

Riskkaraktärisering av exponering för nitrosodimetylamin (NMDA) från kloramin använd vid dricksvattenberedning

av Kjetil Svensson



Innehåll

Sammanfattning.....	3
Bakgrund	4
Användning av desinfektionsmedel/avskiljande barriärer	5
Framställning av kloramin.....	6
Bildning av N-nitrosodimetylamin (NDMA) från kloramin	7
Halter i dricksvatten.....	11
Beredning med kloramin vid svenska vattenverk.....	12
Exponering	13
Toxikologi NDMA:	14
Absorption	14
Distribution och utsöndring	14
Metabolism	15
Hälsoeffekter människa (med fokus på gentoxicitet och cancereffekter)	15
Epidemiologi: cancer effekter	15
Effekter på försöksdjur och in vitro (med fokus på gentoxicitet och cancereffekter)	16
Kronisk exponering och cancerstudier	16
Gentoxicitet och relaterade biologiska endpoints.....	17
Verkningsmekanism	17
Riskvärdering	18
Internationella bedömningar.....	20
Riskkaraktisering.....	20
Slutsatser.....	22
Referenser.....	23
Bilaga 1:Detaljerad toxikologi	34
Bilaga 2: Reduktion av NDMA bildning.....	39

Förkortningar

ATSDR = Agency for Toxic Substances and Disease Registry

SLV = Livsmedelsverket

MSB = myndigheten för samhällsskydd och beredskap

WHO = World Health Organisation (Världshälsoorganisationen)

USEPA = Environmental Protection Agency (USA; motsvarar Naturvårdsverket i Sverige)

IARC = International Agency for Research on Cancer

IPCS = International Programme on Chemical Substances

TD₀₅ = den dos som ger tumörer i 5 procent av försöksdjuren

TDI = Tolerabelt dagligt intag

NOAEL = No-Observed-Adverse-Effect Level är den lägsta experimentella dos som applicerats utan att ge någon skadlig effekt/riskökning. Vanligen tas NOAEL fram direkt från dos-responssamband, men så kallade expert judgement kan även ingå i denna bedömning. NOAEL utgör startpunkt vid etablerandet av ett TDI.

NOM = naturligt organiskt material

NDMA = N-nitrosodimetylamin

DMA = dimetylamin

Sammanfattning

Humushalterna i råvatten ökar beroende på olika miljöfaktorer som klimat, markernas jordmån och vegetation. Det gör att vattenverken troligen blir tvungna att öka dosen av beredningskemikalier (bl.a. desinfektionskemikalier) för att få en bra dricksvattenkvalitet.

Desinfektion av vatten stoppar effektivt många skadliga ämnen, och används när man bereder dricksvatten av såväl ytvatten som grundvatten. En vanlig desinfektionskemikalie är kloramin som huvudsakligen används för att motverka efterväxt på ledningsnätet. Kloramin kan dock bilda nitrosaminer, bl.a. nitrosodimetylamin (NDMA) som troligen är cancerframkallande. Användningen av kloramin som desinfektionsmedel är utbredd och många människor kan därmed exponeras för NDMA.

Livsmedelsverket fick 2010 medel från Myndigheten för samhällsskydd och beredskap (MSB) för att studera detta närmare.

En kartläggning av användningen av kloramin vid yt- och grundvattenverk i Sverige genomfördes med hjälp av en enkätundersökning. Utifrån den samt information från vattenverkens webbplatser uppskattades den totala användningen. Sammanlagt rör det sig om cirka 2,85 miljoner konsumenter som får kloraminbehandlat dricksvatten.

Genom en litteraturstudie studerades i vilken utsträckning NDMA bildas vid kloraminbehandling. NDMA kan bildas från flera olika prekursorer (utgångsämnena). Några exempel är dimetylamin (DMA), aminer som oxideras till DMA samt kväve från naturligt organiskt material (NOM). Till detta kommer olika fysikaliska och kemiska betingelser som ytterligare komplicerar vår förståelse av NDMA-bildningen.

Det saknas i stort sett uppgifter om verkliga halter av NDMA i svenskt dricksvatten. Därför är det i nuläget bara möjligt att uppskatta halterna utifrån litteraturuppgifter av olika prekursorer och betingelser, främst utifrån den antagna mängden DMA i vattnet.

Slutsatsen är att livstidscancerrisken knappast skulle kunna uppgå till ett extra cancerfall på miljonen (1×10^{-6}), även om denna uppskattning är mycket osäker. Denna mycket låga risknivå brukar anses som acceptabel enligt allmänna riskhanteringsprinciper. Men NDMA kan också bildas vid produktion och konservering av livsmedel, och av föreningar som redan finns i eller sätts till livsmedel. Detta är den allra största källan till NDMA.

Bakgrund

En dricksvattenanläggning består i princip av vattenverk och en distributionsanläggning. En större dricksvattenanläggning kan vara komplicerad, bestående av vattenverk med flera olika beredningssteg och en distributionsanläggning som består av ledningsnät och anordningar på ledningsnätet (exempelvis reservoarer, tryckstegringsstationer, ventiler, luftningsanordningar, pumpar, osv.). Omkring 85 procent av befolkningen i Sverige får sitt dricksvatten från cirka 2 000 allmänna, oftast kommunägda, dricksvattenanläggningar. Det finns cirka 1 800 allmänna anläggningar som försörjs med grundvatten och cirka 200 anläggningar som försörjs med ytvatten. Eftersom ytvattenanläggningarna normalt är större än grundvattenanläggningarna försörjs ändå ungefär hälften av konsumenterna med ytvatten, en fjärdedel med naturligt bildat grundvatten och en fjärdedel med grundvatten, där grundvattenbildningen förstärks genom infiltration. I Sverige finns det ungefär 67 000 kilometer ledningsnät. Allmänna anläggningar omfattas av livsmedelslagstiftningen. Den direkta myndighetskontrollen (offentliga kontrollen) är kommunal. Livsmedelsverket ansvarar för lagstiftningen och för att informera, utbilda och ge råd om tillämpningen av lagstiftningen.

Under 2009 tog Livsmedelsverket fram en ”Kemisk riskprofil för dricksvatten” (Livsmedelsverkets rapport nr 14, 2009). En riskprofil innebär en genomgång av relevant litteratur för att sammanfatta kunskapsläget inom området ur ett svenskt perspektiv. Riksprofilen är tänkt som ett underlag för beslut om åtgärder för att förebygga och att minska risken för konsumenter att utsättas för kemiska ämnen vilka kan ha skadliga hälsokonsekvenser på sikt. Syftet var att,

- att identifiera viktiga kemiska ämnen,
- att identifiera befintligt underlag för att uppskatta exponeringen
- och eventuella hälsokonsekvenser för svenska konsumenter,
- att identifiera viktiga kunskapsluckor,
- att ge underlag till fortsatt agerande.

I denna pekades biprodukter vid desinfektion av dricksvatten ut som ett område som borde undersökas närmare, speciellt efter kloramindesinfektion.

De ökande humushalterna i råvattnet beroende på olika miljöfaktorer som klimat, markernas jordmån och vegetation innebär att vattenverken troligen kommer att bli tvungna att öka dosen av beredningskemikalier (bland annat desinfektionskemikalier) på sikt för att uppnå en bra dricksvattenkvalitet.

Desinfektion av vatten är en effektiv barriär för många patogener vid beredning av dricksvatten och används för såväl ytvatten som för grundvatten. Vanligaste metoderna är kemisk desinfektion med klor i form av natriumhypoklorit eller klordioxid, desinfektion med UV-ljus eller med ozon. Kloramin som räknas som ett sekundärt desinfektionsmedel används också, men huvudsakligen för att motverka efterväxt ute i distributionsnätet. Kloramin kan ge upphov till bildan-

det av nitrosaminer; bland annat nitrosodimetylamin (NDMA) som är en trolig humancarcinogen. Användningen av kloramin som desinfektionsmedel är utbredd och exponeringen kan därmed antas omfatta många människor. Dessa faktorer tillsammans ledde till att Livsmedelsverket 2010 ansökte och beviljades medel från Myndigheten för samhällsskydd och beredskap (MSB) för att studera detta närmare.

Användning av desinfektionsmedel/avskiljande barriärer

De metoder som används för desinfektion av dricksvatten i Sverige är tillsats av oxidationsmedel samt belysning med ultraviolett ljus (UV). Kännetecknande för oxidationsmedel är att de mycket lätt reagerar med andra ämnen, som då oxideras. Oxidation innebär att det ämne som oxideras tvingas lämna ifrån sig en eller flera elektroner. På detta sätt kan dött organiskt material brytas sönder till mindre delar, medan effekten på levande organismer blir att livsviktiga beståndsdelar i cellmembranen oxideras så att den drabbade mikroorganismen dör.

Till de vanligaste desinfektionskemikalierna för dricksvatten hör klor, klordioxid, natriumhypoklorit, ozon och belysning med UV-ljus samt kloramin som huvudsakligen används ute i distributionsnätet.

Ofta används en kombination av dessa. Ozon och UV-ljus är två metoder som på senare tid kommit att aktualiserats alltmer i Norden. Många virus och encelliga organismer som parasiterna Giardia och Cryptosporidium, överlever de ganska låga klordoser som används i Sverige. Både desinfektion och kemisk fällning i kombination med filtrering fungerar som säkerhetsbarriärer mot mikroorganismer. Idag pågår en trend mot minskad desinfektion. Framför allt är det kemisk desinfektion med klorföreningar som tas bort på många vattenverk. På en del vattenverk ersätts kloreten med andra metoder, oftast UV-ljus.

Kemisk fällning och filtrering ger ingen fullständig behandling, 90-99,9 procent av partiklarna, inklusive mikroorganismer, avskiljs. Konstgjord grundvattenbildning med lång uppehållstid i marken, minst två till tre månader, ger en mycket bra säkerhet. Detta gäller även för naturligt grundvatten. Är uppehållstiden i marken för kort kan mikroorganismer finnas kvar i vattnet, virus anses kunna transporteras längst i akvifären.

Fritt klor tillsatt i form av klorgas eller hypoklorit är kraftiga desinfektionsmedel och ger en effektiv avdödning men verkar normalt under en kort tid. Ett svagare desinfektionsmedel är kloramin, men genom sin stabilitet kan den ge en god baktericid effekt i ledningsnät. Kloramin föredras därför att den kan ge ett mer kontrollerat reaktionsmönster med lägre halter av biprodukter och därmed även färre lukt- och smakstörningar. Det används i första hand av de stora ytvattenverken som har intresse av att nå ut med desinfektionseffekten i långa ledningsnät. Ozon är ett alternativt oxidationsmedel och har en god barriärverkan mot bakterier, andra encelliga organismer och de flesta virus. Ett problem är att avdödade mikroorganismer och det sönderdelade organiska materialet kan ge upphov till mikrobiologisk tillväxt i ledningsnäten.

UV-ljus verkar på ett annat sätt än de oxiderande medlen. UV-ljuset påverkar främst levande mikroorganismer genom att skada cellens DNA. UV är mycket effektivt mot encelliga parasiter som Giardia och Cryptosporidium liksom mot de flesta bakterier. Vissa virus är dock motståndskraftiga mot UV. Det finns spekulationer om att en del mikroorganismer ibland kan reparera de UV-orsakade DNA-skadorna.

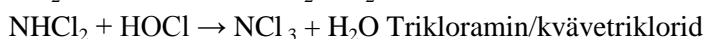
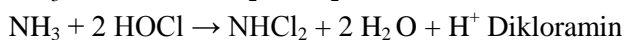
Till sist finns de avskiljande barriärerna, till exempel membranfilter. Avskiljning med membran teknik kan vara mycket effektiv. Den enklaste formen, mikrofiltrering, ger dock inte ett tillräckligt skydd. Porerna i mikrofilter kan släppa igenom virus.

I kombination med kemisk fällning visar beräkningar att filter av ultrafilterkvalitet ger en god avskiljning av virus även om de har viss andel filterporer som är större än de minsta virusen. För vattenverk utan kemisk fällning krävs nanofilter för att avskilja virus. Nanofiltren har ännu tätare membran vilket ger betydligt högre investerings- och driftskostnader än ultrafilter.

Membranfilter rekommenderas dock inte som ensam mikrobiologisk barriär då membranens skick är avgörande för effekten. En anläggning med skadade membranelement eller läckor i kopplingar ger ett sämre skydd.

Framställning av kloramin

Kloramin tillverkas vid doseringen genom samtidig inblandning av avvägda mängder klor eller hypoklorit och ammoniumjon, till exempel via ammoniumsulfat, till vattnet. Det finns även en teknik med dosering av färdigberedd lösning av monokloramin. Det är monokloramin som är den önskvärda desinfektionsprodukten, men även dikloramin och i vissa fall även trikloramin kan bildas, vilket ger otrevlig lukt. Vilka kloraminer som bildas styrs av vid vilket pH reaktionen sker. Då pH överstiger 8,5 gynnas bildning av monokloramin framför dikloramin, och för att få trikloramin måste pH normalt ligga under 5. Vilken typ av kloramin som bildas beror förutom på pH av ett flertal faktorer såsom koncentrationsförhållandet ammoniak/klor, temperatur och alkalinitet (Thuresson, 1996). Kloramin bildas då klor reagerar med ammonium enligt:



Summan av kloraminerna kallas bundet aktivt klor. Viktsförhållandet klor/ammoniak bör vara 3,5:1 för att undvika att fri klor bildas och minimera överskottet av ammoniak. Det framställda koncentratet av monokloramin bör ha ett pH-värde på 9,0 för att undvika bildning av trikloramin. Om klor tillsätts innan dosering av ammonium fås en momentan desinfektion under den tid då fritt aktivt klor finns i vattnet, vilket ger en barriäreffekt. Denna barriäreffekt försämras dock i närvaro av naturligt organiskt material (NOM). Klor reagerar även med oorganiskt material och innehållet av fritt klor förbrukas så länge vattnet innehåller ämnen som kan oxideras. Halten av exempelvis järn eller mangan i vattnet påverkar hur mycket klor som behöver

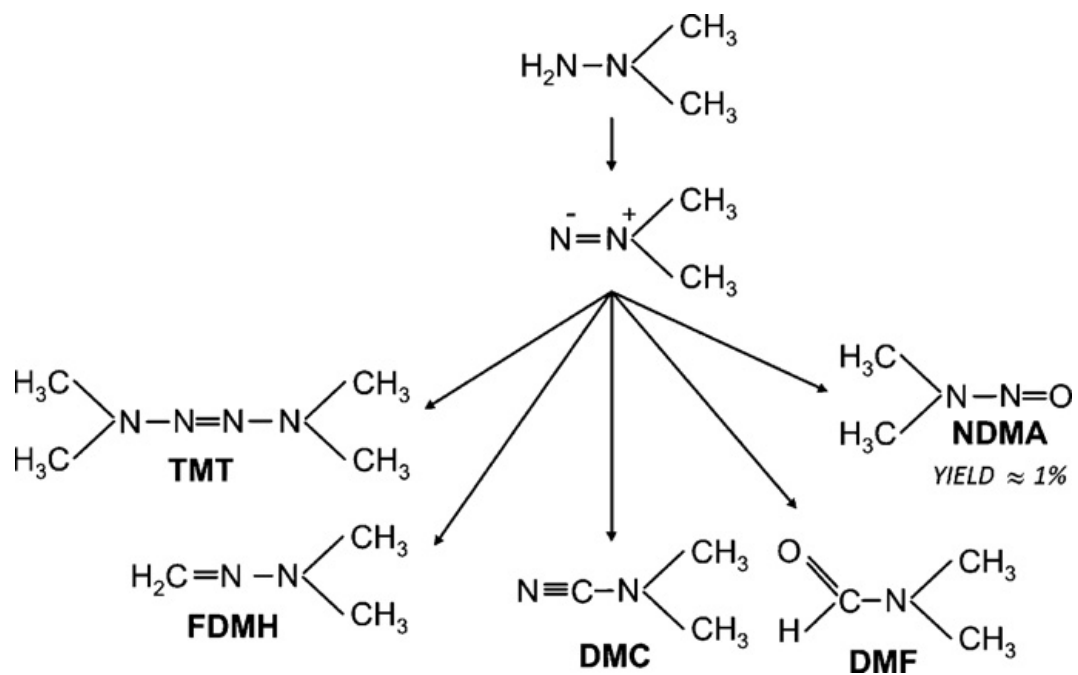
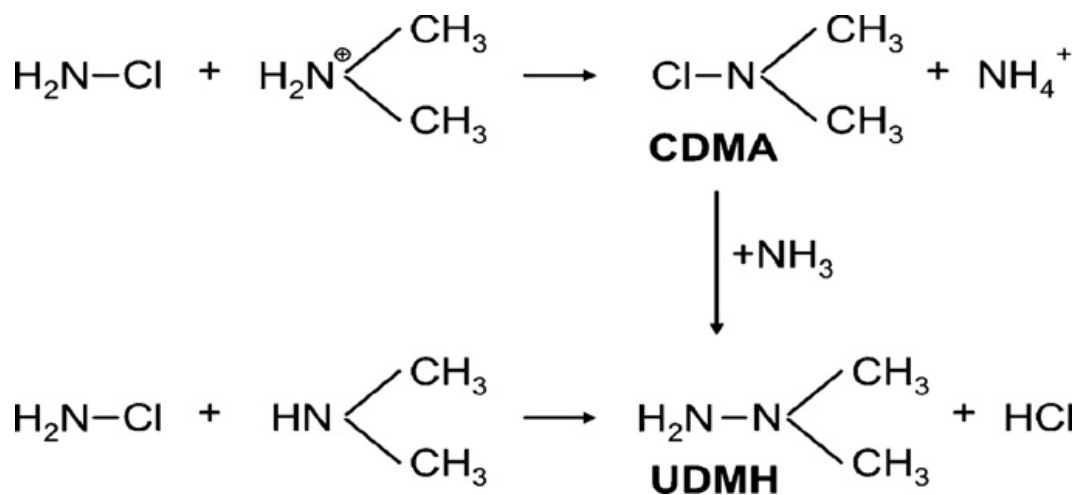
tillsätts för att ett överskott av fritt aktivt klor ska erhållas. För att erhålla en restkoncentration av fri klor i vatten som även innehåller ammoniak måste man först tillfredställa klorbehovet, dvs tillsätta så mycket klor att de bildade kloraminerna förstörs och uppkomsten av fri klor möjliggörs.

För att bättre kunna styra reaktionerna och vilka produkter som bildas kan en färdigberedd lösning med monokloramin tillsättas, dock med förlust av ”barriäreffekten” som följd (Hågland 1999). Även en kort tids dosering med fritt klor innan ammoniak tillsats ger en en dålig ”barriäreffekt” på grund av dels den relativt låga tillåtna halten av klorföreningar i Sverige (1,0 mg/l räknat som Cl₂) och dels kort reaktionstid. Om ett särskilt beredningssteg för reducering av klorföreningar finns får kloröverskottet (oavsett klorform) bara vara maximalt 0,4 mg/l.

Bildning av N-nitrosodimetylamin (NDMA) från kloramin

NDMAs bildning i dricksvatten är i första hand förknippat med kloraminbehandling. Tre olika vägar för NDMA-bildning som är relevanta för dricksvattendesinfektion har identifierats. När det gäller de första två vägarna, kommer sannolikt kväve-prekursorerna (dvs. dimetylamin (DMA) och trimetylamin) att vara desamma, fastän DMA och trimetylaminhalten i vatten i allmänhet är otillräckliga för att förklara den mängd av NDMA som bildas (Gerecke och Sedlak, 2003, Mitch och Sedlak, 2004, Mitch och Schreiber, 2008).

Vid den första bildningsvägen, har kloraminbehandling satts i samband med bildandet av NDMA (se Figur 1; Mitch et al. 2003a) från monokloramin, eventuellt tillsammans med reaktionen av dikloramin med organiskt kväve under loppet av dagar (Schreiber och Mitch, 2006a). Fastän monokloramin dominerar i kloraminbehandlade system kan låga koncentrationer av dikloramin i allmänhet också uppstå. Organiskt kväve som prekursor är vanligtvis förknippat med utsläpp av avloppsvatten, och anläggningar som använder vatten påverkat av avloppsvatten kan löpa särskilt stor risk (Schreiber och Mitch, 2006b) för bildning av NDMA. Organiskt kväve produceras också som en konsekvens av vanlig oxidation av NOM, såsom humusämnen (Chen och Valentine, 2007).



Figur 1. Föreslagen bildning av NDMA från monokloramin och dimetylamin via dimetylhydrazin.

Dessa författare, Chen och Valentine, har tillsammans med Gereke och Sedlak (2003) visat att kloraminbehandling av naturligt organiskt material (NOM) svarar för bildandet av betydande mängder NDMA. Vid de allra högsta tillåtna doserna av totalt aktivt klor som tillåts i Sverige (0,4 mg/l) har vid ett fåtal provtagningar däremot ingen bildning av NDMA påvisats (personal communication, Per Ericsson). Enligt Chen och Valentine (2006), är oxidation av naturligt organiskt material av kloraminer det hastighetsbildande steget vid bildning av NDMA. I en senare publikation, fann Chen och Valentine (2007) att den dimetylaminkoncentration som fanns i flodvattnet, 0,5 µg/l, endast kunde förklara 15 procent av bildad NDMA samtidigt som huvuddelen av mängden nitrosamin som bildats berodde på bildningen från NOM.

Industrins utsläpp av nitrosaminer kan också vara ett bekymmer för vattentäcker (Sedlak et al., 2005). Andra prekursorer av betydelse för dricksvatten inkluderar katjoniska flockningsmedel baserade på tertiära- och kvartära aminer, (Wilczak et al. 2003) samt anjonbytare (Najm och Trussell, 2001).

Vid den andra bildningsvägen kan klorering i närvaro av nitrit snabbt bilda nitrosaminer (Choi och Valentine, 2003; Schreiber och Mitch, 2007). Denna bildningsväg är sannolikt mindre viktig, eftersom fritt klor och nitrit inte samtidigt finns i så betydande koncentrationer i dricksvattenanläggningar, utan det är mer en misstanke om möjlig bildning i distributions-systemet.

Den tredje vägen för NDMA:s bildning involverar ozonering av nedbrytningsprodukter av svampmedlet tolylfluamid, vilket dokumenterats av Schmidt och Brauch (2008).

Det finns inte tillräcklig forskning som undersökt NDMA:s bildning i distributionssystem. Vid bildandet av NDMA via den första vägen förväntas denna fortsätta i system där kloramin använts på grund av den långsamma bildningen av dikloramin. Det har visats att NDMA-nivåerna i distributionssystemet ökar med ökad uppehållstid i distributionssystemet (Barrett et al, 2003; Wilczak et al, 2003; Charrois och Hrudey, 2007). Enstaka stickprov från ledningsnätet i Sverige efter 1 dygns transporttid har emellertid inte kunnat påvisa NDMA (< 2 ng/l).

Brytpunkten vid klorering och uppehållstiden för fritt klor i systemet har betydelse för i bildningen av NDMA. I ett småskaloförsök, rapporterade Charrois och Hrudey (2007) en 93 procent minskning av NDMA-bildning till 3 ng/l när fritt klor förekom 2 timmar före kloraminbehandlingen, jämfört med när inget fritt klor användes. I ett laborieförsök av sekundär desinfektion, minskade bildningen av NDMA vid förklorering. Klorering vid ett Cl: N molförhållande på 0,5 producerade NDMA halter större än 200 ng/l, jämfört med försumbara nivåer av NDMA när kloreringen skedde vid ett Cl: N molförhållande av 4 (Schreiber och Mitch, 2005). När ammoniak redan är närvarande i vattnet, kan en deaktivering av prekursorer uppnås med fritt klor genom att ge en klordos som överstiger brytpunkten (Schreiber och Mitch, 2007). Förklorering rekommenderas inte i Sverige på grund av ökad risk för bildning av trihalometaner.

Choi & Valentine (2002a) visade att NDMA bildas genom en reaktion mellan monokloramin och DMA, en alltid närvarande amin i ytvatten. Cirka 12 µg NDMA per liter producerades

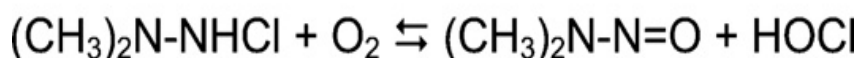
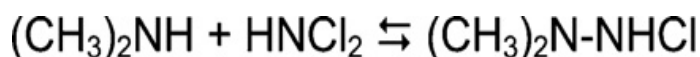
vid reaktion mellan 4,5 mg av DMA per liter och 5 mg av monokloramin efter 24 timmar vid pH 7. Maximal bildning av NDMA inträffade när förhållandet mellan DMA och monokloramin var ungefär 1:1. Ingen betydande mängd NDMA bildades genom reaktion av hypoklorsyra med DMA i avsaknad av ammoniak. En reaktionsmekanism och en toxikokinetisk modell för NDMA:s bildning föreslogs. I andra studier (Choi & Valentine, 2002b), har en reaktion med 4,5 mg av DMA per liter och 5 mg monokloramin per liter producerat 12 µg NDMA per liter, vilket ökade till 60 µg/l när monokloramindosen höjdes till 100 mg/l.

Choi & Valentine (2002b) har visat att bildningen av NDMA mellan DMA och monokloramin inte kräver närvaro av nitrit. Men NDMA kan också bildas genom reaktion av DMA med hypoklorsyra (underklorsyrighet) i närvaro av nitrit, och ökas hypoklorsyrakoncentrationen ökar också koncentrationen av NDMA (Choi & Valentine, 2003). I frånvaro av hypoklorsyra ökade NDMA koncentrationen från 0,34 till 0,65 mg/l samtidigt som nitritkoncentrationen ökade från 2,3 till 46 mg/l i närvaro av 5 mg DMA per liter. När 5 mg hypoklorsyra/l satts till blev NDMA-koncentrationen mellan 0,14-15 µg/l.

När avjoniserat vatten spetsat med DMA behandlades med kloramin, ökade NDMA koncentrationen med ökande dos och når en steady-state nivå på cirka 70 ng/l vid en tillsats av 50 mg monokloramin per liter. När DMA koncentrationen varierades med en tillsats av en fix dos på 5 mg monokloramin per liter, erhöles en maximalt producerad mängd av NDMA på 11 µg/l vid en tillsats av 10 mg DMA per liter (Choi et al., 2002).

Liknande resultat erhöles av Mitch & Sedlak (2002b), som visade att NDMA kunde bildas under kloraminbehandling av DMA med andra sekundära aminer. Den koncentration av NDMA som bildades (cirka 25 µg/l, med en DMA koncentration på 45 mg/l och av monokloramin på 50 mg/l) var ungefär en storleksordning högre än den bildning av NDMA i dricksvatten som skedde mellan DMA och natriumhypoklorit. Bildandet av NDMA visade sig vara pH-beroende och snabbast i intervallet från pH 6 till pH 8 (det vanliga intervallet för dricksvatten desinfektion). Ökades monokloraminkoncentrationen (50-125 mg/l) ökades också bildningshastigheten av NDMA.

NDMA kan också genereras av en reaktion mellan **dikloramin** och DMA (se Figur 2; dikloramin kan vara en oönskad biprodukt som bildas vid kloraminbehandling eller brytpunktsklore-ring). När dikloramin (16 mg/l) sattes till DMA (~ 100 µg/l) under 8 timmar bildades cirka 1,5 µg NDMA per liter jämfört med cirka 0,1 µg/l i närvaro av monokloramin (10 mg/l; Schreiber & Mitch, 2005).



Vatten klorerades (kloramin) med (5 mg klor per liter, Cl₂: N 5:1) hjälp av antingen klor följt av ammoniak eller ammoniak följt av klor eller med redan bildad monokloramin. De erhållna NDMA halterna låg alla i intervallet 9-11 ng/l, vilket tyder på ordningen vid tillsättandet inte är en viktig faktor vid NDMA-bildning (Najm & Trussell, 2001).

Fastän DMA fungerar som prekursor för NDMA-bildning, har flera studier visat att koncentrationen av DMA i vattnet inte kan förklara den NDMA som bildas vid desinfektion. I en studie rapporterades det till exempel att "tiram" (tidigare bekämpningsmedel) var en mer effektiv prekursor än DMA (Graham et al., 1996). Möjliga NDMA-prekursorer har diskuterats av Siddiqui & Atasi (2001) och Mitch et al. (2003b).

NDMA kan förväntas bildas vid klorering av ytvatten som innehåller ammoniak på grund av förekomsten av monokloramin. Men i en undersökning av desinfektionbiprodukter i grundvatten innehållande 5-25 mg ammoniak-kväve/l som behandlats med upp till 1,5 mg klor var NDMA koncentrationen lägre än 0,02 µg/l (Duong et al., 2003).

I stort sett saknas data över NDMA-halter i dricksvattensystem i Sverige förutom några enstaka haltdata (se vidare avsnittet Exponering). Teoretiskt kan man försöka beräkna halten av bildad NDMA vid användning av kloramin, åtminstone via prekursorerna DMA. Halten av DMA i vatten (flodvatten, sjöar samt avloppspåverkat vatten) kan variera från några µg/l upp till 200 µg/l enligt Nawrocki och Andrzejewski (2011).

Vid de vattenverk i Sverige som använder kloramin (natriumhypoklorit och ammoniumsulfat) i sin beredning var halterna i allmänhet vid tillsättandet cirka 0,2-0,3 mg/l av klor och 4-10 ggr lägre av ammoniak (kvävekällan), det vill säga 0,05-0,03 mg/l vatten (omräknat till molär koncentration: 0,006-0,008 mM av klor och 0,002-0,004 mM av ammoniak (kväve)). Oftast reageras dock båda ämnena i förväg och färdiguppbounden kloramin sätts till systemet. Dock, sjunker koncentrationen snabbt ute på ledningsnätet och kan gå ned till cirka 10 procent av utgångskoncentrationen och i vissa fall än lägre.

Halter i dricksvatten

I 390 prover av ytvatten (råvatten) från 101 vattenverk i Ontario från 1990 till juli 1998 var halterna av NDMA detekterbara (> 1 ng/l) vid 37 anläggningar. Den genomsnittliga halten i råvattnet var 1,3 ng/l (IPCS, 2002). Den högsta halten av NDMA i råvatten vid två vattenverk 1996 var 8 ng/l (IPCS, 2002).

Vid provtagning 1990 av NDMA från 24 grundvatten i Ontario låg dessa under detektionsgränsen (detektionsgränser varierade mellan 1 och 10 ng/l; OME, 1991). I en review av Nawrocki and Andrzejewski, (2011) redovisas NDMA-halter i råvatten från en nationell screeningstudie i Japan och befanns vara som allra högst 10 ng/l. Uppgifter på halter i europeiska vatten är bristfälliga och saknas helt när det gäller avloppsvatten enligt samma författare.

I 313 prover av berett dricksvatten från 100 platser i Ontario mellan 1994 och 1996, påvisades NDMA vid minst ett tillfälle vid 40 av dessa 100 platser (detektionsgränsen var 1 ng/l). Den genomsnittliga halten var 2,7 ng/l. Den högsta halten uppmättes i prover från dricksvattenanläggningar med en specifik fällningskemikalie (polyamin/alum; OME, 1996). En halt på 40 ng/l uppmättes vid vattenverket i Huntsville, Ontario. NDMA upptäcktes också i alla 20 prover som samlats in från 4 vattenverk som använde den specifika fällningskemikalien. Den genomsnittliga halten av NDMA i dessa 20 prover var 12 ng/l, medan den genomsnittliga halten i de återstående 293 proverna för de platser där den specifika fällningskemikalien inte användes var <2 ng/l.

Nyligen genomförda undersökningar i Kanada av berett dricksvatten visade på nivåer av NDMA från <1 till 12 ng/l, med ett undantag där nivån rapporterades överstiga 100 ng/l i distributionssystemet (Charrois et al., 2004, Tugulea et al., 2008).

I en kanadensisk undersökning 2009 av 33 dricksvattenanläggningar (Tugulea et al., 2010), uppmättes låga halter av NDMA vid tre anläggningar. Halter på 1-2 ng/l NDMA hittades i både det utgående dricksvattnet från vattenverket och i distributionsnätet.

En undersökning av NDMA halter i dricksvattensystem i Kalifornien 2001 (DHS, 2002) visade att i tre av 20 vattenverk som använde kloramin översteg NDMA halten 10 ng/l, medan åtta vattenverk som endast använde fri klor hade nivåer under 5 ng/l.

Beredning med kloramin vid svenska vattenverk

I tabellen nedan anges namn på de vattenverk som använder kloramin i sin dricksvattenberedning. Vidare anges kommun, antal anslutna abonnenter och dricksvattenproduktion per dygn. Varje vattenverk försörjer i vissa fall ett flertal kommuner med dricksvatten.

I sista kolumnen anges mängden doserad kloramin för respektive vattenverk som uppgivit att de använder kloramin som beredningskemikalie (desinfektionsmedel) vid dricksvattenrening. Den dosering som angetts baseras i regel på en kombination av tillsatt natriumhypoklorit och ammoniumsulfat med klor i överskott. Uppgifterna i tabellen nedan har framtagits huvudsakligen via en enkätundersökning genomförd av Livsmedelsverket under sommaren-hösten 2011 utsänd till de vattenverk som enligt tidigare uppgifter använde kloramin i sin beredning av dricksvatten.

Kommun- (geografisk placering)	Vattenverk	Anslutna (antal)	Vattenproduktion (m ³ /d)	Dosering "klor" + ammonium (g/m ³)
Jönköping	Gränna	2 590	625	0,3-0,4 (0,20-0,27)
Karlskrona	Lyckeby	41 248	13 152	0,25-0,3
Skara	Borgunda	85 000	23 288	0,09 NH ₃ ?
Laxå	Laxå	4 515	1 150	0,20 +0,05
Norrköping	Borg	90 000	37 827	0,35?
Norrköping	Strömsfors	528	1 317	0,18?
Norrköping	Åby	4 980	1 710	0,18?
Järfälla	Görväln	560 000	125 000	0,2-0,35
Botkyrka	Norsborg	1 208 200	225 000	0,2-0,3?+ 0,06
Ekerö	Lövö	-	143 000	0,2-0,3?+ 0,07
Vebberöd	Vombverket	330 000	97 665	0,28
Höör	Ringsjöverket	400 000	95 254	framtiden
Tranås	Fröafall	14 500	4 700	0,25+0,06?
Varberg	Kvarnagården	53 700	18 200	0,30
Växjö	Rottne	2 288	418	?
Uppsala	Gränby	153 840	25 535	?
Uppsala	Bäcklösa	153 840	20 977	?

Exponering

WHO tillämpar för dricksvatten en standardmässig daglig konsumtion på 2 liter dricksvatten för en vuxen, från både dryck och livsmedel. WHO räknar också med en genomsnittlig vikt på 60 kg för en vuxen person. I några få fall tar WHO också hänsyn till små barns lägre kroppsvikt varvid 1 liters konsumtion per dag används för ett barn med en kroppsvikt på 10 kg som standard. För spädbarn tillämpas ett intag på 0,75 liter vatten per dag med en kroppsvikt på 5 kg (till exempel avseende bly). För ett spädbarn kan en konsumtion på upp emot en liter vatten per dag leda till en 3-4 gånger högre exponering per kg kroppsvikt, t ex via modersmjölksersättning beredd på vatten.

I den här rapporten används WHO's uppskattningar av dricksvattenintag för vuxna enligt ovan för exponeringsuppskattningen.

Utifrån halterna av tillsatt kloramin (kloraminbildning) i vattenverket och jämförelse med de experimentella data av reaktion mellan monokloramin och dimetylamin (kvävekälla) kan en grov exponeringsuppskattning för bildad NDMA beräknas utifrån visa antaganden. Denna beräkning ger endast bildad NDMA från en antagen mängd DMA i vattnet medan andra kvävekällor som till exempel NOM inte är medräknade. Denna mycket grova jämförelse från experimentella data (se avsnittet bildning av NDMA) visar först och främst att doseringsnivån av (mono)kloramin i svenska vattenverk ligger cirka 10 ggr under de halter som använts experi-

mentellt. Halten av DMA i vatten (flodvatten, sjöar samt avloppspåverkat vatten) kan variera från några µg upp till 200 µg/l enligt Nawrocki och Andrzejewski (2011). Kim och Clevenger (2007) bedömer att man inte kan förvänta sig mer än ett maximalt utbyte på 1 procent i reaktionen mellan DMA och monokloramin. Choi och Valentine (2002a) uppger att ett utbyte på cirka 0,1 procent erhöles enligt ovan då cirka 12 µg NDMA per liter producerades experimentellt vid reaktion mellan 4,5 mg av DMA per liter och 5 mg av monokloramin efter 24 timmar vid pH 7. I realiteten (vid vattenverk i Sverige) kan maximalt 0,3 mg monokloramin per liter reagera med gissningsvis några µg per liter av DMA vilket, utan att beakta vattenkvalitet, pH m.m., och vid ett linjärt dos-respons förhållande leda till att maximalt cirka 10 ng NDMA/l dricksvatten bildas. Sammantaget indikerar de experimentella studierna ovan en teoretisk bildning av 0-20 ng/l av NDMA. Emellertid sjunker koncentrationen snabbt ute på ledningsnätet och kan gå ned till cirka 10 procent av utgångskoncentrationen och i vissa fall än lägre.

Inte i någon av de mycket få (<5) dricksvattenanalyser av NDMA som finns tillgängliga i Sverige, både vid vattenverk och ute i distributionsnätet, har NDMA detekterats (< 1 ng/l). Således krävs en mer omfattande undersökning av kloraminbehandlat dricksvatten ute på distributionsnät för att kunna göra en mer exakt exponeringsuppskattning.

Toxikologi NDMA

Här nedan redovisas toxikokinetik och relevanta toxikologiska studier för NDMA av värde för riskvärderingen av NDMA-exponering från dricksvatten.

Absorption

Fastän kvantitativa data på människa inte har identifierats, tyder studier med försöksdjur på att intagen NDMA absorberas snabbt och fullständigt (dvs. > 90 procent) (Daugherty och Clapp, 1976; Diaz Gomez et al, 1977; Kunisaki et al., 1978), främst från de nedre tarmkanalen (Phillips et al, 1975;. Hashimoto et al, 1976; Agrelo et al, 1978; Pegg och Perry, 1981).

Distribution och utsöndring

Efter absorption distribueras NDMA och dess metaboliter effektivt (Daugherty och Clapp, 1976; Anderson et al, 1986) och förs sannolikt också vidare till avkomman via modersmjölken (Diaz Gomez et al, 1986). NDMA och dess metaboliter har påvisats i foster hos gravida gnagare som injicerats med ämnet (Althoff et al, 1977; Johansson-Brittebo och Tjalve, 1979). Farmakokinetiska studier av NDMA som injicerats intravenöst i olika försöksdjur har visat att NDMA snabbt avlägsnas från blodet via metaboliska förlopp omfattande både hepatiska och extrahepatiska system. NDMA och dess metaboliter utsöndras i urinen eller i utandningsluften som koldioxid.

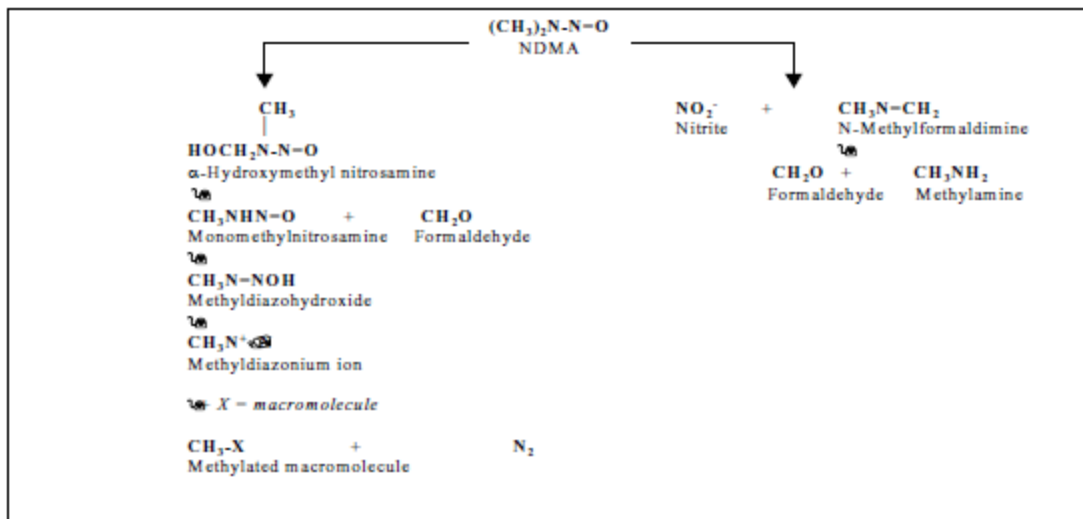


Figure 1: Pathways of NDMA metabolism (adapted from ATSDR, 1989; Haggerty & Holsapple, 1990; Lee et al., 1996)

Metabolism

Trots potentiella kvantitativa skillnader i NDMAs metabolism, verkar det inte finnas några större kvalitativa skillnader i NDMAs metabolism mellan människor och försöksdjur. Metabolismen av NDMA innebär antingen α -hydroxylering eller denitrosering av NDMA, (Figur 1). Båda metabolismvägarna anses gå vidare genom en gemensam intermediär radikal ($\text{CH}_3[\text{CH}_2\bullet]\text{NBN}=\text{O}$) som genererats genom påverkan av cytokrom CYP2E1-beroende mixed-funktion oxidas systemet (Haggerty och Holsapple, 1990; Lee et al, 1996). Hydroxymetylnitrosamin ($\text{HOCH}_2\text{CHCH}_3\text{HBN}=\text{O}$) som bildats från den intermediära radikalen bryts ned till formaldehyd (som i sig i slutändan omvandlas till koldioxid) och monometylnitrosamin ($\text{CH}_3\text{NHN}=\text{O}$) längs α -hydroxyleringsvägen. Monometylnitrosamin som på grund av sin instabilitet genomgår ombildning till den starkt metylerande metyldiazoniumjonen ($\text{CH}_3\text{N}^+=\text{N}$) kan alkylera biologiska makromolekyler såsom DNA, RNA och proteiner. Det är α -hydroxyleringsvägen som tros bilda de aktiva metaboliter som svarar för NDMAs gentoxicitet och carcinogenicitet (Lee et al., 1996). Metabolisk omvandling av den intermediära radikalen via denitrosering leder till bildandet av metylamin (CH_3NH_2) och formaldehyd, (Figur 1).

Hälsoeffekter människa (med fokus på gentoxicitet och cancereffekter)

Epidemiologi: cancereffekter

Relevanta epidemiologiska studier inkluderar fall-kontrollstudier där de potentiella riskerna för cancer i magsäcken (Risch et al, 1985; González et al, 1994; La Vecchia et al, 1995; Pobel et al, 1995), övre tarmkanalen (Rogers et al, 1995.) och lunga (Goodman et al, 1992; De Stefani et al, 1996) har bedömts i samband med intag av NDMA.

I tre av fyra fall-kontrollstudier, erhöles ett positivt samband mellan exponering för NDMA och magcancer (González et al, 1994;. La Vecchia et al, 1995;. Pobel et al, 1995), dock inte i en ytterligare studie där cancer i mun, struphuvud och strupe undersöktes separat (Rogers et al., 1995). I två fall-kontrollstudier där matchande eller kontroll för confounders var mer omfattande än för de undersökningar av magcancer som nämnts ovan fanns det tydliga samband mellan exponering för NDMA och lungcancer (Goodman et al, 1992; De Stefani et al., 1996). I nästan alla studier undersöktes samband mellan dessa cancerformer och nitrat, nitrit eller NDMA. Resultaten var relativt konsekventa i detta avseende, att det fanns ett samband med cancer, oftast med NDMA. Resultaten för nitrit var däremot blandade, och det fanns ett omvänt samband med nitratexponering.

En populationsbaserad kohortstudie av 9 985 vuxna finländska män och kvinnor med en uppföljningsperiod på 24 år visade på en relativ risk av 2,12 (95 procent konfidensintervall: 1,04 till 4,33) för tjocktarmscancer i samband med NDMA intag (Knekt et al. , 1999). Cancer i huvud, hals och i mage studerades också, men den relativa risken var inte statistiskt signifikant. Inget signifikant samband observerades mellan nitrat och nitritintag och cancer i mag-tarmkanalen.

Effekter på försöksdjur och in vitro (med fokus på genotoxicitet och cancereffekter)

Kronisk exponering och cancerstudier

NDMA har genomgående visat sig vara potent cancerframkallande i alla studier på försöksdjur. Som ett resultat av detta finns få andra studerade biologiska endpoints och det finns också otillräckliga data tillgängliga för att göra en meningsfull bedömning av andra endpoints än carcinogenicitet.

Fastän de flesta studier skulle anses vara begränsade utifrån nuvarande guidelines (till exempel små grupper av försöksdjur, engångsdoser, begränsad histopatologisk undersökning) har det dock observerats tydliga, konsekventa belägg på carcinogenicitet i de studier där gnagare (dvs råttor, möss, hamstrar) exponerats för NDMA oralt, via inhalation eller intratrakeal instillation. En studie (Peto et al. 1991a, b) som i synnerhet kan användas för en kvantitativ riskbedömning utmärker sig på grund av den exceptionellt höga känsligheten (2040 råttor användes) och det breda koncentrationsintervall som använts. Denna carcinogenicitetsstudie (speciellt designad att ge detaljerad information om dos – respons samband) involverade livstidsexponering, 15 grupper med 60 Colworth-Wistar råttor av vardera könet som erhöles NDMA via dricksvattnet i ett brett spektrum av 15 koncentrationsnivåer (från 33 till 16 896 µg/l). Det uppskattade dagliga intaget av NDMA varierade från 0,001 till 0,697 mg/kg kroppsvikt i hanar och från 0,002 till 1,224 mg/kg kroppsvikt hos honorna. En kontrollgrupp av 120 hannar och 120 honor fick dricka vatten utan NDMA. Överlevnaden av djuren minskade med ökande dos, djur i den högsta dosgruppen överlevde inte längre än 1 år. Överlevnad i lågdosgrupperna var upp till 3,5 år. Vid låga doser fann man att antalet levertumörer var proportionellt mot dosen.

Gentoxicitet och relaterade biologiska endpoints

Det finns överväldigande belegg för att NDMA är mutagent och klastogent (review i IARC, 1978 och i ATSDR, 1989). En ökad frekvens av genmutationer, kromosomskador, systerkromatidutbyten och ökad "unscheduled DNA-synthesis" (UDS-syntes) har observerats i en mängd olika celltyper *in vitro*, i studier som genomförts i närvaro eller frånvaro av metabolisk aktivering. Positiva resultat har observerats i humanceller såväl som i celler från gnagare. Två studier av Hakura et al. (1999, 2003) med humana S-9-fraktioner var betydligt mer aktiva när det gällde att stimulera en mutagen respons av NDMA i Ames test än de från råttor.

Tydliga belegg för genetiska effekter har också observerats i *in vivo* studier. Klastogena effekter (t.ex. mikrokärnor, systerkromatidutbyten, kromosomaberrationer) i hepatocyter (Tates et al, 1980, 1983, 1986; Mehta et al, 1987; Braithwaite och Ashby, 1988; Cllet et al, 1989; Neft och Conner, 1989; Sawada et al, 1991), benmärgsceller (Bauknecht et al, 1977; Wild, 1978, Neal och Probst, 1983; "Collaborative Study Group" för mikrokärntest, 1986; Neft och Conner, 1989; Krishna et al, 1990; Sato et al, 1992; Morrison och Ashby, 1994), mjältceller (Neft och Conner, 1989; Krishna et al, 1990) och perifera lymfocyter (Tates et al, 1983; Sato et al., 1992), liksom i matstrupsceller (Mehta et al. 1987) och i celler från njure (Robbiano et al., 1997) har observerats hos gnagare (råtta, mus eller hamster) som administrerats NDMA antingen oralt eller genom i.p. injektion.

Verkningsmekanism

Det finns starka belegg för att de toxikologiska effekterna av NDMA är direkt beroende av den CYP2E1-beroende metabola omvandlingen av denna nitrosamin till mycket reaktiva ämnen. Lee et al. (1996) tillskrev NDMA:s levertoxiska effekt bildningen av metyldiazoniumjonen som bildats via α -hydroxylering (se Figur 1). Den huvudsakliga DNA-addukten som bildas efter exponering för NDMA är N^7 -metylguanin (motsvarande cirka 65 procent av alla addukter som bildas initialt vid exponering). O^6 -metylguanin är en sekundär addukt (motsvarande cirka 7 procent av alla addukter som bildas från början). Andra DNA-addukter som bildas i mindre mängder inkluderar N^3 -metyladenin och O^4 -metylytmin.

Befintliga data är i överensstämmelse med bildning och persistens av de sekundära addukten, O^6 -metylguanin, som är förknippad med både cancerframkallande och mutagena egenskaper av NDMA (se Haggerty och Holsapple, 1990; Swenberg et al, 1991; Souliotis et al, 1995). Cellernas förmåga att reparera DNA-addukter (genom att ta bort O^6 -metylguanin med en specifik O^6 -metylguanin DNA-metyltransferas) innan celldelningen har sannolikt en avgörande roll för känsligheten hos vävnader för tumörutveckling.

Det finns kvantitativa ålders- och artrelaterade skillnader av mängden av O^6 -metylguanin i levern, som eventuellt kan sättas i samband med variationer i aktiviteten av transferas, som överensstämmer med observerade variationer i carcinogenicitet av NDMA mellan arter och stammar som exponerats under olika förhållanden. Dessa visar på större aktivitet av transferas hos vuxna möss jämfört med nyfödda möss (Coccia et al., 1988), hos råttor jämfört med möss samt mellan olika stammar av möss (större i C3H än i C57BL; Lindamood et al., 1984).

Riskvärdering

Det finns tydliga belägg för att NDMA är en potent cancerogen på försöksdjur via flera exponeringsvägar, bland annat via oral administrering i dricksvatten. NDMA har klassificerats av IARC i Grupp 2A, "probably carcinogenic to humans" (IARC, 1987), uppgraderat från den tidigare klassificeringen i grupp 2B, "possibly carcinogenic to humans" (IARC, 1978). Den mekanism genom vilken NDMA ger cancer är väl beskriven involverande biotransformation via levermikrosomala enzymer som genererar en metyldiazoniumjon.

Som en följd av dessa tydliga belägg på NDMA:s cancerframkallande förmåga finns det få studier som undersökt andra biologiska endpoints, och därmed kan man inte med befintliga data kvantifiera hälsorisker för andra endpoints än risken för cancer.

Det finns också omfattande belägg för att NDMA är genotoxiskt både *in vivo* och *in vitro*. Ett metaboliskt system med S-9 fraktioner från levermikrosomer är nödvändigt för att ge en positiv respons *in vitro*. Den allra senaste observationen att människor metaboliserar mer effektivt än råttor kan utifrån påvisad genotoxicitet av NDMA i Ames test resultera i att människor kan vara särskilt känsliga för canceruppkomst av NDMA.

Det finns flera epidemiologiska fall-kontroll studier och en kohortstudie av NDMA på människor. Även om ingen av dessa studier kan användas för att göra en kvantitativ riskuppskattning, stödjer resultaten ett positivt samband mellan NDMA-exponering och mag- eller tarmcancer. Det bör dock noteras att dessa studier inte avsåg dricksvattenexponering utan i stället gällde dessa uppskattningar det totala intaget (via mat huvudsakligen) av NDMA.

Fastän det finns flera cancerstudier på gnagare, finns det en studie som i synnerhet framstår som den mest relevanta att använda för en kvantitativ riskvärdering på grund av ett exceptionellt stort koncentrationsintervall som använts, 15 dosgrupper med halter från 33 till 16 896 µg/l (Peto et al. 1991a, b). Djurgrupperna var också stora, med 60 han- respektive 60 honrättor (Colworth-Wistar) för varje dosnivå. Denna studie har använts av IPCS (2002) och WHO (2002) samt av Environment Canada och Health Canada (2001) vid riskbedömningar för att beräkna TD₀₅ (dvs. den dosnivå som orsakar en 5 procent ökning av tumörer över bakgrunden) för levercancer av olika typer hos han- och honrättor.

Inför modelleringen i riskvärderingarna från Environment Canada och Health Canada samt WHO (2002) eliminerades de högre doserna och därefter anpassades data till en "multistage model" (flerstegsmodell) för att kunna beräkna TD₀₅ värden och sedan identifiera den dos vid vilken cancerrisken är förhöjd med 5 procent över bakgrunden. För honrättor varierade TD₀₅ värdena från 34 till 82 µg/kg kroppsvikt och dag (med ett 95 procent lower confidence limit från 18 till 61 µg/kg kroppsvikt per dag). För hanar varierade TD₀₅ från 35 till 78 µg/kg kroppsvikt och dag (med ett 95 procent lower confidence limit från 29 till 48 µg/kg kroppsvikt och dag; WHO 2002, Health Canada 2008).

Dessa TD₀₅ värden användes för att beräkna enhetsrisker ("unit risks") i den här riskvärderingen. Enhetsriskerna beräknades genom att dividera 0,05 med TD₀₅ eller 95 procent lower confidence limit av TD₀₅ (TDL₀₅). För att beräkna skillnaden i kroppsvikt mellan råtta och människa användes en faktor på $(0.35/70)^{1/4}$. Användning av denna faktor utgör skillnaden i känslighet för NDMA. Fastän verkningsmekanismen hos både djur och människor verkar vara kvalitativt likartad, finns det en brist av kvantitativa data som gör att man inte kan dra slutsatser om eventuella artskillnader. Dock är det möjligt att människor är känsligare än försöksdjur för cancerframkallande förmåga relaterad till N-nitrosoföreningar (Lijinsky, 1999).

Enhetsriskerna i råttstudien varierade från $6,07 \times 10^{-4}$ till $1,48 \times 10^{-3}$ per µg NDMA/kg kroppsvikt och dag för båda könen med ett 95 procent konfidensintervall som varierade från $8,22 \times 10^{-4}$ till $2,77 \times 10^{-3}$ per µg NDMA/kg kroppsvikt och dag. Den känsligaste endpointen var cystadenocarcinom i honråttor med en lägre gräns för ett 95 procent konfidensintervall vid TD₀₅ på 18 µg/kg kroppsvikt och dag vilket gav en enhetsrisk på $2,77 \times 10^{-3}$ µg/kg kroppsvikt och dag (Health Canada, 2008). Detta kan översättas i en ökad cancerrisk på 1 fall på 360 för varje µg av NDMA per kg/kroppsvikt och dag vid en livstidsexponering. Ingen toxikokinetisk faktor från djur till människa användes vid beräkningen av den grundläggande enhetsrisken.

Dessa enhetsrisker kan användas för att uttrycka halter där risken är 1×10^{-4} , 10^{-5} och 10^{-6} . Doser i µg/kg kroppsvikt och dag konverterades till halter i dricksvatten utgående från en genomsnittlig exponering via dricksvatten på 1,9 l/dag (WHO, 2,0 l/dag) och en genomsnittlig kroppsvikt på 70 kg (WHO, 60 kg). Formeln för att konvertera en dos till koncentration:

$$\text{Dos } (\mu\text{g/kg kroppsvikt och dag}) \times 70 \text{ kg}/1,9 \text{ L/dag} = \text{förslag MAC } (\mu\text{g/l})$$

Baserat på de beräknade enhetsriskerna för carcinom ges följande koncentrationer motsvarande livstidscancer risker på 1×10^{-4} , 1×10^{-5} och 1×10^{-6} :

Risk	Koncentration i dricksvatten (µg/l; Health Canada)	Koncentration i dricksvatten (µg/l; WHO)
10^{-4}	0,4 – 1,0	1,0
10^{-5}	0,04-0,1	0,1
10^{-6}	0,004 -0,01	0,01

Den föreslagna högsta acceptabla koncentration (MAC) på 0,00004 mg/L (0,04 µg/l enligt Health Canada) av NDMA i dricksvatten är förknippad med en förhöjd livstidscancer risk på 1×10^{-5} .

Internationella bedömningar

Andra organisationer har satt riktlinjer och regler som gäller koncentrationen av NDMA i dricksvatten. I dessa fall har samtliga riskvärderingar baserats på den cancerframkallande effekten påvisad i Peto et al. (1991) för att ta fram acceptabla nivåer av NDMA i dricksvatten.

WHO har fastställt ett riktvärde på 0,1 µg/l för NDMA i dricksvatten. Denna koncentration motsvarar en livstidscancerrisk på 1×10^{-5} och är baserad på kroppsvikten 60 kg hos en vuxen som konsumerar 2 liter vatten per dag. Den stora skillnaden mellan WHOs guideline och Health Canada's förslag till guideline för dricksvatten är den att WHO inte använde en allometrisk skalfaktor för att ta fram riktvärdet.

Kaliforniens EPA har också använt studien av Peto et al; (1991a,b) för att ta fram ett hälsobaserat riktvärde på 0,003 µg/l (3 ng/l) av NDMA i dricksvatten motsvarande en teoretisk extra livstidscancerrisk på 1×10^{-6} för en person med en genomsnittlig kroppsvikt på 70 kg som konsumerar 2 l vatten per dag. ”Teoretiska extra livstidscancerrisker” på 1×10^{-4} och 1×10^{-5} motsvaras av 0,3 respektive 0,03 µg NDMA/l (Kaliforniens EPA, 2006). Kaliforniens EPA har satt en notifieringsnivå på 0,01 µg/l för NDMA i dricksvatten.

Nyligen användes Peto et al:s (1991a, b) studie av levertumörer i råttor av australiska utredare för att sätta ett tolerabelt intag för NDMA med hjälp av en modifierad benchmark dos modellering (Fitzgerald och Robinson, 2007). Ett antal olika matematiska modeller användes för att utvärdera incidensen och därefter generera ett tolerabelt dagligt intag (TDI) på 4,0-9,3 ng/kg kroppsvikt och dag.

Riskkaraktärisering

Codex Alimentarius definition för riskkaraktärisering är följande: Riskkaraktärisering är den kvalitativa/kvantitativa bedömningen av sannolikheten och allvarligheten att tänkbara eller kända skadliga effekter kan uppkomma hos en given population baserat på en identifierad fara, karaktäriseringen av denna fara och exponeringen. I det här fallet handlar det om risken för cancer utifrån exponering för ev bildad NDMA via kloramin i dricksvatten, för de personer, cirka 2,85 miljoner, som får sitt dricksvatten från vattenverk som använder kloramin i distributionsnätet. Då uppgifter om verkliga halter (analysdata) bara är tillgängliga i några enstaka fall kan bara en hypotetisk beräkning i nuläget göras utifrån litteraturuppgifter, främst utifrån antagen mängd DMA (~µg/l; prekursor) i vattnet. Slutsatsen är att livstidscancerrisken knappast skulle kunna uppgå till ett extra cancerfall på miljonen (1×10^{-6}) även om denna uppskattning är mycket osäker. Detta stöds av de mycket få analysdata som inte kunnat påvisa NDMA (<2ng/l) varken vid vattenverk eller ute i distributionsnätet. Denna mycket låga risknivå brukar anses som acceptabel enligt allmänt accepterade riskhanterings principer.

Men NDMA kan också, vilket är den allra största källan, bildas vid produktion av livsmedel, konservering eller bildas av föreningar som redan finns, eller sätts till livsmedlet. Några exempel är livsmedel som konserverats genom tillsats av nitrat eller nitrit, exempelvis charkprodukter (bacon), eller konserverats genom rökning, såsom fisk och köttprodukter, eller som torkats med rökgaser, som t ex malt samt inlagda och konserverade livsmedel med salt, särskilt inlagda grönsaker (där mikrobiell reduktion av nitrat till nitrit kan ske). NDMA kan förutom att komma direkt från olika livsmedelskällor eller dricksvatten också bildas endogent från nitrosering av sekundära aminer som finns i olika livsmedel.

I en "worst-case" uppskattning av exponering för NDMA via förorenad luft, vatten och mat, uppskattades det dagliga intaget för 20-59-åringar vara 5-16 ng/kg kroppsvikt per dag i Kanada (Environment Canada och Health Canada, 2001). Det dagliga intaget av NDMA från dricksvatten för samma åldersgrupp uppskattades till 0,3-1 ng/kg kroppsvikt per dag baserad på en medelhalt av NDMA på 12 ng/l och en högsta koncentration på 40 ng/l som erhållits från 20 prover från fyra vattenverk med en färdigblandad polyamin/alum produkt vid beredningsprocessen (OME, 1996). Intaget av NDMA från intag av dricksvatten jämfört med den totala exponeringen för NDMA från luft, vatten och mat visar att exponeringen för NDMA via dricksvatten är mycket låg.

I en detaljerad studie som undersökte NDMA exponeringen från ett antal olika källor, uppskattade Fristachi och Rice (2007) det proportionella intaget via munnen från dricksvatten av NDMA under en livstid (75 år) till betydligt mindre än 1 procent.

Slutsatser

I Sverige uppskattas preliminärt att cirka 2,85 miljoner konsumenter erhåller kloraminbehandlat dricksvatten. Kloramin kan i vissa fall ge upphov till bildandet av nitrosaminer; bl a nitrosodimetylamin (NDMA) som är en trolig humancarcinogen. Risken för cancer utifrån exponering för ev bildad NDMA via kloramin i dricksvatten har därför uppskattats. En grov uppskattning av NDMA bildning i nuläget gjordes utifrån litteraturuppgifter, främst utifrån antagen mängd dimetylamin (prekursor) i vattnet och tillsatt kloramin. Slutsatsen från denna är att livstidscancerriksen i Sverige knappast skulle kunna uppgå till 1 extra cancerfall på miljonen (1×10^{-6}) även om denna uppskattning är mycket osäker. Denna mycket låga risknivå brukar anses som acceptabel enligt allmänt accepterade riskhanteringsprinciper. NDMA har inte heller kunnat påvisats vid analys vid vattenverk eller ute på distributionsnätet i Sverige.

Referenser

Huvudsakliga litteraturkällor:

WHO (2008). N-Nitrosodimethylamine in drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. World Health Organization, Geneva (www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/ndma_2add_feb2008.pdf).

Health Canada (2011) Guidelines for Canadian Drinking Water Quality. Guideline Technical Document. N-Nitrosodimethylamine (NDMA). Federal Provincial Territorial Committee on Health and the Environment, Ottawa, Ontario.

Abanobi, S.E., Farber, E. and Sarma, D.S.R. (1979). Persistence of DNA damage during development of liver angiosarcoma in rats fed dimethylnitrosamine. *Cancer Res.*, 39:1592–1596.

Agrelo, C., Phillips, J.C., Lake, B.G., Longland, R.C. and Gangolli, S.D. (1978). Studies on the gastrointestinal absorption of N-nitrosamines: effect of dietary constituents. *Toxicology*, 10:159–167.

Alexandrov, V.A. (1968). Blastomogenic effect of dimethylnitrosamine on pregnant rats and their offspring. *Nature*, 218:280–281.

Althoff, J., Grandjean, C. and Pour, P. (1977). Transplacental effects of nitrosamines in Syrian hamsters. *Z. Krebsforsch.*, 90:79–86.

Anderson, L.M., Priest, L.J. and Budinger, J.M. (1979). Lung tumorigenesis in mice after chronic exposure in life to a low dose of dimethylnitrosamine. *J. Natl. Cancer Inst.*, 62:1553–1555.

Anderson, L.M., Harrington, G.W., Pylypiw, H.M., Hagiwara, A. and Magee, P.N. (1986). Tissue levels and biological effects of N-nitrosodimethylamine in mice during chronic low or high dose exposure with or without ethanol. *Drug Metab. Dispos.*, 14(6):733–739.

Anderson, L.M., Hagiwara, A., Robert, M., Kovatch, R.M., Rehm, S. and Rice, J.M. (1989). Transplacental initiation of liver, lung, neurogenic, and connective tissue tumors by N-nitroso compounds in mice. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 12:604–620.

Anderson, L.M., Carter, J.P., Logsdon, D.L., Driver, C.L. and Kovatch, R.M. (1992). Characterization of ethanol's enhancement of tumorigenesis by N-nitrosodimethylamine in mice. *Carcinogenesis*, 13:2107–2111.

Anderson, L.M., Souliotis, V.L., Chhabra, S.K., Moskal, T.J., Harbaugh, S.D. and Kyrtopoulos, S.A. (1996). N-Nitrosodimethylamine-derived O6-methylguanine in DNA of monkey gastrointestinal and urogenital organs and enhancement by ethanol. *Int. J. Cancer*, 66:130–134.

Arai, M., Aoki, Y., Nakanishi, K., Miyata, Y., Mori, T. and Ito, N. (1979). Long-term experiment of maximal non-carcinogenic dose of dimethylnitrosamine for carcinogenesis in rats. *Gann*, 70:549–558.

Asakura, S., Sawada, S., Daimon, H., Fukuda, T., Ogura, K., Yamatsu, K. and Furihata, C. (1994). Effects of dietary restriction on induction of unscheduled DNA synthesis (UDS) and replicative DNA synthesis (RDS) in rat liver. *Mutat. Res.*, 322:257–264.

Barbin, A., Béréziat, J.-C. and Bartsch, H. (1983). Evaluation of DNA damage by the alkaline elution technique in liver, kidneys and lungs of rats and hamsters treated with N-nitroso-dialkylamines. *Carcinogenesis*, 4:541–545.

Barrett, S., Hwang, C., Guo, Y., Andrews, S.A. and Valentine, R. (2003). Occurrence of NDMA in drinking water: a North American survey, 2001–2002. In: *Proceedings of the American Water Works Association's Annual Conference, Anaheim, CA, June 15–19, 2003*. American Water Works Association, Denver, Colorado.

Bauknecht, T., Vogel, W., Bayer, U. and Wild, D. (1977). Comparative in vivo mutagenicity testing by SCE and micronucleus induction in mouse bone marrow. *Hum. Genet.*, 35:299–307.

Bermudez, E., Mirsalis, J.C. and Eales, H.C. (1982). Detection of DNA damage in primary cultures of rat hepatocytes following in vivo and in vitro exposure to genotoxic agents. *Environ. Mutagen.*, 4:667–679.

Bolognesi, C., Rossi, L. and Santi, L. (1988). A new method to reveal the genotoxic effects of N-nitrosodimethylamine in pregnant mice. *Mutat. Res.*, 207:57–62.

Braithwaite, I. and Ashby, J. (1988). A non-invasive micronucleus assay in the rat liver. *Mutat. Res.*, 203:23–32.

Brambilla, G., Carlo, P., Finollo, R. and Sciabà, L. (1987). Dose–response curves for liver DNA fragmentation induced in rats by sixteen N-nitroso compounds as measured by viscometric and alkaline elution analyses. *Cancer Res.*, 47:3485–3491.

Brendler, S.Y., Tompa, A., Hutter, K.F., Preussmann, R. and Pool-Zobel, B.L. (1992). In vivo and in vitro genotoxicity of several N-nitrosamines in extrahepatic tissues of the rat. *Carcinogenesis*, 13:2435–2441.

- Butterworth, B.E., Templin, M.V., Constan, A.A., Sprankle, C.S., Wong, B.A., Pluta, L.J., Everitt, J.I. and Recio, L. (1998). Long-term mutagenicity studies with chloroform and dimethylnitrosamine in female lac I transgenic B6C3F1 mice. *Environ. Mol. Mutagen.*, 31:248–256.
- Cesarone, C.F., Bolognesi, C. and Santi, L. (1979). DNA repair synthesis in mice spermatids after treatment with N-methyl-N-nitroso-urea and N,N-dimethylnitrosamine: preliminary results. *Toxicology*, 12:183–186.
- Cesarone, C.F., Bolognesi, C. and Santi, L. (1982). Evaluation of damage to DNA after in vivo exposure to different classes of chemicals. *Arch. Toxicol. Suppl.* 5:355–359.
- Charrois, J.W.A. and Hrudey, S.E. (2007). Breakpoint chlorination and free-chlorine contact time: implications for drinking water N-nitrosodimethylamine concentrations. *Water Res.*, 41:674–682.
- Chen Z. and Valentine, R.L. (2007). Formation of N-Nitrosodimethylamine (NDMA) from humic substances in natural water. *Environ. Sci. Technol.*, 41(17):6059–6065.
- Chhabra, S.K., Souliotis, V.L., Jones, A.B., Anderson, L.M. and Kyrotopoulos, S.A. (1995). O-Methylguanine DNA-adduct formation and modulation by ethanol in placenta and fetal tissues after exposure of pregnant patas monkeys to N-nitrosodimethylamine. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 36:150.
- Choi, J. and Valentine, R.L. (2002a). Formation of N-nitrosodimethylamine (NDMA) from reaction of monochloramine: a new disinfection by-product. *Water Res.*, 36(4):817–824.
- Choi, J. and Valentine, R.L. (2002b). A kinetic model of N-nitrosodimethylamine (NDMA) formation during water chlorination/chloramination. *Water Sci. Technol.*, 46(3):65–71.
- Choi, J. and Valentine, R.L. (2003). N-Nitrosodimethylamine formation by free-chlorine-enhanced nitrosation of dimethylamine. *Environ. Sci. Technol.*, 37(21):4871–4876.
- Clapp, N.K. and Toya, R.E. (1970). Effect of cumulative dose and dose rate on dimethylnitrosamine oncogenesis in RF mice. *J. Natl. Cancer Inst.*, 45:495–498.
- Cliet, I., Melcion, C. and Cordier, A. (1993). Lack of predictivity of bone marrow micronucleus test versus testis micronucleus test: comparison with four carcinogens. *Mutat. Res.*, 292:105–111.
- Coccia, P., Salmona, M., Diomede, L., Citti, L., Mariani, L. and Romano, M. (1988). Liver DNA alkylation after a single carcinogenic dose of dimethylnitrosoamine to newborn and adult CFW Swiss mice. *Chem. Biol. Interact.*, 68:259–271.

Collaborative Study Group for the Micronucleus Test (1986). Sex difference in the micronucleus test. *Mutat. Res.*, 172:151–163.

Daugherty, J.P. and Clapp, N.K. (1976). Studies on nitrosamine metabolism: I. Subcellular distribution of radioactivity in tumor-susceptible tissues of RFM mice following administration of (14C)dimethylnitrosamine. *Life Sci.*, 19:265–271 [cited in ATSDR, 1989].

De Stefani, E., Deneo-Pellegrini, H., Carzoglio, J.C., Ronco, A. and Mendilaharsu, M. (1996). Dietary nitrosodimethylamine and the risk of lung cancer: a case-control study from Uruguay. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 5:679–682.

Devereux, T.R., Anderson, M.W. and Belinsky, S.A. (1991). Role of ras protooncogene activation in the formation of spontaneous and nitrosamine-induced lung tumours in the resistant C3H mouse. *Carcinogenesis*, 12:299–303.

Diaz Gomez, M.I., Swann, P.F. and Magee, P.N. (1977). The absorption and metabolism in rats of small oral doses of dimethylnitrosamine. *Biochem. J.*, 164:497–500.

Diaz Gomez, M.I., Tamayo, D. and Castro, J.A. (1986). Administration of N-nitrosodimethylamine, N-nitrosopyrrolidine, or N-nitrososornicotine to nursing rats: their interactions with liver and kidney nucleic acids from sucklings. *J. Natl. Cancer Inst.*, 76(6):1133–1136.

Doolittle, D.J., Bermudez, E., Working, P.K. and Butterworth, B.E. (1984). Measurement of genotoxic activity in multiple tissues following inhalation exposure to dimethylnitrosamine. *Mutat. Res.*, 141:123–127.

Fitzgerald, D.J. and Robinson, N.I. (2007). Development of a tolerable daily intake for N-nitrosodimethylamine using a modified benchmark dose methodology. *J. Toxicol. Environ. Health A*, 70(19):1670–1678.

Gerecke, A.C. and Sedlak, D.L. (2003). Precursors of N-nitrosodimethylamine in natural waters. *Environ. Sci. Technol.*, 37(7):1331–1336.

Gombar, C.T., Harrington, G.W., Pylypiw, H.M., Jr., Anderson, L.M., Palmer, A.E., Rice, J.M., Magee, P.N. and Burak, E.S. (1990). Interspecies scaling of the pharmacokinetics of N-nitrosodimethylamine. *Cancer Res.*, 50(14):4366–4370.

González, C.A., Riboli, E., Badosa, J., Batiste, E., Cardona, T., Pita, S., Sanz, J.M., Torrent, M. and Agudo, A. (1994). Nutritional factors and gastric cancer in Spain. *Am. J. Epidemiol.*, 139:466–473.

Goodman, M.T., Hankin, J.H., Wilkens, L.R. and Kolonel, L.N. (1992). High-fat foods and the risk of lung cancer. *Epidemiology*, 3:288–299.

- Haggerty, H.G. and Holsapple, M.P. (1990). Role of metabolism in dimethylnitrosamine-induced immunosuppression: a review. *Toxicology*, 63:1–23.
- Hakura, A., Suzuki, S. and Satoh, T. (1999). Advantage of the use of human liver S9 in the Ames test. *Mutat. Res.*, 438:29–36.
- Hakura, A., Suzuki, S., Sawada, S., Sugihara, T., Hori, Y., Uchida, K., Kerns, W.D., Sagami, F., Motooka, S. and Satoh, T. (2003). Use of human liver S9 in the Ames test: assay of three pro-carcinogens using human S9 derived from multiple donors. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 37:20–27.
- Hard, G.C. and Butler, W.H. (1970a). Cellular analysis of renal neoplasia: light microscope study of the development of interstitial lesions induced in the rat kidney by a single carcinogenic dose of dimethylnitrosamine. *Cancer Res.*, 30:2806–2815.
- Hashimoto, S., Yokokura, T., Kawai, Y. and Mutai, M. (1976). Dimethylnitrosamine formation in the gastro-intestinal tract of rats. *Food Cosmet. Toxicol.*, 14:553–556.
- Health Canada (1999). Supporting documentation (exposure) for N-nitrosodimethylamine. Priority Substances Section, Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario (August 1999 draft).
- Health Canada (2008) Unit risks for NDMA. Memorandum from M. Walker (Head, Biostatistics Unit, Healthy Environments and Consumer Safety Branch), September 24, 2008.
- Herron, D.C. and Shank, R.C. (1980). Methylated purines in human liver DNA after probable dimethylnitrosamine poisoning. *Cancer Res.*, 40:3116–3117.
- IARC (1978). Some N-nitroso compounds. International Agency for Research on Cancer. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk Chem. Hum., 17:125–175.
- IARC (1987). Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1–42.
- International Agency for Research on Cancer. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk Chem. Hum. Suppl. 7.
- Inui, N., Nishi, Y., Taketomi, M. and Mori, M. (1979). Transplacental action of sodium nitrite on embryonic cells of Syrian golden hamster. *Mutat. Res.*, 66:149–158.
- IPCS (2002). N-Nitrosodimethylamine. International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva (Concise International Chemical Assessment Document 38).
- Ito, N., Fukushima, S., Tsuda, H. and Shirai, T. (1982). Induction of preneoplastic and neoplastic lesions in rats treated with N-nitroso compounds. *IARC Sci. Publ.*, 41:597–601.

Johansson-Brittebo, E. and Tjälve, H. (1979). Studies on the distribution and metabolism of ¹⁴C-dimethylnitrosamine in foetal and young mice. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 45:73–80.

Jorquera, R., Castonguay, A. and Schuller, H.M. (1993). Effects of age and ethanol on DNA single-strand breaks and toxicity induced by 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone or N-nitrosodimethylamine in hamster and rat liver. *Cancer Lett.*, 74:175–181.

Knekt, P., Järvinen, R., Dich, J. and Hakulinen, T. (1999). Risk of colorectal and other gastrointestinal cancers after exposure to nitrate, nitrite and N-nitroso compounds: a follow-up study. *Int. J. Cancer*, 80:852–856.

Kornbrust, D. and Dietz, D. (1985). Aroclor 1254 pretreatment effects on DNA repair in rat hepatocytes elicited by in vivo or in vitro exposure to various chemicals. *Environ. Mutagen.*, 7:857–870.

Krishna, G., Kropko, M.L. and Theiss, J.C. (1990). Dimethylnitrosamine induced micronucleus formation in mouse bone marrow and spleen. *Mutat. Res.*, 242:345–351.

Kunisaki, N., Matsuura, H. and Hayashi, M. (1978). Absorption and decomposition of N-nitrosodimethylamine in rats. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi*, 19(1):62–67 (in Japanese).

Laishes, B.A., Koropatnick, D.J. and Stich, H.F. (1975). Organ-specific DNA damage induced in mice by the organotropic carcinogens 4-nitroquinoline-1-oxide and dimethylnitrosamine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 149:978–982.

La Vecchia, C., D'Avanzo, B., Airoldi, L., Braga, C. and Decarli, A. (1995). Nitrosamine intake and gastric cancer. *Eur. J. Cancer Prev.*, 4:469–474.

Lee, V.M., Keefer, L.K. and Archer, M.C. (1996). An evaluation of the roles of metabolic denitrosation and α -hydroxylation in the hepatotoxicity of N-nitrosodimethylamine. *Chem. Res. Toxicol.*, 9:1319–1324.

Lijinsky, W. (1999). N-Nitroso compounds found in the diet. *Mutat. Res.*, 443:129–138.

Lijinsky, W. and Reuber, M.D. (1984). Carcinogenesis in rats by nitrosodimethylamine and other nitrosomethylalkylamines at low doses. *Cancer Lett.*, 22:83–88.

Lindamood, C., III, Bedell, M.A., Billings, K.C., Dyroff, M.C. and Swenberg, J.A. (1984). Dose response for DNA alkylation, [³H]thymidine uptake into DNA, and O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase activity in hepatocytes of rats and mice continuously exposed to dimethylnitrosamine. *Cancer Res.*, 44:196–200.

- Loury, D.J., Smith-Oliver, T. and Butterworth, B.E. (1987). Assessment of unscheduled and replicative DNA synthesis in rat kidney cells exposed in vitro or in vivo to unleaded gasoline. *Fundam. Appl. Toxicol.*, 87:127–140.
- Magee, P.N. and Barnes, J.M. (1962). Induction of kidney tumours in the rat with dimethyl-nitrosamine (N-nitrosodimethylamine). *J. Pathol. Bacteriol.*, 84:19–31.
- McLean, A.E.M. and Magee, P.N. (1970). Increased renal carcinogenesis by dimethyl nitrosamine in protein deficient rats. *Br. J. Exp. Pathol.*, 51:587–590.
- Mehta, R., Silinskas, K.C., Zucker, P.F., Ronen, A., Heddle, J.A. and Archer, M.C. (1987). Micronucleus formation induced in rat liver and esophagus by nitrosamines. *Cancer Lett.*, 35:313–320.
- Mirsalis, J.C. and Butterworth, B.E. (1980). Detection of unscheduled DNA synthesis in hepatocytes isolated from rats treated with genotoxic agents: an in vivo–in vitro assay for potential carcinogens and mutagens. *Carcinogenesis*, 1:621–625.
- Mirsalis, J.C., Tyson, C.K., Steinmetz, K.L., Loh, E.K., Hamilton, C.M., Bakke, J.P. and Spalding, J.W. (1989).
- Measurement of unscheduled DNA synthesis and S-phase synthesis in rodent hepatocytes following in vivo treatment: testing of 24 compounds. *Environ. Mol. Mutagen.*, 14:155–164.
- Mirsalis, J.C., Provost, G.S., Matthews, C.D., Hamner, R.T., Schindler, J.E., O’Loughlin, K.G., MacGregor, J.T. and Short, J.M. (1993). Induction of hepatic mutations in lacI transgenic mice. *Mutagenesis*, 8:265–271.
- Mitch, W.A. and Schreiber, I.M. (2008). Degradation of tertiary alkylamines during chlorination/chloramination: implications for formation of aldehydes, nitriles, halonitroalkanes, and nitrosamines. *Environ. Sci. Technol.*, 42(13):4811–4817.
- Mitch, W.A. and Sedlak, D.L. (2004). Characterization and fate of N-nitrosodimethylamine (NDMA) precursors during municipal wastewater treatment. *Environ. Sci. Technol.*, 38(5):1445–1454.
- Mitch, W.A., Sharp, J.O., Trussell, R.R., Valentine, R.L., Alvarez-Cohen, L. and Sedlak, D.L. (2003a). N-Nitrosodimethylamine (NDMA) as a drinking water contaminant: a review. *Environ. Eng. Sci.*, 20(5):389–404.
- Mitch, W.A., Gerecke, A.C. and Sedlak, D.L. (2003b). A N-nitrosodimethylamine (NDMA) precursor analysis for chlorination of water and wastewater. *Water Res.*, 37:3733–3741.

- Moiseev, G.E. and Benemanskii, V.V. (1975). Concerning the carcinogenic activity of small concentrations of nitrosodimethylamine during inhalation. *Voprosy Onkologii*, 21:107–109 [translated for U.S. Environmental Protection Agency by Scientific Translation Service, Santa Barbara, CA].
- Morrison, V. and Ashby, J. (1994). Reconciliation of five negative and four positive reports of the activity of dimethylnitrosamine in the mouse bone marrow micronucleus assay. *Mutagenesis*, 9:361–365.
- Najm, I. and Trussell, R.R. (2001). NDMA formation in water and wastewater. *J. Am. Water Works Assoc.*, 93(2):92–99.
- Nakatsuru, Y., Matsukama, S., Nemoto, N., Sugano, H., Sekiguchi, M. and Ishikawa, T. (1993). O6-Methylguanine-DNA methyltransferase protects against nitrosamine-induced hepatocarcinogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 90:6468–6472.
- Nawrocki, J. and Andrzejewski, P. (2011) Nitrosamines and water. *Journal of Hazardous Materials* 189: 1-18
- Neal, S.B. and Probst, G.S. (1983). Chemically-induced sister-chromatid exchange in vivo in bone marrow of Chinese hamsters. An evaluation of 24 compounds. *Mutat. Res.*, 113:33–43.
- Neft, R.E. and Conner, M.K. (1989). Induction of sister chromatid exchange in multiple murine tissues in vivo by various methylating agents. *Teratog. Carcinog. Mutagen.*, 9:219–237.
- Odagiri, Y., Adachi, S., Katayama, H. and Takemoto, K. (1986). Detection of the cytogenetic effect of inhaled aerosols by the micronucleus test. *Mutat. Res.*, 170:79–83.
- OME (1996). Ontario drinking water surveillance program: 1994–1996 survey of Ontario water treatment plants. Unpublished data. Ontario Ministry of the Environment and Energy, Toronto, Ontario. 9 pp. [cited in IPCS, 2002].
- Parsa, I., Friedman, S. and Cleary, C.M. (1987). Visualization of O6-methylguanine in target cell nuclei of dimethylnitrosamine-treated human pancreas by a murine monoclonal antibody. *Carcinogenesis*, 8:839–846.
- Pegg, A.E. and Perry, W. (1981). Alkylation of nucleic acids and metabolism of small doses of dimethylnitrosamine in the rat. *Cancer Res.*, 41:3128–3132.
- Peto, R., Gray, R., Brantom, P. and Grasso, P. (1991a). Effects on 4080 rats of chronic ingestion of N-nitrosodiethylamine or N-nitrosodimethylamine: a detailed dose–response study. *Cancer Res.*, 51:6415–6451.

- Peto, R., Gray, R., Brantom, P. and Grasso, P. (1991b). Dose and time relationships for tumor induction in the liver and esophagus of 4080 inbred rats by chronic ingestion of N-nitrosodiethylamine or N-nitrosodimethylamine. *Cancer Res.*, 51:6452–6469.
- Petzold, G.L. and Swenberg, J.A. (1978). Detection of DNA damage induced in vivo following exposure of rats to carcinogens. *Cancer Res.*, 38:1589–1594.
- Phillips, J.C., Lake, B.G., Heading, C.E., Gangolli, S.D. and Lloyd, A.G. (1975). Studies on the metabolism of dimethylnitrosamine in the rat. I. Effects of dose, route of administration and sex. *Food Cosmet. Toxicol.*, 13:203–209.
- Pobel, D., Riboli, E., Cornée, J., Hémon, B. and Guyader, M. (1995). Nitrosamine, nitrate and nitrite in relation to gastric cancer: a case-control study in Marseille, France. *Eur. J. Epidemiol.*, 11:67–73.
- Pool, B.L., Brendler, S.Y., Liegibel, U.M., Tompa, A. and Schmezer, P. (1990). Employment of adult mammalian primary cells in toxicology: in vivo and in vitro genotoxic effects of environmentally significant N-nitrosodialkylamines in cells of the liver, lung, and kidney. *Environ. Mol. Mutagen.*, 15:24–35.
- Risch, H.A., Jain, M., Choi, N.W., Fodor, J.G., Pfeiffer, C.J., Howe, G.R., Harrison, L.W., Craib, K.J.P. and Miller, A.B. (1985). Dietary factors and the incidence of cancer of the stomach. *Am. J. Epidemiol.*, 122:947–957.
- Robbiano, L., Mereto, E., Morando, A.M., Pastore, P. and Brambilla, G. (1997). An in vivo micronucleus assay for detecting the clastogenic effect in rat kidney cells. *Mutat. Res.*, 390:51–57.
- Rogers, M.A.M., Vaughan, T.L., Davis, S. and Thomas, D.B. (1995). Consumption of nitrate, nitrite, and nitrosodimethylamine and the risk of upper aerodigestive tract cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 4:29–36.
- Sato, S., Taketomi, M. and Morita, T. (1992). Simplified mouse peripheral reticulocyte micronucleus test with dimethylnitrosamine. *Mutat. Res.*, 278:103–107.
- Sawada, S., Yamanaka, T., Yamatsu, K., Furihata, C. and Matsushima, T. (1991). Chromosome aberrations, micronuclei and sister-chromatid exchanges (SCEs) in rat liver induced in vivo by hepatocarcinogens including heterocyclic amines. *Mutat. Res.*, 251:59–69.
- Schmidt, C.K. and Brauch, H.-J. (2008). N,N-Dimethylsulfamide as precursor for N-nitrosodimethylamine (NDMA) formation upon ozonation and its fate during drinking water treatment. *Environ. Sci. Technol.*, 42(17):6340–6346.

Schmidt, J.D. and Murphy, G.P. (1966). Urinary lactic dehydrogenase activity in rats with dimethylnitrosamine induced renal tumors. *Invest. Urol.*, 4:57–63.

Schreiber, I.M. and Mitch, W.A. (2005). Influence of the order of reagent addition on NDMA formation during chloramination. *Environ. Sci. Technol.*, 39(10):3811–3818.

Schreiber, I.M. and Mitch, W.A. (2006a). Nitrosamine formation pathway revisited: the importance of chloramines speciation and dissolved oxygen. *Environ. Sci. Technol.*, 40(19):6007–6014.

Schreiber, I.M. and Mitch, W.A. (2006b). Occurrence and fate of nitrosamines and nitrosamine precursors in wastewater-impacted surface waters using boron as a conservative tracer. *Environ. Sci. Technol.*, 40(10):3203–3210.

Schreiber, I.M. and Mitch, W.A. (2007). Enhanced nitrogenous disinfection byproduct formation near the breakpoint: implications for nitrification control. *Environ. Sci. Technol.*, 41(20):7039–7046.

Sedlak, D.L., Deeb, R., Hawley, E., Mitch, W., Durbin, T., Mowbray, S. and Carr, S. (2005). Sources and fate of nitrosodimethylamine and its precursors in municipal wastewater treatment plants. *Water Environ. Res.*, 77(1):32–39.

Siddiqui, M. and Atasi, K. (2001). NDMA occurrence and formation—A review. In: *Proceedings of the American Water Works Association Annual Conference*, Washington, DC. American Water Works Association, Denver, CO.

Souliotis, V.L., Chhabra, S., Anderson, L.M. and Kyrtopoulos, S.A. (1995). Dosimetry of O6-methylguanine in rat DNA after low-dose, chronic exposure to N-nitrosodimethylamine (NDMA). Implications for the mechanism of NDMA hepatocarcinogenesis. *Carcinogenesis*, 16:2381–2387.

Spiegelhalder, B., Eisenbrand, G. and Preussmann, R. (1982). Urinary excretion of N-nitrosamines in rats and humans. *IARC Sci. Publ.*, 41:443–449.

Swenberg, J.A., Hoel, D.G. and Magee, P.N. (1991). Mechanistic and statistical insight into the large carcinogenesis bioassays on N-nitrosodiethylamine and N-nitrosodimethylamine. *Cancer Res.*, 51:6409–6414.

Tanaka, A., Hisanaga, A., Inamasu, T., Hirata, M. and Ishinishi, N. (1988). A comparison of the carcinogenicity of N-nitrosodiethylamine and N-nitrosodimethylamine after intratracheal instillation into Syrian golden hamsters. *Food Chem. Toxicol.*, 26:847–850.

- Tates, A.D., Neuteboom, I., Hofker, M. and den Engelse, L. (1980). A micronucleus technique for detecting clastogenic effects of mutagens/carcinogens (DEN, DMN) in hepatocytes of rat liver in vivo. *Mutat. Res.*, 74:11–20.
- Tates, A.D., Neuteboom, I., de Vogel, N. and den Engelse, L. (1983). The induction of chromosomal damage in rat hepatocytes and lymphocytes. I. Time-dependent changes of the clastogenic effects of diethylnitrosamine, dimethylnitrosamine and ethyl methanesulfonate. *Mutat. Res.*, 107:131–151.
- Tates, A.D., Neuteboom, I., Rotteveel, A.H.M., de Vogel, N., Menkveld, G.J. and den Engelse, L. (1986). Persistence of preclastogenic damage in hepatocytes of rats exposed to ethylnitrosourea, diethylnitrosamine, dimethylnitrosamine and methyl methanesulfonate. Correlation with DNA O-alkylation. *Carcinogenesis*, 7:1053–1058.
- Terao, K., Aikawa, T. and Kera, K. (1978). A synergistic effect of nitrosodimethylamine on sterigmatocystin carcinogenesis in rats. *Food Cosmet. Toxicol.*, 16:591–596.
- Terracini, B., Palestro, G., Gigliardi, M.R. and Montesano, R. (1966). Carcinogenicity of dimethylnitrosamine in Swiss mice. *Br. J. Cancer*, 20:871–876.
- Tinwell, H., Lefevre, P.A. and Ashby, J. (1994). Mutation studies with dimethyl nitrosoamine in young and old lac I transgenic mice. *Mutat. Res.*, 307:501–508.
- Trzos, R.J., Petzold, G.L., Brunden, M.N. and Swenberg, J.A. (1978). The evaluation of sixteen carcinogens in the rat using the micronucleus test. *Mutat. Res.*, 58:79–86.
- Wang, X., Suzuki, T., Itoh, T., Honma, M., Nishikawa, A., Furukawa, F., Takahashi, M., Hayashi, M., Kato, T. and Sofuni, T. (1998). Specific mutational spectrum of dimethylnitrosamine in the lacI transgene of Big Blue C57BL/6 mice. *Mutagenesis*, 13:625–630.
- Webster, R.P., Gawde, M.D. and Bhattacharya, R.K. (1996). Protective effect of rutin, a flavonol glycoside, on the carcinogen-induced DNA damage and repair enzymes in rats. *Cancer Lett.*, 109:185–191.
- WHO (2008). N-Nitrosodimethylamine in drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. World Health Organization, Geneva (www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/ndma_2add_feb2008.pdf).
- Wilczak, A., Assadi-Rad, A., Lai, H.H., Hoover, L.L., Smith, J.F., Berger, R., Rodigari, F., Beland, J.W., Lazzelle, L.J., Kincannon, E.G., Baker, H. and Heaney, C.T. (2003). Formation of N-nitrosodimethylamine (NDMA) in chloraminated water coagulated with DADMAC cationic polymer. *J. Am. Water Works Assoc.*, 95(9):94–107.
- Wild, D. (1978). Cytogenetic effects in the mouse of 17 chemical mutagens and carcinogens evaluated by the micronucleus test. *Mutat. Res.*, 56:319–327.

Bilaga 1: Detaljerad toxikologi

Absorption

Fastän kvantitativa data på människa inte har identifierats, tyder studier med försöksdjur på att intagen NDMA absorberas snabbt och fullständigt (dvs. > 90 procent) (Daugherty och Clapp, 1976; Diaz Gomez et al, 1977; Kunisaki et al. , 1978), främst från de nedre tarmkanalen (Phillips et al, 1975;. Hashimoto et al, 1976; Agrelo et al, 1978; Pegg och Perry, 1981). Påvisandet av NDMA i urin hos råttor och hund som exponerats via inhalation indikerar att nitrosamin absorberas genom lungorna, fastän pålitlig kvantitativ information om NDMA:s absorption efter inhalation inte identifierats. Även om kvantitativa data inte identifierades, kan absorption genom huden härledas från resultat av en studie där små mängder (dvs. 0,03%) av NDMA upptäcktes i urinen hos råttor efter epikutant (dermal) administrering av en lösning innehållande 350 µg NDMA (Spiegelhalter et al., 1982).

Distribution och utsöndring

Efter absorption distribueras NDMA och dess metaboliter effektivt (Daugherty och Clapp, 1976; Anderson et al, 1986) och sannolikt vidare till avkomman via modersmjölken (Diaz Gomez et al, 1986.). NDMA och dess metaboliter har påvisats i foster hos gravida gnagare som injicerats med ämnet (Althoff et al, 1977; Johansson-Brittebo och Tjalve, 1979). Farmakokinetiska studier av NDMA som injicerats intravenöst i olika försöksdjur har visat att NDMA snabbt avlägsnas från blodet via metaboliska förlopp omfattande både hepatiska och extrahepatiska system. NDMA och dess metaboliter utsöndras i urinen eller i utandningsluften som koldioxid.

Metabolism

Kvantitativ information från studier av NDMA:s metabolism i människa har inte identifierats. Men det verkar finnas skillnader i graden av metabolism av NDMA mellan arter (Jeong-Sook et al, 1987; Gombar et al, 1990). Trots potentiella kvantitativa skillnader i NDMA:s metabolism, verkar det inte finnas några större kvalitativa skillnader i NDMA:s metabolism mellan människor och försöksdjur. Metabolismen av NDMA innebär antingen α -hydroxylering eller denitrosering av NDMA (Figur 1). Båda metabolismvägarna anses gå vidare genom en gemensam intermediär radikal ($\text{CH}_3[\text{CH}_2\cdot]\text{NBN}=\text{O}$) som genererats genom påverkan av cytokrom CYP2E1-beroende mixed-funktionen oxidas systemet (Haggerty och Holsapple, 1990; Lee et al, 1996). Hydroxymetylnitrosamin ($\text{HOCH}_2\text{CHCH}_3\text{HBN}=\text{O}$) som bildats från den intermediära radikalen bryts ned till formaldehyd (som i sig i slutändan omvandlas till koldioxid) och monometylnitrosamin ($\text{CH}_3\text{NHN}=\text{O}$) längs α -hydroxyleringsvägen. Monometylnitrosamin som på grund av sin instabilitet genomgår ombildning till den starkt metylerande metyldiazoniumjonen ($\text{CH}_3\text{N}^+=\text{N}$) kan alkyltera biologiska makromolekyler såsom DNA, RNA och proteiner. Det är α -hydroxyleringsvägen som tros bilda de aktiva metaboliter som svarar för NDMA:s gentoxicitet och carcinogenicitet (Lee et al., 1996). Metabolisk omvandling av den intermediära radikalen via denitrosering leder till bildandet av metylamin (CH_3NH_2) och formaldehyd (Figur 1).

Hälsoeffekter människa (med fokus på gentoxicitet och cancerteffekter)

Epidemiologi: cancerteffekter

Relevanta epidemiologiska studier inkluderar fall-kontrollstudier där de potentiella riskerna för cancer i magsäcken (Risch et al, 1985;. González et al, 1994;. La Vecchia et al, 1995;. Pobel et al, 1995), övre tarmkanalen (Rogers et al, 1995.) och lunga (Goodman et al, 1992;. De Stefani et al, 1996) har bedömts i samband med intag av NDMA. I några av dessa rapporter var det beräknade intaget av NDMA baserat på rekapitulering av personens typiska kost som konsumerats under året före insjuknandet, liksom de rapporterade nivåerna av NDMA i konsumerade livsmedel (Goodman et al. 1992; González et al, 1994;. Pobel et al, 1995). I andra studier (Rogers et al, 1995;. De Stefani et al, 1996) blev försökspersonerna ombudda att rekapitulera sin kost under de senaste 5 och 10 åren innan insjuknandet.

I tre av fyra fall-kontrollstudier, erhöles ett positivt samband mellan exponering för NDMA och magcancer (González et al, 1994;. La Vecchia et al, 1995;. Pobel et al, 1995.), dock inte i en ytterligare studie där cancer i mun, struphuvud och strupe undersöktes separat (Rogers et al., 1995). I två fall-kontrollstudier där matchande eller kontroll för confounders var mer omfattande än för de undersökningar av magcancer som nämnts ovan fanns det tydliga samband mellan exponering för NDMA och lungcancer (Goodman et al, 1992;. De Stefani et al., 1996). I nästan alla studier, undersöktes samband mellan dessa cancerformer och nitrat, nitrit eller NDMA. Resultaten var relativt konsekventa i detta avseende, med att det fanns ett samband med cancer, oftast med NDMA. Resultaten för nitrit var däremot blandade, och det fanns ett omvänt samband med nitratexponering.

En populationsbaserad kohortstudie av 9 985 vuxna finländska män och kvinnor med en uppföljningsperiod på 24 år visade på en relativ risk av 2,12 (95 procent konfidensintervall: 1,04 till 4,33) för tjocktarmscancer i samband med NDMA intag (Knekt et al. , 1999). Cancer i huvud, hals och i mage studerades också, men den relativa risken var inte statistiskt signifikant. Inget signifikant samband observerades mellan nitrat och nitritintag och cancer i mag-tarmkanalen. Det verkar inte finnas någon kvalitativ skillnad mellan gnagare och människa när det gäller bildandet av DNA-addukter efter exponering för NDMA. I ett fall av misstänkt NDMA-förgiftning av en man, fanns en tydlig metylering av lever-DNA både på N^7 - och O^6 -guanin (Herron och Shank, 1980). Vid användandet av en immunohistokemisk teknik påvisade Parsa et al. (1987) bildning av O^6 -metylguanin i en inkuberad bukspottkörtel in vitro med NDMA.

Effekter på försöksdjur och in vitro (med fokus på gentoxicitet och cancerteffekter)

Kronisk exponering och cancerstudier

NDMA har genomgående visat sig vara potent cancerframkallande i alla studier på försöksdjur. Som ett resultat av detta finns få studerade andra biologiska endpoints och det finns också otillräckliga data tillgängliga för att göra en meningsfull bedömning av andra endpoints än carcinogenicitet.

Fastän de flesta studier skulle anses vara begränsade utifrån nuvarande standarder (t.ex. små grupper av försöksdjur, engångsdoser, begränsad histopatologisk undersökning har det dock observerats tydliga, konsekventa belägg på carcinogenicitet i de studier där gnagare (dvs råttor, möss, hamstrar) exponerats för NDMA oralt, via inhalation eller intratrakeal instillation. NDMA ökade incidensen av lever- och Leydigscellstumörer hos råttor som fått NDMA via dricksvatten eller födan (Terao et al, 1978;. Arai et al, 1979; Ito et al, 1982;. Lijinsky och Reuber, 1984). En ökad tumörincidens observerades vid koncentrationer av NDMA på cirka 5 mg/l i dricksvatten och cirka 10 mg/kg i födan. Cancer i lever, lunga och njure observerades hos möss som fått NDMA via dricksvatten (Terracini et al, 1966;. Clapp och Toya, 1970;. Anderson et al, 1979, 1986, 1992) eller genom inandning (Moiseev och Benemanskii, 1975). En ökning av tumörincidensen observerades vid koncentrationer av NDMA i dricksvattnet från 0,01 till 5 mg/l. Dessutom var den period för exponering för NDMA relativt kort (dvs. 3 veckor), åtminstone i vissa fall (till exempel Terracini et al. 1966). NDMA ökade incidensen av levertumörer hos hamstrar exponerade intratrakealt (Tanaka et al., 1988). Administrering av NDMA till dräktiga råttor (genom i. p. injektion) eller mus (genom sondmatning) ökade frekvensen av lever- och njurtumörer hos avkomman (Alexandrov, 1968;. Anderson et al, 1989).

En studie som i synnerhet kan användas för en kvantitativ riskbedömning utmärker sig på grund av den exceptionellt höga känsligheten (2040 råttor användes) och det breda koncentrationsintervall som använts. Denna carcinogenicitetsstudie (speciellt designad att ge detaljerad information om dos – respons samband) involverade livstidsexponering, 15 grupper med 60 Colworth-Wistar råttor av vardera könet som erhöll NDMA via dricksvattnet i ett brett spektrum av 15 koncentrationsnivåer (från 33 till 16 896 µg/l; Peto et al. 1991a, b). Det uppskattade dagliga intaget av NDMA varierade från 0,001 till 0,697 mg/kg kroppsvikt i hanar och från 0,002 till 1,224 mg/kg kroppsvikt hos honorna. En kontrollgrupp av 120 hannar och 120 honor fick dricka vatten utan NDMA. Mindre grupper av djur avlivades efter 12 respektive 18 månaders tid. Överlevnaden av djuren minskade med ökande dos, djur i den högsta dosgruppen överlevde inte längre än 1 år. Överlevnad i lågdosgrupperna var upp till 3,5 år. Vid låga doser fann man att antalet levertumörer var proportionell mot dosen.

Gentoxicitet och relaterade biologiska endpoints

Det finns överväldigande belägg för att NDMA är mutagen och klastogen (review i IARC, 1978 och i ATSDR, 1989). En ökad frekvens av genmutationer, kromosomskador, systerkromatidutbyten och ökad "unscheduled DNA-synthesis" (UDS) har observerats i en mängd olika celltyper, i studier som genomförts i närvaro eller frånvaro av metabolisk aktivering. Positiva resultat har observerats i humanceller såväl som celler från gnagare. Två studier av Hakura et al. (1999, 2003) med humana S-9-fraktioner var betydligt mer aktiva när det gällde att stimulera en mutagen respons av NDMA i Ames test än de från råttor. Mutationsfrekvensen var upp till åtta gånger högre med humana S-9 fraktioner.

Tydliga belägg för genetiska effekter har också observerats i in vivo studier. Klastogena effekter (till exempel mikrokärnor, systerkromatidutbyten, kromosomaberrationer) i hepatocyter (Tates et al, 1980, 1983, 1986; Mehta et al, 1987;. Braithwaite och Ashby, 1988; Cliet et al, 1989; Neft och Conner, 1989; Sawada et al, 1991), benmärgsceller (Bauknecht et al, 1977; Wild, 1978, Neal och Probst, 1983; Collaborative Study Group för mikrokärntest, 1986; Neft och Conner,

1989; Krishna et al, 1990; Sato et al, 1992; Morrison och Ashby, 1994), mjältceller (Neft och Conner, 1989; Krishna et al, 1990) och perifera lymfocyter (Tates et al, 1983; Sato et al., 1992), liksom i matstrups-celler (Mehta et al. 1987) och i celler från njure (Robbiano et al., 1997) har observerats hos gnagare (råtta, mus eller hamster) som administrerats NDMA antingen oralt eller genom i.p. injektion. Ökad förekomst av mikrokärnor har observerats vid så låga doser som 5 mg/kg kroppsvikt hos råtta (Trzos et al, 1978; Mehta et al, 1987). Effekter på könsceller (dvs mikrokärnor i spermater) har observerats hos möss som fick 6 eller 9 mg NDMA/kg kroppsvikt via i. p. injektion (Clet et al., 1993). Exponering via inhalation för 1030 mg/m³ NDMA hos honmöss ökade frekvensen mikrokärnor i benmärgsceller (Odagiri et al., 1986). Bevis på genotoxicitet (t.ex. kromosomaberrationer, mikrokärnor, genmutationer, DNA strängbrott) har också observerats hos avkomman till hamstrar (Inui et al. 1979) och i möss (Bolognesi et al., 1988) som administrerats NDMA under dräktigheten. Hos gnagare (råtta, mus eller hamster) som administrerats NDMA antingen oralt eller genom i.p.injektion, har belägg för DNA-skador observerats i lever, njure och lunga (Laishes et al, 1975;. Petzold och Swenberg, 1978; Abanobi et al., 1979; Mirsalis och Butterworth, 1980; Brambilla et al, 1981, 1987; Bermudez et al, 1982; Cesarone et al, 1982; Barbin et al, 1983; Doolittle et al, 1984; Kornbrust och Dietz, 1985; Loury et al, 1987; Mirsalis et al, 1989; Pool et al, 1990; Brendler et al, 1992; Jorquera et al, 1993; Asakura et al, 1994; Tinwell et al, 1994;. Webster et al, 1996). DNA-skador i tymus (Petzold och Swenberg, 1978), i spermieceller och i celler från (Cesarone et al. 1979) näsa och luftstrupe (Doolittle et al., 1984) har också observerats. NDMA var mutagent i lacI locuset (i lever) och in vivo med transgena möss (Mirsalis et al, 1993;. Tinwell et al, 1994; Butterworth et al, 1998). Dessutom har en ökning i UDS (unscheduled DNA syntes) aktivitet observerats i lever från råtta vid så låga doser som 0,1 mg/kg kroppsvikt (Mirsalis och Butterworth, 1980).

Verkningsmekanism

Det finns starka belägg för att de toxikologiska effekterna av NDMA är direkt beroende av den CYP2E1-beroende metabola omvandlingen av denna nitrosamin till mycket reaktiva ämnen. Lee et al. (1996) tillskrev NDMA:s levertoxiska effekt till bildningen av metyldiazoniumjonen som bildats via α -hydroxylering. Denitrosering anses ge små bidrag till den fulla levertoxiska effekten av NDMA hos råttor. Den huvudsakliga DNA-addukten som bildas efter exponering för NDMA är N^7 -metylguanin (motsvarande cirka 65 procent av alla addukter som bildas initialt vid exponering). O^6 -metylguanin är en sekundär addukt (motsvarande cirka 7 procent av alla addukter som bildas från början). Andra DNA-addukter som bildas i mindre mängder inkluderar N^3 -metyladenin och O^4 -metyltymidin.

N^7 -metylguanin kan genomgå depurinering, vilket ger apuriniska positioner, som, om dessa inte repareras innan DNA-replikationen sker, kan resultera i guanin-överföringar till tymidin (dvs G \rightarrow T; Swenberg et al., 1991). Två addukter som bildas i små mängder, O^6 -metylguanin och O^4 -metyltymidin (cirka 1 procent av mängden O^6 -metylguanin), är starkt promutagena genom direkt mispairing. O^6 -metylguanin orsakar guanin: cytosin överföringar till adenin: tymidin (dvs G: C \rightarrow A: T) överföringar, medan O^4 -metyltymidin orsakar A: T \rightarrow G: C överföringar (Swenberg et al, 1991; Souliotis et al, 1995).

Befintliga data är i överensstämmelse med bildning och persistens av den sekundära addukten, *O*⁶-metylguanin, som är förknippad med både cancerframkallande och mutagena egenskaper av NDMA (se Haggerty och Holsapple, 1990; Swenberg et al, 1991; Souliotis et al, 1995) . Cellernas förmåga att reparera DNA-addukter (genom att ta bort *O*⁶-metylguanin med en specifik *O*⁶-metylguanin DNA-metyltransferas) innan celledelningen har sannolikt en avgörande roll för känsligheten hos vävnader för tumörutveckling.

Hos apor oralt behandlade med 0,1 mg NDMA/kg kroppsvikt påvisades *O*⁶-metylguanin i 32 vävnader som undersökts (Anderson et al., 1996). De högsta nivåerna erhöles i magsäckens slemhinna och i levern, men förhöjda nivåer observerades också i vita blodkroppar, matstrupe, äggstockar, bukspottskörtel, urinblåsa och livmoder. *O*⁶-metylguanin DNA-metyltransferas aktiviteten varierade 30-faldigt med de högsta aktiviteterna i magslemhinnan, lever, njure och i lungor. Bildandet av *O*⁶-metylguanin upptäcktes i fostrets lever, lunga, njure, mjälte och hjärna i en studie där dräktiga Patasapor gavs i.p. en engångsdos på 1 mg NDMA/kg kroppsvikt (Chhabra et al., 1995).

Ett större förhållande av *O*⁶-metylguanin i njure/lever hos råttor som erhållit en oral NDMA dos på 20 mg/kg kroppsvikt stämmer med tidigare fynd där en akut oral eller i.p. tillförsel av NDMA till råttor som givits vid liknande dosnivåer ökade förekomsten av njur-, men inte lever-tumörer (Magee och Barnes, 1962, Schmidt och Murphy, 1966; Hård och Butler, 1970a, McLean och Magee, 1970). Däremot ökade förekomsten av levertumörer men inte njurtumörer hos dessa djur vid kronisk peroral administrering av låga doser av NDMA (dvs. < 2 mg/kg kroppsvikt per dag; Lijinsky och Reuber, 1984; Peto et al. 1991a, b). Detta tillskrivs first-pass metabolism av NDMA i levern (Swenberg et al., 1991).

Det finns kvantitativa ålders- och artrelaterade skillnader av mängden av *O*⁶-metylguanin i levern, som eventuellt kan sättas i samband med variationer i aktiviteten av transferas, som överensstämmer med observerade variationer i carcinogenicitet av NDMA mellan arter och stammar som exponerats under olika förhållanden. Dessa visar på större aktivitet av transferas hos vuxna möss jämfört med nyfödda möss (Coccia et al., 1988), hos råttor jämfört med möss samt mellan olika stammar av möss (större i C3H än i C57BL) (Lindamood et al., 1984).

Ett bevis för att bildningen av *O*⁶-metylguanin har betydelse för tumörutvecklingen efter exponering för NDMA har nyligen översiktligt granskats av Souliotis et al. (1995). G: C → A: T överföringar har observerats i ras onkogenen i tumörer från lungan på möss orsakad av NDMA (Devereux et al, 1991), i levern hos lacI transgena möss som erhållit en engångsdos på 4 mg NDMA/kg kroppsvikt (Mirsalis et al., 1993) och i lever, njure och lunga av lacI transgena möss som erhållit fem dagliga doser av 1 mg NDMA/kg kroppsvikt (Wang et al., 1998). Dessutom var transgena möss som visat på höga nivåer av *O*⁶-metylguanin DNA-metyltransferas i lever mindre känsliga för NDMA-inducerad levertumör än kontrollerna (Nakatsuru et al., 1993). Men Souliotis et al. (1995) rapporterade också att dos-respons-förhållandet för ackumulering av *O*⁶-metylguanin i lever DNA hos råttor som erhållit dricksvatten (i 28 dagar) innehållande NDMA halter liknande dem som används i studien som genomförts på BIBRA Toxicology International (Peto et al. 1991a, b) inte strikt visade på dos - respons för utveckling av levertumörer i carcinogenicitetsstudien.

Bilaga 2: Reduktion av NDMA bildning

Strategier för att förebygga att NDMA bildas vid desinfektion har föreslagits fokusera på att avlägsna prekursorer som till exempel organiskt kväve (dvs. DMA och trimetylamin) och dikloramin. Användning av starka oxidanter, inklusive klor (Schreiber och Mitch, 2005; Charrois och Hruday, 2007), klordioxid eller ozon (Lee et al., 2007a), före kloraminering kan inaktivera organiska prekursorer. Av biproduktsskäl görs detta normalt inte i Sverige på grund av stor risk för bildning av lättnedbrytbara NOM-föreningar vilket kan leda till tillväxt på ledningsnätet. I en laboratoriestudie med både naturligt och syntetiskt vatten, visades att oxidation med antingen ozon eller klordioxid ledde till en minskning av NDMA bildning (Lee et al. 2007a).

Vissa behandlingsprocesser kan resultera i att NDMA bildas. För att minimera NDMA bildning, bör man vid dricksvattenproduktion vara uppmärksam på att anjonbytare och katjoniska flockningsmedel baserade på tertiära- och kvartära aminer kan leda till bildning av NDMA (Wilczak et al., 2003).

Mest effektivt för att avlägsna bildad NDMA verkar UV-belysning vara vilket också utnyttjas av vattenverken. Reaktionen vid UV-fotolys ger dimetylamin och nitrit som nedbrytningsprodukter.

1. Contaminants and minerals in foods for infants and young children – analytical results, Part 1, by V Öhrvik, J Engman, B Kollander and B Sundström.
Contaminants and minerals in foods for infants and young children – risk and benefit assessment, Part 2 by G Concha, H Eneroth, H Hallström and S Sand.
Tungmetaller och mineraler i livsmedel för spädbarn och småbarn. Del 3 Risk- och nyttohantering av R Bjerselius, E Halldin Ankarberg, A Jansson, I Lindeberg, J Sanner Färnstrand och C Wanhainen.
Contaminants and minerals in foods for infants and young children – risk and benefit management, Part 3 by R Bjerselius, E Halldin Ankarberg, A Jansson, I Lindeberg, J Sanner Färnstrand and C Wanhainen.
2. Bedömning och dokumentation av näringsriktiga skolluncher – hanteringsrapport av A-K Quetel.
3. Gluten i maltdrycker av Y Sjögren och M Hallgren.
4. Kontroll av bekämpningsmedelsrester i livsmedel 2010 av A Wannberg, A Jansson och B-G Ericsson.
5. Kompetensprovning: Mikrobiologi – Livsmedel, Januari 2013 av L Nachin, C Normark och I Boriak.
6. Från jord till bord – risk- och sårbarhetsanalys. Rapport från nationellt seminarium i Stockholm november 2012.
7. Cryptosporidium i dricksvatten – riskvärdering av R Lindqvist, M Egervärn och T Lindberg.
8. Kompetensprovning: Mikrobiologi – Livsmedel, April 2013 av L Nachin, C Normark, I Boriak och I Tillander.
9. Kompetensprovning: Mikrobiologi – Dricksvatten, 2013:1, mars av T Šlapokas och K Mykkänen.
10. Grönsaker och rotfrukter – analys av näringsämnen av M Pearson, J Engman, B Rundberg, A von Malmborg, S Wretling och V Öhrvik. 11. Riskvärdering av perfluorerade alkylsyror i livsmedel och dricksvatten av A Glynn, T Cantilana och H Bjeremo.
12. Kommuners och Livsmedelsverkets rapportering av livsmedelskontrollen 2012 av L Eskilsson.
13. Kontroll av rests substanser i levande djur och animaliska livsmedel. Resultat 2011 av I Nordlander, B Aspenström-Fagerlund, A Glynn, I Nilsson, A Törnkvist, A Johansson, T Cantillana, K Neil Persson Livsmedelsverket och K Girma, Jordbruksverket.
14. Norovirus i frysta hallon – riskhantering och vetenskapligt underlag av C Lantz, R Bjerselius, M Lindblad och M Simonsson.
15. Riksprojekt 2012 – Uppföljning av de svensk salmonellagarantierna vid införsel av kött från nö, gris och fjäderfä samt hönsägg från andra EU-länder av A Brådenmark, Å Kjellgren och M Lindblad.
16. Trends in Cadmium and Certain Other Metal in Swedish Household Wheat and Rye Flours 1983-2009 by L Jorhem, B Sundström and J Engman.
17. Miljöpåverkan från animalieprodukter – kött, mjölk och ägg av M Wallman, M Berglund och C Cederberg, SIK.
18. Matlagningsfettets och bordsfettets betydelse för kostens fettkvalitet och vitamin D-innehåll av A Svensson, E Warensjö Lemming, E Amcoff, C Nälsén och A K Lindroos.
19. Mikrobiologiska risker vid dricksvattendistribution – översikt av händelser, driftstörningar, problem och rutiner av M Säve-Söderbergh, A Malm, R Dryselius och J Toljander.
20. Mikrobiologiska dricksvattenrisker. Behovsanalys för svensk dricksvattenförsörjning – sammanställning av intervjuer och workshop av M Säve-Söderbergh, R Dryselius, M Simonsson och J Toljander.
21. Risk and Benefit Assessment of Herring and Salmonid Fish from the Baltic Sea Area by A Glynn, S Sand and W Becker.
22. Synen på bra matvanor och kostråd – en utvärdering av Livsmedelsverkets råd av H Enghardt Barbieri.
23. Revision av Sveriges livsmedelskontroll 2012 – resultat av länsstyrelsernas och Livsmedelsverkets revisioner av kontrollmyndighete av A Rydin, G Engström och Å Eneroth.
24. Kött – analys av näringsämnen: hjort, lamm, nötdjur, ren, rådjur, vildsvin och kalkon av V Öhrvik.
25. Akrylamid i svenska livsmedel – en riktad undersökning 2011 och 2012 av Av K-E Hellenäs, P Foghelberg, U Fäger, L Busk, L Abramsson Zetterberg, C Ionescu, J Sanner Färnstrand.
26. Kompetensprovning: Mikrobiologi – Livsmedel, oktober 2013 av L Nachin, C Normark och I Boriak.
27. Kompetensprovning: Mikrobiologi – Dricksvatten, september 2013 av T Šlapokas och K Mykkänen.
28. Sammanställning av analysresultat 2008-2013. Halt av polycykliska aromatiska kolväten (PAH) i livsmedel – matfetter, spannmålsprodukter, kosttillskott, choklad, grillat kött och grönsaker av S Wretling, A Eriksson och L Abramsson Zetterberg.

1. Exponeringsuppskattningar av kemiska ämnen och mikrobiologiska agens – översikt samt rekommendationer om arbetsgång och strategi av S Sand, H Eneroth, B-G Ericsson och M Lindblad.
2. Fusariumsvampar och dess toxiner i svenskodlad vete och havre – rapport från kartlägningsstudie 2009-2011 av E Fredlund och M Lindblad.
3. Colorectal cancer incidence in relation to consumption of red or processed meat by PO Darnerud and N-G Ilbäck.
4. Kommunala myndigheters kontroll av dricksvattenanläggningar 2012 av C Svärd, C Forslund och M Eberhardson.
5. Kontroll av bekämpningsmedelsrester i livsmedel 2011 och 2012 av P Fohgelberg, A Jansson och H Omberg.
6. Vad är det som slängs vid utgången hållbarhetsdatum? – en mikrobiologisk kartläggning av utvalda kylvaror av Å Rosengren.
7. Länsstyrelsernas rapportering av livsmedelskontrollen inom primärproduktionen 2012 av L Eskilson och Susanne Sylvén.
8. Riksmaten – vuxna 2010-2011, Livsmedels- och näringsintag bland vuxna i Sverige av E Amcoff, A Edberg, H Enghart Barbieri, A K Lindroos, C Nälsén, M Pearson och E Warensjö Lemming.
9. Matfett och oljor – analys av fettsyror och vitaminer av V Öhrvik, R Grönholm, A Staffas och S Wretling.
10. Revision av Sveriges livsmedelskontroll 2013 – resultat av länsstyrelsernas och Livsmedelsverkets revisioner av kontrollmyndighete av A Rydin, G Engström och Å Eneroth.
11. Kontrollprogrammet för tvåskaliga blötdjur – Årsrapport 2011-2013 – av M Persson, B Karlsson, SMHI, M Hellmér, A Johansson, I Nordlander och M Simonsson.
12. Riskkaraktärisering av exponering för nitrosodimetylamin (NDMA) från kloramin använt vid dricksvattenberedning av K Svensson.