

Hvordan prioriterer man hvilke stoffer der skal fastsættes grænseværdier og hvilke tendenser er der for toksicitetsvurdering?

*Emilie F. Jakobsen, forskningsassistent, PLEN, KU
ATV Heldagsmøde, september 2024*

KØBENHAVNS UNIVERSITET



Baggrund

Vi har et stort behov for at få bedre kendskab til hvilke stoffer der er i vores grundvand (1)

Traditionel måltrettet analyse:

- Udvalgte stoffer og – grupper, fx *pesticider og metabolitter, tungmetaller, industrielle kemikalier mv.*
- Høj usikkerhed omkring **risikoen** fra den ukendte andel af stoffer i vores vand
- Kun en lille del af den samlede effekt (<1%) kan forklares af de kendte og identificere stoffer vi tester for (2)

I ikke-måltrettet analyse:

Her måles **“alt”** – vi er nødsaget til at prioritere det der bidrager mest til den samlede giftighed



Ny opgørelse: Så ofte bliver der fundet pesticidrester i de enkelte kommuner

5.3.2024 05:00:00 CET | [Danmarks Naturfredningsforening](#)

Del [f](#) [in](#) [X](#) [e](#) [w](#)

I hele landet bliver der fundet rester af pesticider i drikkevandsboringerne

kom-

PFAS-forurening langt mere udbredt i grundvand end hidtil

104 steder

højt

17.4.2023



Er vores drikkevand i fare?

5.3.2024 | 25M

Indenfor den giftigste i vores drikkevand



VORES DRIKKEVAND ER TRUET

Danske Regioner anbefaler til en sammenhængende beskyttelse af vores drikkevand

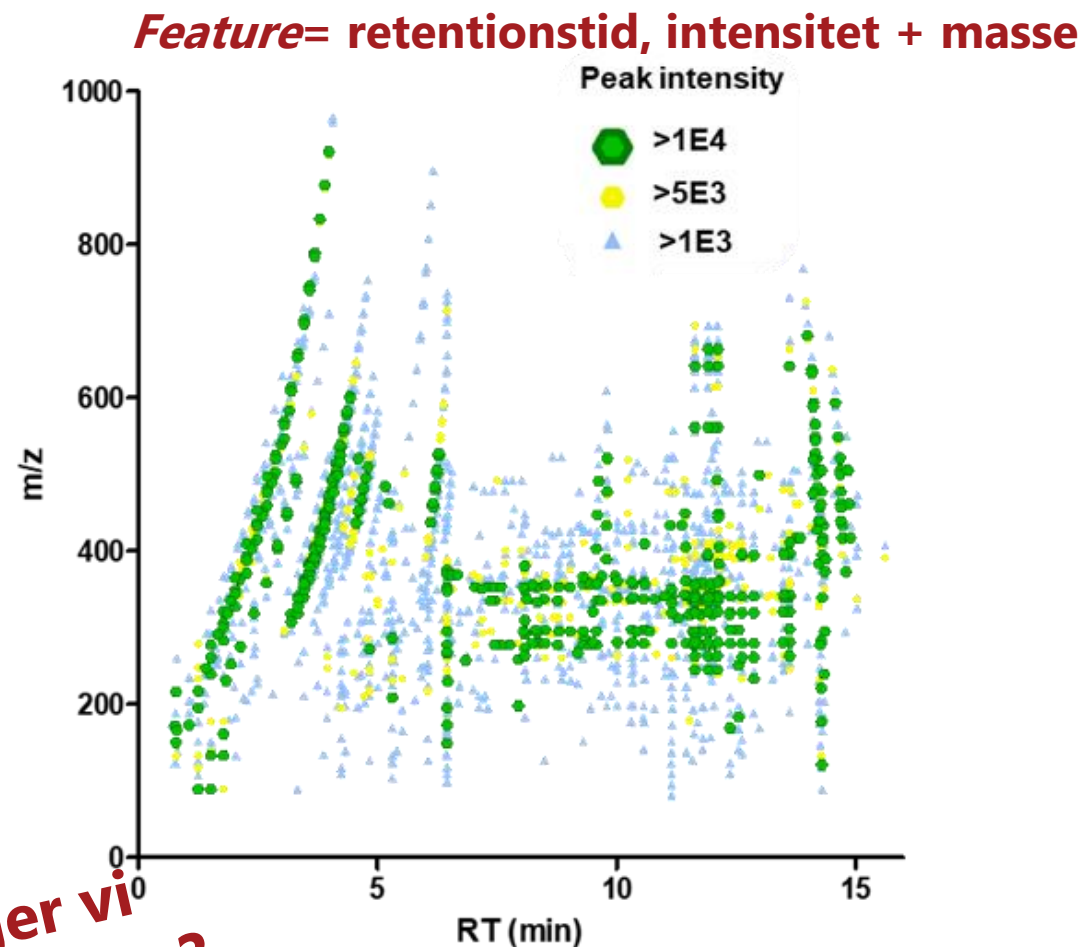
ur- og Biovidenskabelige Fakultet

vand fra et enkelt dansk
lige virkninger. Vi skal måle
pesticider - og vi har allerede
ne fra Københavns Universite

Ikke-målrettede analyser – hvad finder vi?

- Høj-opløseligt massespektrometer (HRMS) → forbedret følsomhed og højere nøjagtighed når vi måler kemiske stoffer (1)
- Vi får en bedre forståelse for ukendte, miljøfremmede stoffer i vores prøver
- **Kemiske fingeraftryk** af vandprøver
- Mønstergenkendelse mellem prøver indsamlet fra forskellige steder, eller til at opdage ændringer i forureningsmønstre over tid (1,3)

**Udfordringen:
hvordan udvælger vi
hvad vi skal prioritere?**

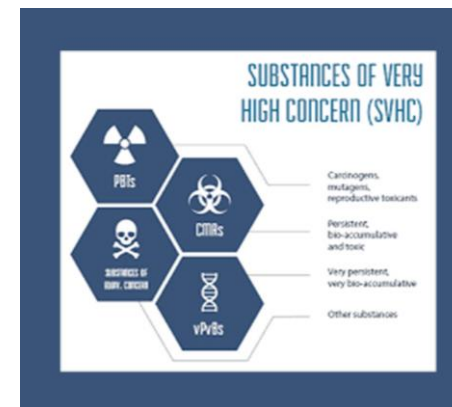


Kemisk fingeraftryk fra projektet, AQUAPLEXUS, Tisler, S, (KU)

Prioriteringsstrategi – Hvad vægter højest?

Vi kan ikke måle/lave grænseværdier for alle kemikalier i vandmiljøet

- Kemikalier registeret under REACH (1907/2006) kan være særligt vigtige at prioritere (3)
- Definition af **problematiske** stoffer i REACH = "*muligt kræftfremkaldende, mutagene, hormonforstyrrende eller reproduktionstoksiske*" (3,4)
- Svært nedbrydelige, ophobelige i levende organismer eller giftige (PBT) er også vigtige (3)
- PFAS-forbindelser er også inkluderet i mange nye undersøgelser (5)
- Og hvad med de naturlige toksiner/stoffer der ender i vandmiljøet?



Prioriteringslister – hvad skal vi have fokus på?



Database som udvælger lister der hyppigt anvendes i regulatoriske sammenhænge (6)

[NORMAN WEBSITE](#) | [NORMAN DATABASE SYSTEM](#) | [HOME](#) | [LOGIN](#)

NORMAN SUSPECT LIST EXCHANGE

Search

Show all substances

Batch conversion of identifiers

Search criteria – Use category

- ☐ Biocides (BIOCID)
- ☐ Drinking water chemicals (DW)
- ☐ Drugs of abuse (DOA)
- ☐ Flame retardants (FRET)
- ☐ Food additives (FOODA)
- ☐ Food contact chemicals (FOODC)
- ☐ Human metabolites (HUME)
- ☐ Human neurotoxins (HUTOX)
- ☐ Indoor environment substances (INDOOR)
- ☐ Industrial chemicals (IND)
- ☐ Metals and their compounds (MET)
- ☐ Natural toxins (NATOX)
- ☐ Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS)
- ☐ Persistent, mobile and toxic substances (PMT)

Search criteria – Individual substance(s)

Enter a part of the 'SusDat ID' or 'Substance Name' or 'CAS No

Kombinere listerne til ens kemiske analyse

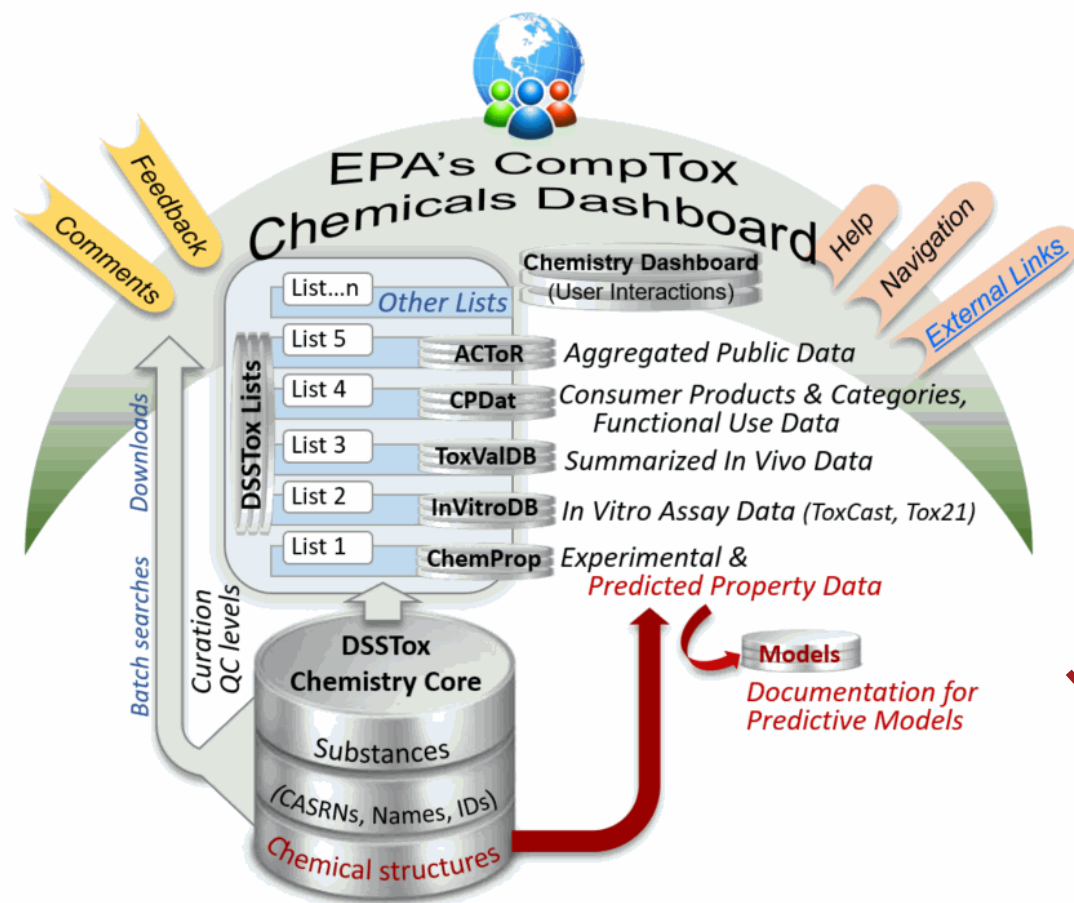
Information for “ukendte” stoffer:

1. Struktur
2. Iboende kemiske egenskaber
3. *Evt. Anvendelse*
4. *Evt. Giftighed*

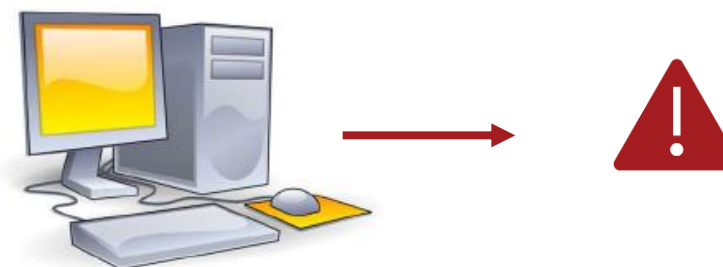
Search criteria – Batch search

- ☐ S1/MASSBANK NORMAN Compounds in MassBank
- ☐ S2/STOFFIDENT HSWT/LfU STOFF-IDENT Database of Water-Relevant Substances
- ☐ S3/NORMANCT15 NORMAN Collaborative Trial Targets and Suspects
- ☐ S4/UJIBADE University of Jaume I
- ☐ S5/KWRSJERPS KWR Drinking Water Suspect List
- ☐ S6/ITNANTIBIOTIC Antibiotic List: ITN MSCA ANSWER
- ☐ S7/EAWAGSURF Eawag Surfactants Suspect List
- ☐ S8/ATHENSSUS University of Athens Surfactants and Suspects List
- ☐ S9/PFASTRIER PFAS Suspect List: fluorinated substances
- ☐ S10/SWISSPHARMA Pharmaceutical List with Consumption Data
- ☐ S11/SWISSPEST Swiss Insecticides, Fungicides and TPs
- ☐ S12/NORMANEWS NormaNEWS for Retrospective Screening of New Emerging Contaminants
- ☐ S13/EUCOSMETICS Combined Inventory of Ingredients Employed in

Prioriteringslister –CompTOX



- Database over tusindvis af kemikalier og deres effekt, testet for *in vitro* assays
- Danner baggrund for flere modeller der kan finde sammenhæng mellem kemiske stoffer/funktionelle grupper og deres giftighed (3)
- Kan bruges til at udpege de kemiske stoffer som rejse et **flag** (potential problematiske stoffer)



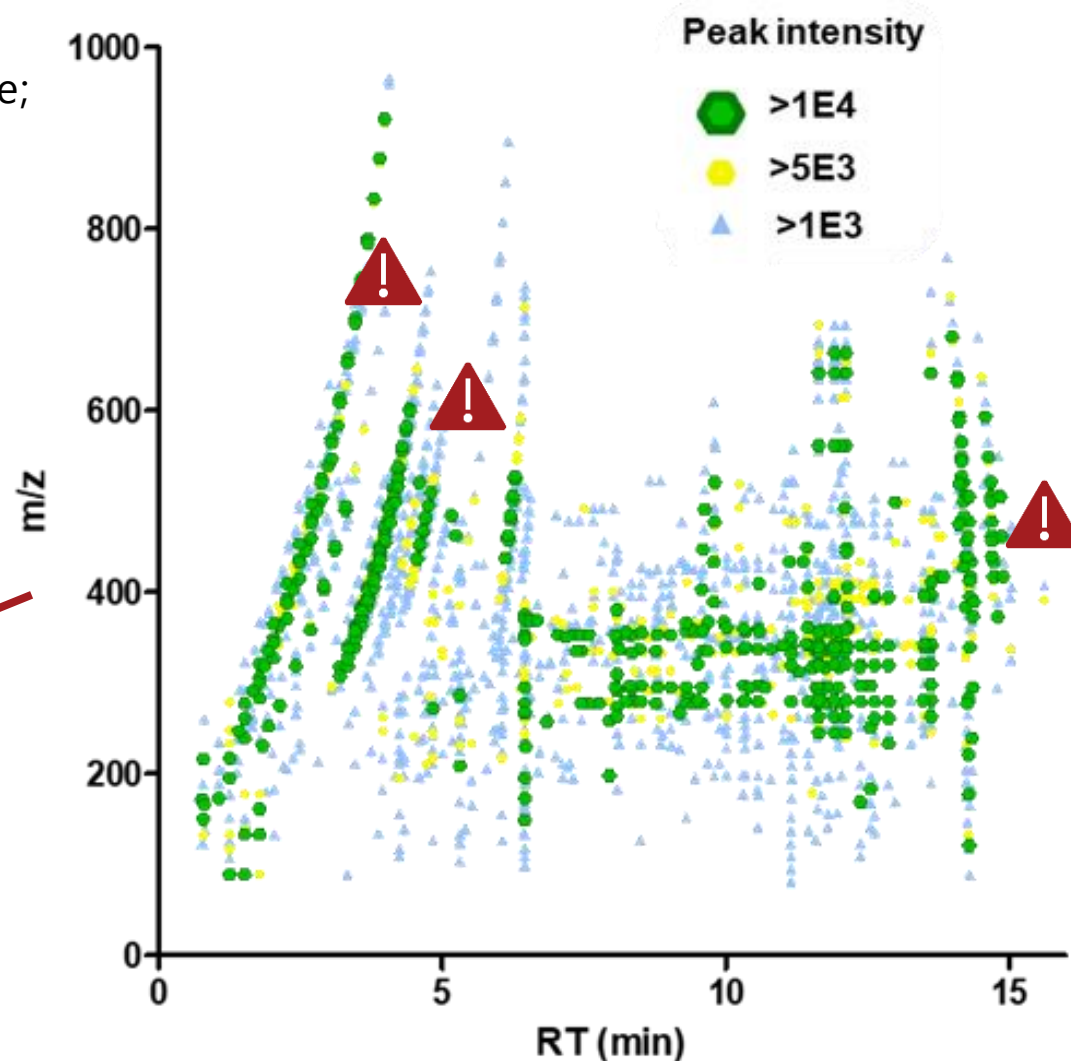
Prioriteringsstrategi

Lister kan bruges som inklusionslister *inden* kemisk analyse; eller til at prioritere *efter* kemisk analyse

- **Potentielt problematiske** stoffer rejse et "flag" i vores analyse hvilket indikere at vi skal være særligt opmærksomme og undersøge nærmere
- Potentielt problematisk $\neq$ reel risiko

Hvad udgør en reel risiko?

$$\text{Risiko} = \text{eksponering} \times \text{fare}$$



Hvordan vurdere vi effekt/giftighed af ukendte forurenende stoffer?

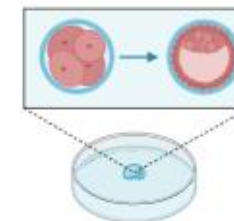
- Vi er nødsaget til at vurdere risiko på baggrund af **effekt** (= data!)
- "*Giftighed*" referere til et kemikalies evne til at forårsage en biologisk skadelig effekt
- Giftighedsforsøg: fastsætter den koncentration som fører til en målbar biologisk effekt på et eller flere udvalgte parametre

Human toksicitet

*In vivo* dyreforsøg*In vivo* dyreforsøg:

Vækst
Udvikling
Reproduktion

Kræft-udvikling
Opførsel
Stofskifte

In vitro celleassays*In vitro* forsøg:

Hormonforstyrrelse
DNA-skader
Etc.

In silico modellering*In silico*:

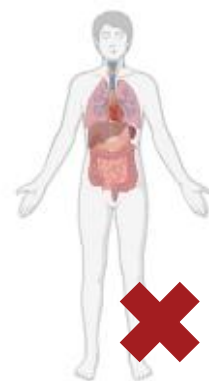
Modellering
Sammenhæng ml.
Kemisk struktur +
biologisk viden
(QSARs)

Hvordan vurdere vi effekt/giftighed af ukendte forurenende stoffer?

Usikkerhed på to ting

- **Viden om giftighed** → hvor sikre er vi på den effekt stoffet har?
- **Kemiske identifikation** → hvor sikre er vi på at vi har fundet det rigtige stof og i hvilke koncentrationer?

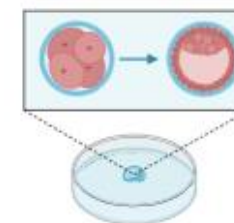
Human toksicitet



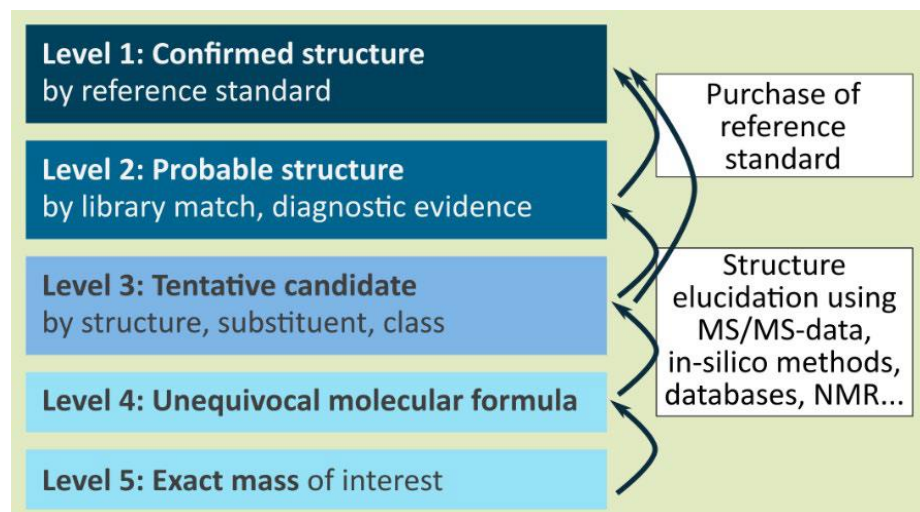
In vivo dyreforsøg



In vitro celleassays

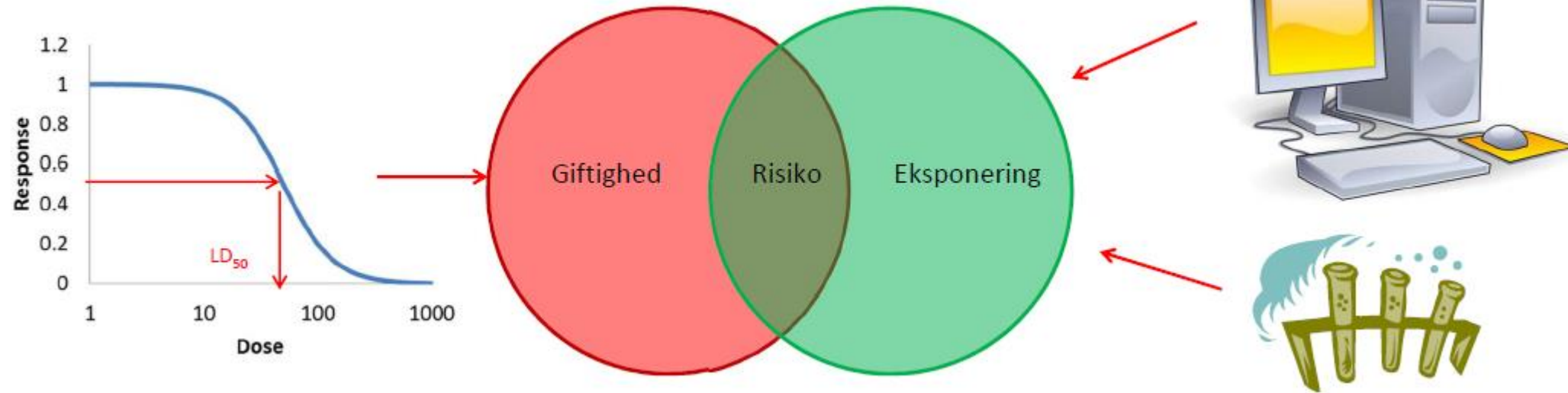


In silico modellering



Niveauer af sikkerhed for korrekt identifikation af de påviste stoffer, GEUS (2024)

Risiko



Cedergreen (2022)

$$\text{Risiko kvotient (RQ)} = \frac{\text{Eksponering (målt eller estimeret koncentration)}}{\text{Giftighed (Effektkoncentration evt. med sikkerhedsfaktor)}}$$

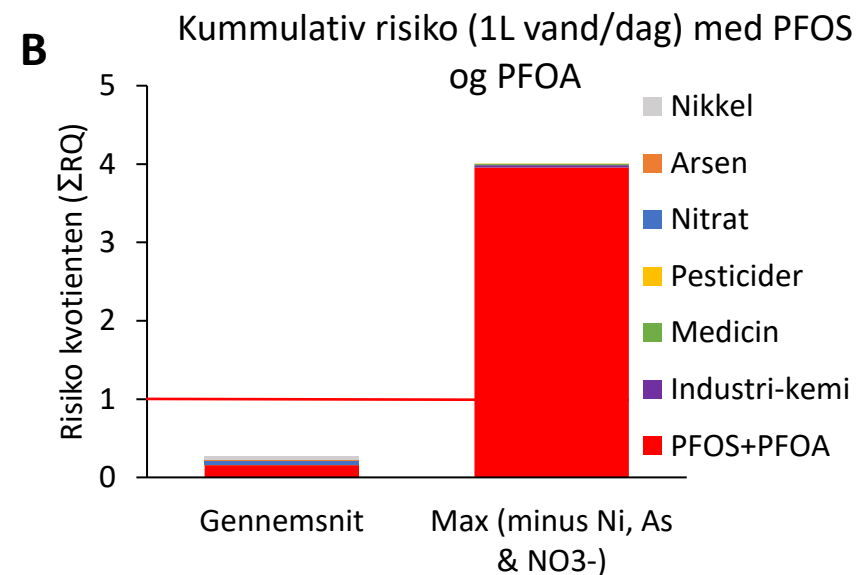
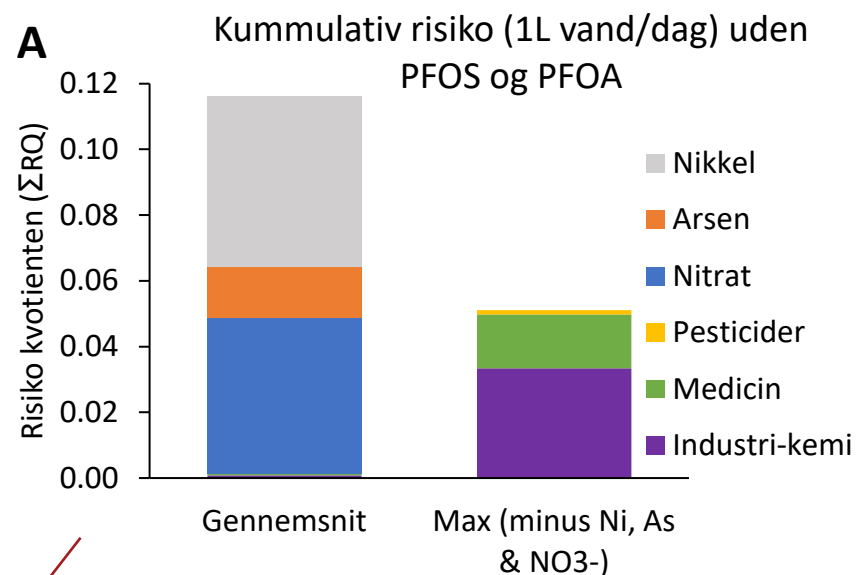
RQ < 1 Lav risiko

RQ = 1 Koncentration = grænseværdien

RQ > 1 Højere end tilladte grænseværdi

Hvad bidrager til giftigheden?

- Her ses den kumulative risiko (1L vand/dag) lavet for 60 vandopløselige forurenende stoffer som ikke normalt indgår i monitoreringsprogrammerne, på baggrund af grundvandsprøver fra 23 lande (Loos et al., 2010)
- Her ses den kumulative risiko over de 10 hyppigst fundne stoffer
- "Max" referer til den maximale accepteret daglig indtag (ADI)
- Ved effekt-baseret/risiko-baseret prioritering, er **prioriteringen** helt anderledes



Danske gennemsnit over fund af nikkel, arsen og nitrat

I praksis: Risiko-baseret prioritering

ELSEVIER

journal homepage: www.elsevier.com/locate/watres

Risk-based prioritization of suspects detected in riverine water using complementary chromatographic techniques

Frederic Been^{a,*}, Anneli Krueve^b, Dennis Vughs^a, Nienke Meekel^a, Astrid Reus^a, Anne Zwartsen^a, Arnoud Wessel^c, Astrid Fischer^{c,d}, Thomas ter Laak^a, Andrea M Brunner^{a,*}

^a KWR Water Research Institute, P.O. Box 1072, Nieuwegein 3430 BB, the Netherlands

^b Department of Environmental Science and Analytical Chemistry, Stockholm University, Svante Arrhenius väg 16, Stockholm 106 91, Sweden

^c Department of Technology and Sources, Evides, P.O. Box 4472, Rotterdam 3006 AL, the Netherlands

^d Faculty of Civil Engineering and Geosciences, TU Delft 2628 CN, the Netherlands

- Undersøgelse af overfladevand i Meuse og Rhinen
- Nye forurenende stoffer → analyseret og screenet ift. Risiko
- Estimerede koncentrationer (eksponering) ud fra analytisk metode
- Giftighed estimeret fra *in vitro*- og QSARs databaser

EKSPONERING	FARE
×	×
×	



Fokus på indsats mod de stoffer som medfører den største risiko

- Kun de ukendte stoffer som indikere "medium" eller "høj" risiko analyseres yderligere

I praksis: Bestemmelse af ukendt stof i Rhinen

I 2022 opdages et ukendt stof ved floden Lippe som udløber til Rhinen

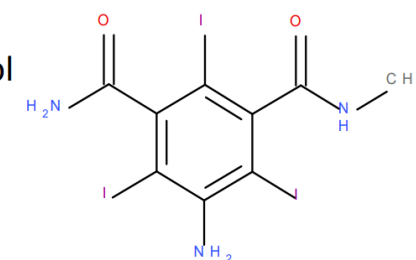
- Ukendt stof måles til m/z 571.78
- Sammenligner vandprøver langs floden
- Flere test for at lokalisere udledningskilde
- Deling af information = **MATCH!**

5-amino-2,4,6-triiodo-N-methylsophthalamide

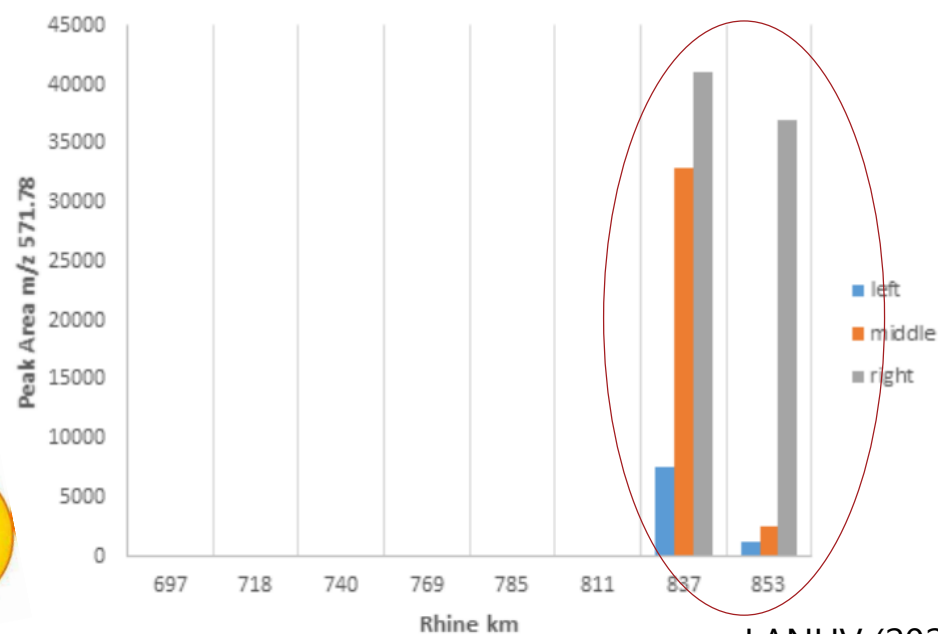
Molar mass:
570.7751 g/mol

CAS: -

$C_9H_8I_3N_3O_2$



- Stoffet menes at dannes i spilderensningsanlæg
- Ingen data omkring miljøadfærd eller giftighed;
- Modellering viser at det ikke er let nedbrydeligt



LANUV (2024)

Skal overholde grænseværdi på 0,1 µg/L

Fremtiden

Fokus på indsats mod de stoffer som medfører den **største risiko**

- Vi udvider det kemiske rum
- Ikke-målrettede analyser er fortsat begrænset af **metode, kvalitet** af data fra databaser og **identifikation** af de nye forurenende stoffer
- Ikke-målrettede metoder er i brug, i Europa, men det er vigtigt for harmonisering at vi **standardisere** metodevalg og fastsætter grænser for hvordan vi skal prioritere fremadrettet
- Grænseværdier skal prioriteres for de stoffer som bidrager **mest til den samlede effekt**
- Ikke-målrettede analyser kan bruges til at identificerer forureningskilder og teste rensningsteknologier og bestemme hvilke stoffer der er mest problematiske



Referencer:

1. Bollmann U.E, Kjøller C., Badawi N., Vidkjær N. H., Thorling L., Non-target screening som værktøj til risikoanalyse af grundvandstrusler, 2024, GEUS rapport 2024/17, <https://pub.geus.dk/>
2. Simoni tekst
3. Meekel N, Vughs D, Béen F, Brunner AM. Online Prioritization of Toxic Compounds in Water Samples through Intelligent HRMS Data Acquisition. Anal Chem. 2021 Mar 30;93(12):5071-80
4. Been F, Kruve A, Vughs D, Meekel N, Reus A, Zwartsen A, et al. Risk-based prioritization of suspects detected in riverine water using complementary chromatographic techniques. Water Res. 2021 Oct 1;204:117612.
5. Jakobsen E. F., Cedergreen N., Poulsen R., Bollmann U. E., Brug af ikke-målrettede analyser til vurdering af vandkvalitet: Hvordan prioriterer vi, hvad vi leder efter?. Manuskript til Vand & Jord-magasin, (under revision, kan fås ved forespørgsel)
6. Sepman H, Malm L, Peets P, Kruve A. Scientometric review: Concentration and toxicity assessment in environmental non-targeted LC/HRMS analysis. Trends Environ Anal Chem. 2023 Dec 1;40:e00217
7. Non-Target Analytics - The Search for the Unknown, [LANUV \(nrw.de\)](https://www.lanuv.nrw.de/) og [20_5-Amino-246-triiodo-N-methylisophthalamide_englisch.pdf \(nrw.de\)](https://www.lanuv.nrw.de/media/2023/05/20_5-Amino-246-triiodo-N-methylisophthalamide_englisch.pdf) for specifikt stof nævnt som eksempel her
8. Been F, Kruve A, Vughs D, Meekel N, Reus A, Zwartsen A, et al. Risk-based prioritization of suspects detected in riverine water using complementary chromatographic techniques. Water Res. 2021 Oct 1;204:117612
9. Cedergreen N., Vandet er aldrig helt rent - men er det farligt? Effekt-baseret prioritering af kemikalier - vejen frem for regulering Europa? Oplæg ATV møde, marts 2022, [Nina Cedergreen - Er vandet helt rent \(atv-jord-grundvand.dk\)](https://www.atv-jord-grundvand.dk/)
10. Loos R., et al. Pan-European survey on the occurrence of selected polar organic persistent pollutants in ground water (2010) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20554303/>

