-proces overeenkomstige mechanismen ten grondslag liggen, en door gegevens over de waarde van deze testen als voorspellers van kankerverwekkende eigenschappen van stoffen in proefdieren. Deze voorspellende waarde is in kwalitatieve zin redelijk (mutagene stoffen zijn vaak ook kankerverwekkend) maar in kwantitatieve zin gering (van sterk mutagene stoffen kan niet worden gezegd dat ze ook sterk kankerverwekkend zijn). Toegepast op drinkwaterextracten: de *in vivo* testen zijn (voor zover uitgevoerd) overwegend negatief, maar om diverse redenen (beperkt aantal weefsels bekeken, onvoldoende hoog gedoseerd) niet voldoende om een effect uit te sluiten, volgens de criteria die daartoe bij de beoordeling van individuele stoffen worden gehanteerd. Hiermee blijven we in de situatie dat de *in vitro* gevonden positieve resultaten niet voldoende zijn voor vèrstrekkende maatregelen, maar dat binnen bereik liggende maatregelen te overwegen zijn. Tenslotte besprak Kramers de mogelijkheid om via een semi-kwantitatieve benadering de mutageniteitsgegevens toch te gebruiken voor een uitspraak over mogelijke kankerrisico's. Deze benadering gaat uit van een 'gemiddelde' relatie tussen carcinogene potentie van stoffen in dierproeven en mutagene potentie in de Ames-test. Hoewel, zoals eerder gesteld, de kwantitatieve correlatie tussen mutageniteit en carcinogeniteit voor individuele stoffen gering is, kan deze rekenwijze voor groepen van stoffen als ruwe benadering een indicatie geven. Een aldus berekende risico-indicatie zou tenminste enkele ordes van grootte lager liggen, dan het risico dat in het door Cantor besproken Amerikaans epidemiologisch onderzoek naar voren kwam.

Conclusies

Enkele belangrijke conclusies:
- Hoewel enkele zeer mutagene stoffen in drinkwater zijn geïdentificeerd, kan een belangrijk deel van de met Ames-test gevonden mutageniteit nog niet worden toegeschreven aan specifieke stoffen. Uitgaande van het feit dat elk watermonster uniek is, kan gesteld worden dat identificatie van alle mutagene verbindingen uitgesloten is.
- Mutageniteit is aangetoond in diverse fracties van drinkwaterconcentraten, die verschillende fysische eigenschappen bezitten.
- Met XAD-adsorptie als isolatietechniek wordt bij pH 7 en pH 2 hydrofoob organisch materiaal geïsoleerd. Afhankelijk van het watertype is de opbrengst 25-50% van het totaal aan organische stof in water. Van het niet geïsoleerde hydrofiele materiaal is nog niet vastgesteld of daarin mutageniteit aanwezig is. Onderzoek naar analysetechnieken voor deze groep van deze stoffen heeft een hoge prioriteit.
- *In vivo* studies met drinkwaterextracten geven nauwelijks of geen bevestiging dat met de Ames-test gevonden effecten een risico zouden vormen in het intacte organisme. Meer, en voor het testen van deze extracten geschikte, *in vivo* studies zijn nodig alvorens conclusies kunnen worden getrokken.
- Op grond van sommige epidemiologische studies in de USA bestaan er aanwijzingen voor gezondheidsrisico's voor bevolkingsgroepen die zeer langdurig gechloord drinkwater gebruiken.
- Mutageniteit heeft als 'indicator' voor de drinkwaterkwaliteit als voordeel boven chemische analyses dat het een integrale en een biologische parameter betreft. Als zodanig kan mutageniteit in kwalitatieve zin gebruikt worden voor enkele aspecten van de drinkwaterkwaliteit, maar er kan geen onderbouwde normstelling op worden gebaseerd.
- Met technische maatregelen (alternatieve desinfectie en zuiveringsmethoden als actieve-koolfiltratie) kan de mutageniteit worden verlaagd. Uit oogpunt van kwaliteit verdient dit aanbeveling ook al kan de betekenis van deze mutageniteit in termen van een gezondheidsrisico nog niet eenduidig worden vastgesteld.
- De drinkwatervoorziening in de verschillende landen is moeilijk te vergelijken, waardoor veranderingen van de desinfectiemethoden niet overal eenvoudig zijn in te voeren.
- Het onderzoek dient zich in de toekomst te richten op:
a. ontwikkeling van analytische- en isolatietechnieken voor de identificatie van hydrofiele verbindingen;
b. ontwikkeling van methodieken om genotoxiciteit van het totaal aan organische stoffen in water te bepalen;
c. ontwikkeling en optimalisering van waterzuiveringstechnieken om mutageniteit in drinkwater te verlagen en/of te verwijderen;
d. modelstudies voor het verkrijgen van meer inzicht in de relatie genotoxiciteit-molecuulstructuur.

● ● ●