



A. van Leeuwenhoeklaan 9  
3721 MA Bilthoven  
Postbus 1  
3720 BA Bilthoven  
[www.rivm.nl](http://www.rivm.nl)  
KvK Utrecht 30276683  
T 030 274 91 11  
F 030 274 29 71  
[info@rivm.nl](mailto:info@rivm.nl)

**Datum**  
3 maart 2019  
**Behandeld door**  
Els Smit (RIVM-VSP)  
T 030-2743392  
[els.smit@rivm.nl](mailto:els.smit@rivm.nl)

# memo

## Inhoud

1. Inleiding: eerdere risicobeoordeling voor drinkwater.....	2
2. Humaan-toxicologische risicogrens.....	2
3. Afleiding drinkwaterrichtwaarde voor melamine .....	2
4. Rekening houden met verwante stoffen .....	3
5. Trigger voor de aanwezigheid van cyanuurzuur .....	3
6. Referenties.....	4

## **1. Inleiding: eerdere risicobeoordeling voor drinkwater**

In de zomer van 2016 constateerde drinkwaterbedrijf Evides voor melamine een overschrijding van de signaleringsparameter van 1 µg/L. De ILT heeft daarop het RIVM gevraagd om voor melamine een toxicologische risicobeoordeling uit te voeren en een drinkwaterrichtwaarde af te leiden. De humaan-toxicologische beoordeling leidde tot een voorlopige drinkwaterrichtwaarde voor melamine van 50 µg/L (Mengelers et al, 2016). De waarde is als voorlopig (indicatief) aangemerkt omdat geen rekening is gehouden met de gelijktijdige aanwezigheid van structuuranalogen van melamine en omdat de meest recente literatuur niet is beoordeeld. Op basis van het RIVM-advies heeft de ILT een tijdelijke ontheffingswaarde van 5 µg/L vastgesteld. Tot deze concentratie mag het drinkwaterbedrijf bij overschrijding van de signaleringsparameter het water toch innemen. De ontheffingswaarde is echter tijdelijk en het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat (IenW) heeft het RIVM gevraagd met een advies te komen voor een drinkwaterrichtwaarde die rekening houdt met combinatietoxiciteit als gevolg van structuuranalogen.

De afleiding van de drinkwaterrichtwaarde is besproken in de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht en daarna voorgelegd aan de Werkgroep en Stuurgroep normstelling water en lucht van het ministerie van IenW. Dit document is een samenvatting van de inhoudelijke onderbouwing.

## **2. Humaan-toxicologische risicogrens**

De drinkwaterrichtwaarde is de concentratie in drinkwater die bij levenslange inname niet leidt tot onacceptabele gezondheidsrisico's. Uitgangspunt is de Toelaatbare Dagelijkse Inname (TDI), dit is de hoeveelheid van een stof die mensen dagelijks mogen binnenkrijgen zonder daarvan nadelige effecten te ondervinden. De TDI wordt meestal berekend op basis van proefdierstudies. Er worden veiligheidsfactoren toegepast om de resultaten te vertalen naar de mens. Soms kan epidemiologische informatie worden gebruikt.

Melamine heeft een lage acute toxiciteit, maar kan onoplosbare complexen vormen met bepaalde, structuurverwante zuren, zoals cyaanuurzuur of urinezuur. Deze kristallen kunnen nierschade veroorzaken. Bij langdurige blootstelling kunnen blaas- en/of nierstenen ontstaan, wat in proefdieren uiteindelijk tot blaaskanker kan leiden. Het RIVM heeft de TDI gebaseerd op het ontstaan van blaas- of nierstenen in een 13-weeken studie bij ratten. Daarbij is de internationaal geaccepteerde methode van de Europese Voedsel- en Warenautoriteit (EFSA) gebruikt. Uit de rattenstudie is de concentratie berekend die 10% effect veroorzaakt en is het bijbehorende betrouwbaarheidsinterval bepaald. De ondergrens van dit interval (16 mg/kg lichaamsgewicht per dag) is het uitgangspunt voor de TDI. Op deze concentratie zijn standaard veiligheidsfactoren toegepast om te corrigeren voor studieduur (factor 3), voor de variatie tussen proefdieren (factor 10) en voor de vertaling van proefdier naar de mens (factor 10). Dit levert een TDI van 0,05 mg/kg lichaamsgewicht per dag.

## **3. Afleiding drinkwaterrichtwaarde voor melamine**

Op basis van de TDI wordt berekend wat de concentratie in drinkwater mag zijn als mensen dit dagelijks gebruiken. Hierbij is uitgegaan van internationaal afgestemde aannames over lichaamsgewicht (70 kg) en drinkwaterconsumptie (2 L per dag). Bij de berekening wordt er rekening

mee gehouden dat mensen melamine ook via andere bronnen kunnen binnenkrijgen. Daarom mag het drinken van water voor maximaal 20% bijdragen aan de TDI (EC, 2018; WHO, 2017). Met deze uitgangspunten wordt de drinkwaterrichtwaarde voor melamine berekend als:

$$\frac{0,05 \text{ mg/kg}_{\text{ig}} \times 0,2 \times 70 \text{ kg}_{\text{ig}}}{2 \text{ L}} = 0,35 \text{ mg/L} = 350 \text{ } \mu\text{g/L}$$

#### 4. Rekening houden met verwante stoffen

Uit onderzoek in onder andere ratten, katten, honden, varkens en vissen is gebleken dat de effecten van de combinatie van melamine en cyanuurzuur groter zijn dan wanneer de stoffen apart worden toegediend. EFSA (2010) citeert verschillende studies die er op wijzen dat de niertoxiciteit van melamine minimaal twee keer zo hoog wordt bij gelijktijdige blootstelling aan eenzelfde dosis cyanuurzuur. In twee andere studies met ratten was de toxiciteit van de combinatie van melamine en cyanuurzuur vergelijkbaar met die van een 12 tot 20 keer hogere dosering van enkel melamine. Er is beperkt bewijs dat twee bacteriële afbraakproducten van cyanuurzuur, ammelide en ammeline, ook kristallen kunnen vormen met melamine, maar voor deze stoffen is zo weinig informatie beschikbaar dat EFSA geen TDI heeft kunnen afleiden (EFSA, 2010). In de TDI voor melamine is gelijktijdige blootstelling aan cyanuurzuur niet meegenomen. Het RIVM heeft geadviseerd om hiervoor een veiligheidsfactor van 10 toe te passen. In een indicatieve beoordeling is dit een gebruikelijke factor om onzekerheid te verrekenen die niet beter kan worden gekwantificeerd. In aanwezigheid van cyanuurzuur moet de drinkwaterrichtwaarde voor de som van melamine, melem en melam dus een factor 10 lager zijn dan wanneer alleen melamine aanwezig is, namelijk 35  $\mu\text{g/L}$ .

Er zijn aanwijzingen dat de aan melamine verwante stoffen melem en melam, die ook in oppervlaktewater zijn aangetroffen, op dezelfde manier met cyanuurzuur kunnen reageren als melamine. Daarom is de hierboven berekende drinkwaterrichtwaarde van toepassing is op de som van melamine, melem en melam. Omdat het molecuulgewicht van deze drie stoffen verschilt, kun je de afzonderlijke concentraties niet zomaar optellen. Door met molaire concentraties te werken, druk je de drinkwaterrichtwaarde uit in melamine-equivalenten. De drinkwaterrichtwaarde van 350  $\mu\text{g/L}$  melamine-equivalenten komt overeen met 2,8  $\mu\text{M}$ , die van 35  $\mu\text{g/L}$  met 0,28  $\mu\text{M}$ .

#### 5. Trigger voor de aanwezigheid van cyanuurzuur

Uit het bovenstaande volgt dat er twee drinkwaterrichtwaarden zijn 35  $\mu\text{g/L}$  (0,28  $\mu\text{M}$ ) als er cyanuurzuur aanwezig is en 350  $\mu\text{g/L}$  (2,8  $\mu\text{M}$ ) als er geen cyanuurzuur aanwezig is. De vraag is nu welke concentratiegrens moet worden gebruikt voor de aanwezigheid van cyanuurzuur en hoe de verhoogde toxiciteit moet worden meegenomen. Dit is uitgewerkt voor een concentratiegrens van 10  $\mu\text{g/L}$  cyanuurzuur.

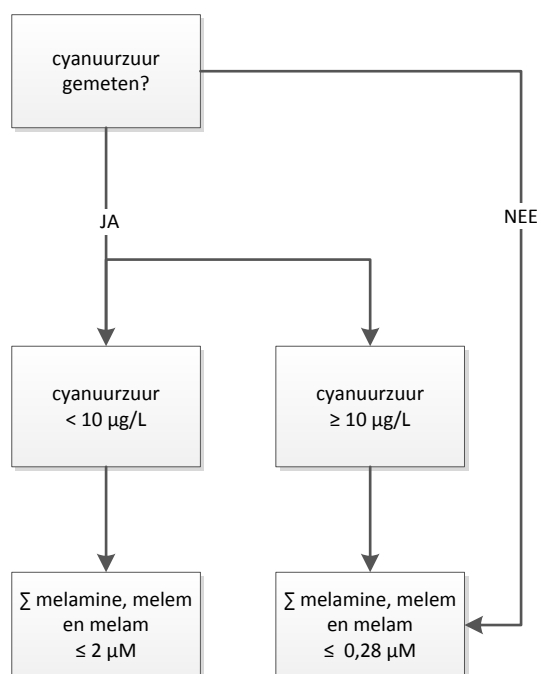
Als we de trigger voor cyanuurzuur op 10  $\mu\text{g/L}$  zetten, doet het probleem zich voor dat bij een iets lagere concentratie cyanuurzuur (bijvoorbeeld 9  $\mu\text{g/L}$ ) de totale toxiciteit te hoog wordt. De 9  $\mu\text{g/L}$  leidt niet tot de 10-keer lagere drinkwaterrichtwaarde, maar levert wel een toxiciteit die gelijk staat aan die van 90  $\mu\text{g/L}$  melamine. Als we dan toch ook nog 350  $\mu\text{g/L}$  melamine toestaan, is de toxiciteit gelijk aan die van 440  $\mu\text{g/L}$  melamine en dit is hoger dan de acceptabele grens van 350  $\mu\text{g/L}$ . Cyanuurzuur en

melamine reageren in een 1:1 verhouding en bij 10 µg/L levert de combinatie van beide een toxiciteit die gelijk staat aan die van 100 µg/L melamine. Bij 10 µg/L cyaanuurzuur blijft er van de originele 350 µg/L dus nog 250 µg/L (2 µM) over voor het resterende melamine.

Dit levert het volgende resultaat:

- Als cyaanuurzuur aanwezig is in concentraties < 10 µg/L, mag de som van melamine, melem en melam niet hoger zijn dan 2 µM.
- Als cyaanuurzuur aanwezig is in concentraties ≥ 10 µg/L, mag de som van melamine, melem en melam niet hoger zijn dan 0,28 µM.

De figuur hieronder geeft het bovenstaande schematisch weer. Als er geen informatie is over de aanwezigheid van cyaanuurzuur, geldt de lagere waarde. De hogere waarde mag alleen worden gebruikt als metingen bevestigen dat de concentratie cyaanuurzuur lager is dan 10 µg/L. De waarden gelden ook alleen voor de situatie dat de concentratie cyaanuurzuur lager is dan de som van melamine, melem en melam en er dus geen cyaanuurzuur overblijft naast het melamine-cyanuraatcomplex. Dat is voor nu een realistische situatie.



## 6. Referenties

- EC. 2018. Common Implementation Strategy for the Water Framework Directive (2000/60/EC). Guidance Document No. 27. Technical Guidance For Deriving Environmental Quality Standards. Updated version 2018. Brussels, Belgium. European Commission.
- EFSA. 2010. Scientific Opinion on Melamine in Food and Feed. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM) and EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF). EFSA Journal 8 (4): 1573.
- Mengelers M, Fragki S, Slob W. 2016. Risicobeoordeling en afleiding voorlopige richtwaarde voor melamine in drinkwater. Advies van het RIVM aan de Inspectie voor Leefomgeving en Transport. Datum 09-

08-2016.

WHO. 2017. Guidelines for drinking-water quality, 4th edition, incorporating the 1st addendum (chapters). Available via [https://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/publications/drinking-water-quality-guidelines-4-including-1st-addendum/en/](https://www.who.int/water_sanitation_health/publications/drinking-water-quality-guidelines-4-including-1st-addendum/en/)