

Vodovod Jistebnice

Hodnocení zdravotních rizik nerelevantního metabolitu alachlor ESA z pitné vody

Objednatel:
ČEVAK a.s.
Severní 2264/8
37010 České Budějovice

Zpracoval:

MUDr. Bohumil Havel, Větrná 9, 568 02 Svitavy

Tel.: 602 482 404, e-mail: bohumil.havel@centrum.cz

*Držitel osvědčení o autorizaci k hodnocení zdravotních rizik expozice chemickým látkám
v prostředí vydaného Státním zdravotním ústavem Praha pod č. 008/04.*

Svitavy, srpen 2022

Obsah:

I. Zadání a výchozí podklady	2
II. Metodika a základní pojmy v hodnocení zdravotních rizik.....	3
III. Hodnocení nebezpečnosti	5
IV. Hodnocení expozice.....	9
V. Charakterizace rizika.....	11
VI. Analýza nejistot.....	13
VII. Závěr.....	14
VIII. Přehled použité a citované literatury	14

I. Zadání a výchozí podklady

Na základě objednávky společnosti ČEVAK a.s. České Budějovice jako provozovatele veřejného vodovodu města Jistebnice na okrese Tábor má být zpracováno hodnocení zdravotních rizik z pitné vody tohoto vodovodu pro ukazatel alachlor ESA (nerelevantní metabolit pesticidní látky alachlor). Hodnocení zdravotních rizik má sloužit jako podklad žádosti o určení hygienického limitu v tomto ukazateli orgánem ochrany veřejného zdraví podle zákona č. 258/2000 Sb.¹

Jako podklad k hodnocení rizika byly poskytnuty základní údaje o vodovodu a výsledky analýz vzorků vody za období 2018–2022.

Podle těchto podkladů jsou zdrojem vody vodovodu Jistebnice čtyři vrty, vybudované v roce 1975. Využívané jsou 3 vrty HJ-1, HJ-2 a HJ-3 hloubky 30, 37,5 a 31 m. Čtvrtý vrt je veden jako záložní.

Jímaná voda prochází úpravou v úpravně vody, která zahrnuje provzdušňovací věž k odradonování a odkyselení, oxidaci manganistanem s následnou filtrací k záchytu železa a manganu a zabezpečení roztokem chlornanu sodného. Upravená voda je vedena do akumulací komory, odkud je přečerpávána do vodojemu 250 m³. Vodovod zásobuje 971 obyvatel.

Alachlor ESA se podle poskytnutých výsledků analýz vzorků vody ze sítě pohybuje kolem hodnoty 1 µg/l, doporučené pro tento nerelevantní metabolit Státním zdravotním ústavem Praha a uvedené na webových stránkách MZ ČR. Kontaminaci vody alachlorem ESA vykazují podle výsledků analýzy z 2.2.2022 všechny tři využívané vrty, nejvyšší koncentrace 1,56 µg/l byla zjištěna ve vrtu HJ-2.

Mateřská látka alachlor a druhý metabolit alachlor OA v koncentraci nad mezí stanovitelnosti v dodávané vodě zjištěny nebyly. Z dalších metabolitů chloracetanilidových herbicidů se ve vodě vyskytuje nerelevantní metabolit metazachlor ESA.

Konkrétní výsledky rozborů vzorků vody ze spotřební sítě vodovodu Jistebnice v ukazatelích alachlor ESA a metazachlor ESA jsou uvedeny v tabulce č. 1. V době posledního odběru vzorku vody z 15.03.2022 byl podle informace provozovatele odstaven nejvíce kontaminovaný vrt HJ-2.

<i>Tab. 1 – Vodovod Jistebnice – výsledky rozborů vzorků vody (µg/l)</i>			
<i>Datum odběru</i>	<i>Místo odběru</i>	<i>Alachlor ESA</i>	<i>Metazachlor ESA</i>
<i>30.07.2018</i>	<i>Jistebnice čp. 168</i>	<i>0,958</i>	<i>0,130</i>

¹Zákon č. 258/2000 Sb., o ochraně veřejného zdraví a o změně některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů

08.01.2019	Jistebnice ZŠ	0,813	0,046
19.05.2020	Jistebnice OÚ	1,03	0,183
16.03.2021	Jistebnice ZŠ	1,05	0,235
15.03.2022	Jistebnice ZŠ	1,00	0,410

Hodnocení zdravotních rizik je zpracováno v souladu s obecnými metodickými postupy US EPA a WHO a autorizačním návodem AN 16/04 verze 6² Státního zdravotního ústavu Praha pro autorizované hodnocení zdravotních rizik dle zákona č. 258/2000 Sb.

II. Metodika a základní pojmy v hodnocení zdravotních rizik

Kvalita pitné vody je jedním z nejdůležitějších faktorů životního prostředí, působících bezprostředně na zdraví člověka. Zdravotní rizika z pitné vody jsou dlouho a poměrně dobře známá a také intenzivně vnímána spotřebitelskou veřejností.

Kromě nejčastějšího rizika přenosu infekčních onemocnění se při používání pitné vody může jednat i o riziko toxického působení některých chemických látek, které se mohou ve vodě vyskytovat buď přirozeně v důsledku skladby horninového podloží a fyzikálně chemických vlastností vody nebo mohou vodu kontaminovat v důsledku činnosti člověka.

Na rozdíl od rizika přenosu infekčních onemocnění, které lze z řady důvodů obtížně kvantifikovat, je většinou možné míru rizika nepříznivého působení chemických látek z pitné vody v konkrétních případech hodnotit a vyjádřit kvantitativně.

Základní metodické postupy hodnocení zdravotních rizik byly vypracovány Americkou agenturou pro ochranu životního prostředí (US EPA³) a Světovou zdravotnickou organizací (WHO⁴). Jsou využívány ke zhodnocení závažnosti zdravotního rizika v konkrétních situacích a k následnému řízení rizika, tj. rozhodování o nápravných opatřeních a jejich prioritě.

Mezi základní metodické podklady pro hodnocení zdravotních rizik v České republice patří Manuál prevence v lékařské praxi díl VIII. Základy hodnocení zdravotních rizik, vydaný v roce 2000 Státním zdravotním ústavem Praha a autorizační návody a literatura, doporučená ke kurzu a zkoušce odborné způsobilosti v rámci autorizace k hodnocení zdravotních rizik.

Hodnocení zdravotního rizika obecně zahrnuje čtyři základní kroky:

Prvním krokem je **identifikace nebezpečnosti**, při které se zjišťuje, zda a za jakých podmínek může daná látka nepříznivě ovlivnit lidské zdraví. Zdrojem informací jsou toxikologické databáze a odborná literatura, obsahující údaje z epidemiologických studií, experimentů na pokusných zvířatech nebo laboratorních testů.

Druhým krokem je **hodnocení vztahu dávky a účinku**, které má objasnit kvantitativní vztah mezi dávkou dané škodliviny a mírou jejího účinku, což je nezbytným předpokladem pro možnost odhadu míry rizika.

U látek, které nejsou podezřelé z bezprahového genotoxického karcinogenního účinku, se předpokládá tzv. prahový účinek.

²Autorizační návod AN 16/04 verze 6 – Přehled základních údajů ke sjednocení postupu při hodnocení zdravotních rizik (HRA) v rámci žádosti o povolení užití vody nebo určení mírnějšího hygienického limitu dle § 3 odst. 4 resp. § 3a zákona č.258/00 Sb., v platném znění. Obsahuje doporučené referenční hodnoty a další výchozí data k hodnocení zdravotních rizik z pitné vody pro 19 nejčastějších látek včetně alachloru, metazachloru a jejich metabolitů. Aktualizovaná verze 6 byla vydána dne 27. 4. 2022.

³US EPA – United States Environmental Protection Agency

⁴WHO – World Health Organization

Tento účinek, spočívající v poškození různých systémů v organismu, se projeví až po překročení kapacity fyziologických detoxikačních a reparačních obranných mechanismů v organismu.

Lze tedy identifikovat dávku škodlivé látky, která je pro organismus člověka ještě bezpečná a za normálních okolností nevyvolá nepříznivý efekt.

Při hodnocení rizika toxických účinků z pitné vody se jako bezpečná podprahová dávka hodnocené látky většinou používá hodnota akceptovatelného denního přívodu – ADI⁵, stanovená WHO, popř. obdobné referenční hodnoty jiných institucí. Odvozují se buď z výsledků epidemiologických studií známých účinků u člověka, nebo pomocí pokusů na laboratorních zvířatech s použitím faktorů nejistoty.

V běžné praxi hodnocení zdravotních rizik jsou informace o nebezpečnosti a vztahu dávky a účinku většinou čerpány formou literární rešerše z uznávaných databází vědeckých institucí a mohou být spojeny do společného kroku nazvaného **hodnocení nebezpečnosti**.

Třetí etapou standardního postupu hodnocení zdravotních rizik je **hodnocení expozice**. Na základě znalosti dané situace se sestavuje expoziční scénář, tedy představa, jakými cestami a v jaké intenzitě a množství je konkrétní populace exponována dané látce a jaká je její dávka. Cílem je přitom postihnout nejen průměrného jedince z exponované populace, nýbrž i reálně možné případy osob s nejvyšší expozicí a obdrženou dávkou. Za tímto účelem se identifikují citlivé podskupiny populace, u kterých předpokládáme vyšší míru expozice nebo zvýšenou vnímavost vůči hodnocenému faktoru, popř. kombinaci obou příčin.

Konečným krokem v odhadu rizika, který shrnuje všechny informace získané v předchozích etapách, je **charakterizace rizika**, kdy se snažíme dospět ke kvantitativnímu vyjádření míry reálného konkrétního zdravotního rizika za dané situace, která může sloužit jako podklad pro rozhodování o opatřeních, tedy pro řízení rizika.

U toxických nekarcinogenních látek je míra rizika většinou vyjádřena pomocí poměru konkrétní zjištěné expozice či dávky k expozici nebo dávce, považované za ještě bezpečnou. Tento poměr se nazývá koeficient nebezpečnosti (Hazard Quotient – HQ).

Při hodnotě koeficientu nebezpečnosti >1 teoreticky hrozí riziko toxického účinku. Při důvodech ke konzervativnímu přístupu k hodnocení rizika doporučuje US EPA jako hraniční hodnotu HQ hodnotu 0,5. Avšak po přechodnou dobu ani mírné překročení hodnoty 1 nepředstavuje závažnou míru rizika

Nezbytnou součástí hodnocení je **analýza nejistot**, se kterými je každé hodnocení rizika nevyhnutelně spojeno. Přehled a kritický rozbor nejistot zkvalitní pochopení a posouzení dané situace a je užitečné je zohlednit při řízení rizika, tedy rozhodování o významnosti rizika a o přijatých opatřeních.

Postup hodnocení zdravotních rizik se používá u pitné vody již při návrhu limitních koncentrací, u nás uvedených ve Vyhlášce MZ č. 252/2004 Sb.

V některých případech je účelné hodnotit zdravotní riziko i v konkrétních situacích jednotlivých zdrojů a systémů zásobování pitnou vodou. Při překročení limitů se tímto postupem získají podklady o závažnosti situace užitečné při rozhodování o prioritách, termínech a nákladech na opatření, popř. možnosti dočasné výjimky, jako je v tomto případě.

⁵ADI – Acceptable Daily Intake (akceptovatelný denní přívod stanovený WHO pro člověkem úmyslně používané látky v potravinách nebo pitné vodě. Vyjadřuje denní dávku, kterou může člověk celoživotně požívat bez rizika nepříznivých zdravotních účinků. Je udáván v mg/kg/den. Jeho obdobou pro cizorodé látky je tolerovatelný denní přívod – TDI)

III. Hodnocení nebezpečnosti

Alachlor ESA, C₁₄H₂₁NO₅S, CAS No: 142363-53-9

Použití, chování a výskyt ve vodě

Mateřská pesticidní látka alachlor (C₁₄H₂₀ClNO₂, CAS No: 15972-60-8) patří do skupiny chloracetanilidových herbicidů. Jedná se o selektivní herbicid k preemergentní a časné postemergentní aplikaci, používal se proti travám a plevelům hlavně u kukuřice. Od roku 2008 není jeho používání k ochraně rostlin v Evropské Unii povoleno.

Důvodem byl karcinogenní potenciál alachloru, nepříjemné riziko pro pracovníky při jeho aplikaci a také tvorba široké řady degradačních produktů v prostředí, z nichž některé vyvolávaly znepokojení z toxikologických nebo ekotoxikologických důvodů.

V roce 2011 byl alachlor zařazen do seznamu nebezpečných látek v příloze III Rotterdamské úmluvy⁶ [1].

V půdě se rychle rozkládá (poločas 7-38 dni), ale je vysoce mobilní a může proniknout do spodních vod.

V pitné vodě veřejných vodovodů v ČR nebyl podle zprávy Monitoringu HS⁷ v roce 2020 zjištěn obsah alachloru převyšující mez stanovitelnosti [2].

Alachlor ESA (systematický název 2-[(2,6-diethylphenyl)(methoxymethyl) amino]-2-oxoethanesulfonic acid) představuje spolu s alachlorem OA hlavní produkt mikrobiální degradace alachloru, nalézáný v podzemních vodách. Vyznačuje se velmi vysokou mobilitou a střední až vysokou perzistencí.

Obsah alachloru ESA v pitné vodě veřejných vodovodů v ČR nad mezí stanovitelnosti byl podle zprávy Monitoringu HS v roce 2020 zjištěn v 39% vyšetřených vzorků. Téměř ve 3% vzorků (116 vzorků z 3 948 vyšetřených) přitom překročil doporučený limit 1 µg/l. Maximální zjištěná koncentrace byla 5,8 µg/l [2].

Alachlor ESA je po acetochloru ESA nejčastějším důvodem ke stanovení výjimky z jakosti pitné vody formou určení mírnějšího hygienického limitu. V roce 2020 byl tímto důvodem v 31 oblastech s počtem cca 10 000 zásobovaných obyvatel. Nejvyšší hodnota určeného mírnějšího limitu byla 4 µg/l [2].

Podle informace Evropského úřadu pro ochranu potravin (EFSA⁸) byly kromě alachloru ESA a OA identifikovány i další metabolity alachloru, u kterých se teoreticky předpokládá možnost výskytu v podzemních vodách v koncentraci >0,1 µg/l (t-sulfinylacetic acid, t-methylsulfoxid, t-hydroxyalachlor, s-hydroxyalachlor, s-norchloroacetochlor) [3].

Příjem a chování v organismu

Alachlor se v experimentu u pokusných zvířat po požití rychle vstřebává, je metabolizován několika cestami a vyloučen močí a stolicí. V cestách biotransformace a vznikajících metabolitech jsou druhové rozdíly.

U potkanů se metabolity alachloru hromadí v čichovém epitelu nosní sliznice, kde vyvolávají cytotoxický účinek s následnou regenerativní proliferací epitelu, čemuž je přisuzován vyšší výskyt nádorů této tkáně.

⁶Rotterdamská úmluva o postupu předchozího souhlasu pro určité nebezpečné látky a pesticidy v mezinárodním obchodu (příloha III zahrnuje průmyslové chemické látky a pesticidy, jejichž použití je v řadě zemí zakázáno nebo významně omezeno, pro každou látku se vypracovává hodnotící dokument shrnující její nebezpečnost a důvody omezení, smyslem je poskytnout smluvním stranám informace k odpovědnému rozhodnutí o vývozu nebo dovozu dané látky na své území).

⁷Monitoring hygienické služby - Systém monitorování zdravotního stavu obyvatelstva ve vztahu k životnímu prostředí, prováděný Státním zdravotním ústavem v Praze a pracovišti hygienické služby v ČR od roku 1994. Subsystem 2 monitoringu se zabývá zdravotními důsledky a riziky znečištění pitné vody.

⁸EFSA – European Food Safety Authority

Zda se na tomto mechanismu karcinogenity podílí i mutagenní účinek, není jasné. U jiných zvířat tento efekt zjištěn nebyl, u člověka je velmi nepravděpodobný [3].

Alachlor ESA se na rozdíl od původní látky po požití vstřebává velmi málo a je rychle vyloučen s minimální metabolizací. V čichovém epitelu se neakumuluje a nevyvolává jeho proliferaci [3,4,5].

Toxicita

V klasifikaci nebezpečnosti pesticidů podle akutní perorální a dermální toxicity WHO zařadila alachlor do třídy II mezi látky s mírnou akutní toxicitou [6].

V testech u pokusných zvířat alachlor nedráždí oči ani pokožku, ale může vyvolávat kožní senzibilizaci. U pracovníků, přicházejících do styku s alachlorem nebyly hlášeny žádné případy otravy [1].

V experimentech u pokusných zvířat vykazuje alachlor hepatotoxicitu a hematotoxicitu (v roční studii u psů byla zjištěna hodnota NOAEL⁹ 1 mg/kg/den). Ve dvouleté studii u potkanů byly kromě hepatotoxicity zjištěny oční léze (degenerace uvey) s hodnotu NOAEL 2,5 mg/kg/den. V třígenerační studii u potkanů nebyly zjištěny příznaky reprodukční nebo vývojové toxicity [7].

Data indikující účinek alachloru na narušení hormonální rovnováhy (endokrinní disrupci) nejsou průkazná [1].

Alachlor ESA je podle výsledků krátkodobých a subchronických studií u pokusných zvířat méně toxický nežli mateřská látka.

V 90denním experimentu u potkanů s alachlorem ESA byly popsány mírné změny hematologických parametrů a snížení tělesné hmotnosti při LOAEL¹⁰ 157 mg/kg/den [8].

Americká vědecká instituce TERA¹¹ považuje tyto účinky za marginální bez klinického významu, vyvolané dehydratací a hodnotí jako NOAEL pro snížení tělesné hmotnosti jako jediný relevantní kritický účinek dávku 857 mg/kg/den.

U alachloru OA udává TERA hodnotu NOAEL 922 mg/kg/den, pro mateřskou látku alachlor 15 mg/kg/den [4].

Evropský úřad pro bezpečnost potravin vyhodnotil v roce 2004 alachlor ESA jako toxikologicky nerelevantní. Jako biologicky nerelevantní metabolit vyhodnotilo jak alachlor ESA, tak i alachlor OA v roce 2015 oddělení chemické bezpečnosti SZÚ Praha.

Pro některé další metabolity alachloru s potenciálem výskytu v podzemních vodách, konkrétně pro s-hydroxyalachlor, t-methylsulfoxid a s-norchloroacetochlor nejsou dle EFSA k posouzení jejich relevantnosti dostatečné toxikologické podklady [3].

Genotoxicita a karcinogenita

Výsledky provedených testů jsou u alachloru rozdílné a neposkytují přesvědčivé důkazy o genotoxicitě [1].

Ve studiích u potkanů má alachlor prokazatelně karcinogenní účinek, především vyvolává adenomy nosních skořep, při velmi vysokých dávkách i nádory žaludku a štítné žlázy. Jako mechanismus karcinogenního účinku alachloru na nosní sliznici u potkanů se předpokládá cytotoxický účinek a následná regenerativní proliferace buněk. Pravděpodobnost relevance tohoto účinku pro člověka je velmi nízká, i když nemůže být úplně vyloučena.

Podle hodnocení Evropské komise není alachlor klasifikován jako genotoxický karcinogen a má prahový účinek, což umožňuje stanovit ADI [1].

⁹NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) - Nejvyšší dávka, při které ještě není na statisticky významné úrovni ve srovnání s kontrolní skupinou pozorován žádný nepříznivý zdravotní účinek.

¹⁰LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) - Nejnižší dávka, při které je již pozorován nepříznivý zdravotní účinek na statisticky významné úrovni ve srovnání s kontrolní skupinou.

¹¹TERA – Toxicology Excellence for Risk Assessment

Negenotoxický prahový mechanismu účinku se předpokládá i u nádorů žaludku jako důsledek atrofie a následné hyperplazie žaludeční sliznice a nádorů štítné žlázy jako důsledek hypertrofie vyvolané thyreostimulačním hormonem (TSH) [5].

US EPA hodnotí alachlor jako pravděpodobný karcinogen pro člověka, ale pouze při vysokých dávkách. V rámci skupiny chloracetanilidových herbicidů US EPA předpokládá kumulativní avšak prahový karcinogenní účinek na čichový epitel nosní dutiny u acetochloru, alachloru a butachloru (NOAEL 10 mg/kg/den pro acetochlor, resp. 0,5 mg/kg/den pro alachlor) [9].

V epidemiologické studii z USA u pracovníků provádějících aplikaci pesticidů byla popsána asociace mezi dlouhodobým používáním alachloru a výskytem karcinomu hrtanu. Jedná se o první zjištění, které dle autorů studie vyžaduje další ověření [10].

Alachlor ESA vykazuje v testech mutagenity a genotoxicity negativní výsledky [3].

Tkáňové toxické účinky, kterým je u alachloru přisuzován prostřednictvím následné proliferace buněk karcinogenní efekt, alachlor ESA v subchronickém experimentu nevyvolává, nebo až při extrémních dávkách [5].

Dle US EPA je karcinogenní účinek tohoto metabolitu nepravděpodobný [4].

Doporučené limity

WHO se hodnocením rizika alachloru z pitné vody zabývala v roce 1996. Při odvození doporučeného limitu 20 µg/l vycházela z kvantitativního hodnocení karcinogenního rizika nádorů nosní tkáně u potkanů s použitím konzervativního lineárního víceúrovňového modelu. Koncentrace 20 µg/l podle tohoto výpočtu odpovídá celoživotnímu riziku 1×10^{-5} [7]. Tato hodnota je uvedena i v současném 4. vydání směrnice WHO pro kvalitu pitné vody [11]. Hodnocením metabolitů alachloru v pitné vodě se WHO nezabývala.

V ČR stanovil pro nejčastější nerelevantní metabolity pesticidů doporučené zdravotně bezpečné hodnoty v pitné vodě Státní zdravotní ústav Praha a jsou uvedeny na webové stránce MZ ČR. Pro alachlor ESA i alachlor OA doporučuje SZÚ za předpokladu podlimitní koncentrace mateřské látky koncentraci 1 µg/l.

Při odvození této hodnoty byla použita referenční dávka RfD 15,7 µg/kg/den, odvozená Minnesota Department of Health (MDH) v roce 2009, 10% alokace ADI z pitné vody a vzhledem k nejistotám vstupních toxikologických dat dodatečný bezpečnostní faktor 10. Limitní hodnota je stanovena s ohledem na nejcitlivější část populace (kojence do 3 měsíců věku) [12].

Přijaté limity

Vyhláška MZ č. 252/2004 Sb. stanoví pro jednotlivé pesticidní látky včetně herbicidů v souladu se Směrnicí EU 2020/2184¹² nejvyšší mezní hodnotu 0,1 µg/l a pro součet zjištěných pesticidů nejvyšší mezní hodnotu 0,5 µg/l.

Tato limitní koncentrace nevyhází z hodnocení rizika konkrétních pesticidů, nýbrž z dřívějších mezí detekce analytických metod. Vyjadřuje snahu minimalizovat přítomnost pesticidů v pitné vodě jako jednoznačně cizorodých kontaminant s neúplně prozkoumaným účinkem na lidské zdraví.

Nejvyšší mezní hodnota 0,1 µg/l platí i pro rozkladné produkty (metabolity), u kterých lze předpokládat, že mohou mít podobné toxikologické vlastnosti jako původní mateřské pesticidní látky (relevantní metabolity).

Alachlor ESA a alachlor OA jsou vzhledem k nízké toxicitě zařazeny mezi nerelevantní metabolity. Při jejich nálezu v pitné vodě by tedy měl závazný limit stanovit pro daný vodovod s přihlédnutím k místním podmínkám příslušný orgán ochrany veřejného zdraví.

¹²Směrnice Evropského parlamentu a Rady (EU) 2020/2184 ze dne 16. 12. 2020 o jakosti vody určené pro lidskou spotřebu. Limit pro pesticidní látky se v této nové směrnici proti původní směrnici z roku 1998 nezměnil.

V USA je pro alachlor v pitné vodě stanoven limit (MCL¹³) 2 µg/l. Jako cíl, který zaručuje adekvátní stupeň ochrany zdraví (MCLG¹⁴) doporučuje US EPA, stejně jako u ostatních látek podezřelých z karcinogenity, nulovou koncentraci v pitné vodě [13].

Pro metabolity alachloru v USA na federální úrovni limity pro pitnou vodu stanoveny nejsou. Stanovil jej pouze stát Wisconsin v hodnotě 20 µg/l pro alachlor ESA [14].

Minnesota Department of Health (MDH) aktualizoval v letech 2016 a 2017 hodnocení rizika alachloru a jeho metabolitů z pitné vody. Použil novou metodiku přepočtu výsledků experimentálních studií na odpovídající dávku pro člověka.

Nově stanovený limit pro alachlor je 9 µg/l, pro alachlor ESA a alachlor OXA byla zatím jako zdravotně podložený návrh (Risk Assessment Advice) odvozena hodnota 50 µg/l [8].

Limity pro krátkodobý příjem

Dle SZÚ Praha lze připustit pro nouzové zásobování pitnou vodou v trvání do 30 dnů u jednotlivé pesticidní látky koncentraci do 0,5 µg/l, u součtu všech zjištěných pesticidů koncentraci do 2,5 µg/l [15].

Pro krátkodobý příjem alachloru pitnou vodou uvádí US EPA únosnou koncentraci ze zdravotního hlediska (Health Advisory) 100 µg/l pro příjem v trvání do 10 dnů, přičemž vychází z perorální referenční dávky 10 µg/kg/den [13].

Alachlor, alachlor ESA – referenční hodnoty:

EU – alachlor – akceptovatelný denní přívod (ADI)

V rámci hodnocení rizika alachloru v zemích EU byla stanovena hodnota ADI 2,5 µg/kg/den na základě NOAEL 0,5 mg/kg/den z dvouleté studie karcinogenity u potkanů. Kritickým účinkem byl zvýšený výskyt adenomů nosních skořep při dávce LOAEL 2,5 mg/kg/den. K odvození ADI z dávky NOAEL byl použit bezpečnostní faktor 200 [1].

US EPA – alachlor – referenční dávka pro orální expozici (RfDo)¹⁵ – databáze IRIS¹⁶

US EPA stanovila pro alachlor v roce 1993 v databázi IRIS referenční perorální dávku RfDo 10 µg/kg/den. Podkladem byla dávka NOAEL 1 mg/kg/den (LOAEL 3 mg/kg/den) zjištěná v 1roční perorální studii u psů, provedené v roce 1984. Kritickým účinkem byla hemosideróza a hemolytická anémie. K odvození RfD byl použit faktor nejistoty 100 (10x pro mezidruhové rozdíly a 10x pro rozdíly v citlivosti v rámci lidské populace). Referenční dávce byla přisouzena vysoká míra spolehlivosti [16].

MDH – alachlor – referenční dávka (RfD)

Minnesota Department of Health (MDH) použil v roce 2018 pro stanovení zdravotně podloženého limitu (Health Risk Limit) alachloru v podzemních vodách chronickou RfD 2 µg/kg/den.

Podkladem byla stejná studie s hodnotou NOAEL jako u US EPA, avšak s přepočtem na odpovídající dávku pro člověka a s použitím bezpečnostního faktoru 300 (3x pro extrapolaci na člověka, 10x pro variabilitu v citlivosti u lidské populace, 10 x pro užití subchronické studie) [8].

¹³MCL (Maximum Contaminant Level) - Nejvyšší přípustná koncentrace kontaminujících látek v pitné vodě.

¹⁴MCLG (Maximum Contaminant Level Goal) – Cílová žádoucí koncentrace kontaminujících látek v pitné vodě, zaručující adekvátní ochranu zdraví. U látek s podezřením na karcinogenní bezprahový účinek je vždy nulová.

¹⁵Referenční dávka pro orální příjem (RfDo) - Průměrná denní dávka, která pravděpodobně nevyvolá při dlouhodobém příjmu ani u citlivých populačních skupin nepříznivé zdravotní účinky. Přesnost odhadu této dávky je přibližně v rozsahu jednoho řádu. Je udávána v mg/kg/den. Je obdobou ADI nebo TDI WHO.

¹⁶IRIS (Integrated Risk Information System) - Databáze US EPA obsahující referenční hodnoty pro toxický i karcinogenní účinek chemických látek, u kterých bylo dosaženo shody odborníků US EPA.

MDH – alachlor ESA – referenční dávka (RfD)

Minnesota Department of Health (MDH) odvodil v roce 2016 pro stanovení doporučené koncentrace alachloru ESA ve vodě chronickou RfD 12 µg/kg/den.

Podkladem byla 90denní perorální studie s alachlorem ESA u potkanů s hodnotou LOAEL 157 mg/kg/den pro změny hematologických parametrů a snížení tělesné hmotnosti s přepočtem na dávku ekvivalentní pro člověka (36,1 mg/kg/den) a aplikací faktoru nejistoty 3000 (3x pro extrapolaci na člověka, 10x pro variabilitu v citlivosti u lidské populace, 3 x pro užití subchronické studie, 10x pro omezenou databázi podkladů, 3x pro užití LOAEL místo NOAEL). Odvozená RfD pro alachlor ESA byla doporučena vzhledem k chemické podobnosti i pro alachlor OA [8].

TERA – alachlor ESA – referenční dávka (RfD)

Stanovením referenční dávky metabolitů alachloru se v USA též zabývala skupina expertů, sezvaná nezávislou vědeckou institucí Toxicology Excellence for Risk Assessment (TERA) v roce 2009. Pro alachlor ESA byla jako podklad použita dávka NOAEL 788 mg/kg/den z 90denní subchronické studie u potkanů, přičemž bylo za odpovídající kritický účinek označeno pouze snížení tělesné hmotnosti pokusných zvířat.

Zjištěné změny hematologických a biochemických parametrů při nižší dávce nepovažují experti TERA za toxikologicky relevantní. S aplikací faktoru nejistoty 1000 (10x pro extrapolaci na člověka, 10x pro variabilitu v citlivosti u lidské populace, 10 x pro omezenou databázi dat a absenci chronické studie) byla pro alachlor ESA odvozena referenční dávka RfD 800 µg/kg/den. Referenční dávce byla přisouzena nízká až střední míra spolehlivosti [4].

Výběr referenční hodnoty a zdůvodnění:

Při volbě referenčních hodnot je jednou ze zásad autorizovaného hodnocení zdravotních rizik v ČR, stanovených SZÚ Praha, přednostní využití zdrojů WHO a dalších evropských vědeckých institucí.

Pro alachlor ESA WHO ani další evropské vědecké instituce referenční hodnotu nestanovily. Autorizační návod SZÚ Praha 16/04 doporučuje pro hodnocení zdravotních rizik této látky použití starší RfD Minnesota Department of Health 15,7 µg/kg/den.

MDH tuto referenční dávku později aktualizoval použitím nového postupu přepočtu na dávku ekvivalentní pro člověka. Ke kvantitativní charakterizaci rizika bude proto použita tato novější a nepatrně nižší hodnota, tj. 12 µg/kg/den.

Populační skupiny se zvýšenou citlivostí:

U alachloru ESA ani jeho mateřské látky existující toxikologické údaje neindikují specifické účinky s vyšším rizikem pro určité populační skupiny.

Obecně z důvodu relativně vyššího příjmu vody ve vztahu k tělesné hmotnosti jsou citlivou populační skupinou u expozice z pitné vody kojenci, malé děti a kojící matky.

IV. Hodnocení expozice

Expoziční scénář: celoroční používání vody z veřejného vodovodu

Pro kvantitativní odhad expozice se v rámci zvoleného expozičního scénáře provádí výpočet průměrné denní dávky ADD (Average Daily Dose) pro látky s prahovým účinkem a průměrné celoživotní denní dávky LADD (Lifetime Average Daily Dose) pro látky s předpokládaným genotoxickým bezprahovým karcinogenním účinkem.

Alachlor ESA nevykazuje mutagenní aktivitu a jeho karcinogenní účinek je dle závěrů US EPA i evropských vědeckých institucí nepravděpodobný.

Významnější expozice z vody dermální a inhalační cestou nebyla u této látky popsána a vzhledem k jejím fyzikálně-chemickým vlastnostem a reálné koncentraci v pitné vodě není důvod ji předpokládat. Hodnocena je proto pouze expozice požitím pitné vody.

Při odhadu dávky z pitné vody je použit konzervativní přístup, neboť cílem není odhad rizika jen pro průměrného spotřebitele, nýbrž i pro reálné případy nejvíce ohrožených osob. Za více citlivé populační skupiny je z důvodů popsaných v předešlé kapitole možné považovat kojence a malé děti. U dospělé populace je zvýšený příjem pitné vody u kojících žen. V rámci zásobování pitnou vodou z veřejného vodovodu je třeba počítat se zastoupením všech těchto citlivých populačních skupin.

Výpočet denní průměrné dávky je proto dále proveden pro tyto skupiny populace:

- a) kojenci ve věku do 3 měsíců věku pro hypotetický případ používání vodovodní vody k přípravě umělé kojenecké výživy
- b) starší kojenci ve věku 3-12 měsíců, kde je použití vodovodní vody již pravděpodobnější
- c) děti ve věku 1-3 roky se stále relativně vysokým příjmem vody
- d) dospělá populace se zaměřením na kojící ženy s vyšším příjmem vody

Pro výpočet denní dávky je použit klasický vzorec dle metodiky US EPA:

$$ADD_0 = CW \times IR \times EF \times ED / BW \times AT$$

CW (Concentration Water) - koncentrace látky ve vodě v mg/l

IR (Intake Rate) - množství požití vody v l/den

EF (Exposure Frequency) - frekvence expozice ve dnech za rok

ED (Exposure Duration) - trvání expozice v letech

BW (Body Weight) - tělesná hmotnost v kg

AT (Averaging Time) – doba ve dnech, na kterou expozici průměrujeme

Vzhledem k nízké akutní toxicitě hodnocené látky je bezpředmětné hodnotit riziko akutních toxických účinků. Hodnocení rizika chronických účinků je podle autorizačního návodu AN 16/04 verze 5 doporučeno provést jak pro maximální koncentraci, do které je žádáno o výjimku, tak i pro skutečnou průměrnou koncentraci za poslední 3 roky, pokud se od maximální koncentrace významně liší a časový vývoj koncentrace hodnoceného polutantu nemá rostoucí tendenci.

V daném případě vodovodu Jistebnice se průměrná a maximální koncentrace významně neliší a vzhledem k poměru koncentrace ve vodě a referenční hodnoty by použití průměrné koncentrace nijak nezměnilo závěr hodnocení.

Provozovatel vodovodu hodlá z důvodu zajištění dostatečné rezervy podat žádost o určení hygienického limitu alachloru ESA v koncentraci 2 µg/l. Výpočet průměrné denní dávky proto bude s vědomím nadhodnocení skutečné situace proveden pouze pro tuto hodnotu.

Doporučené hodnoty IR u různých věkových skupin populace uvádí autorizační návod SZÚ Praha 16/04, přičemž jejichž podkladem byly materiály US EPA z roku 2004 a výsledky průzkumu individuální spotřeby potravin v ČR, provedené SZÚ Praha.

U dětí ve věku 1-3 roky představují 95percentil zjištěné spotřeby vody, u ostatních skupin populace jde o 90percentil.

US EPA vydala v roce 2011 novou příručku expozičních faktorů včetně hodnot příjmu vody a tělesných hmotností [17]. Z tohoto podkladu jsou převzaty hodnoty spotřeby vody kojenců (95percentil), které jsou vyšší, nežli doposud doporučené a používané hodnoty.

V roce 2019 US EPA aktualizovala tuto příručku v kapitole doporučených hodnot příjmu vody [18]. Z tohoto nejnovějšího podkladu jsou převzaty hodnoty spotřeby vody kojících žen (95percentil).

Průměrná tělesná hmotnost u dětí byla stanovena z výsledků posledního celostátního antropologického výzkumu dětí a mládeže v ČR [19]. Byl použit aritmetický průměr zjištěných hodnot za dané věkové období a byly zprůměrovány hodnoty pro chlapce a dívky. Průměrná tělesná hmotnost u kojících žen byla převzata z příručky US EPA 2011. Konkrétní expoziční parametry jsou uvedeny v tabulce 2, výsledné hodnoty průměrné denní dávky z pitné vody jsou uvedeny v tabulce 3.

Tab. 2 - Použité expoziční parametry:	
<i>CW (průměrná koncentrace alachloru ESA ve vodě)</i>	2 µg/l
<i>IR (množství požití vody) – kojeneček do 3 měsíců</i>	1 l/den
<i>IR – kojeneček 3-12 měsíců</i>	1,1 l/den
<i>IR – dítě 1-3,99 roky</i>	0,95 l/den
<i>IR – kojící ženy</i>	3,1 l/den
<i>BW (tělesná hmotnost) – kojeneček do 3 měsíců</i>	4,60 kg
<i>BW – kojeneček 3-12 měsíců</i>	8,15 kg
<i>BW – dítě 1-3,99 roky</i>	13,75 kg
<i>BW – kojící ženy</i>	67 kg
<i>EF (frekvence expozice)</i>	350 dní/rok*
<i>EF – kojenci</i>	365 dní/rok
<i>ED (trvání expozice) – nekarcinogenní riziko</i>	1 rok**
<i>AT (průměrná doba expozice) – nekarcinogenní riziko</i>	365 dní (365x1)

* předpokládá se 15denní pobyt v roce mimo bydliště

** počítá se momentální riziko pro populaci v daném věku, respektive pro období 1 rok

Tab. 3 - Průměrná denní dávka z pitné vody (µg/kg/den)	
<i>Věková skupina</i>	<i>Alachlor ESA 2 µg/l</i>
<i>Kojenci do 3 měsíců</i>	0,435
<i>Kojenci 3-12 měsíců</i>	0,270
<i>Děti 1-3,99 roky</i>	0,133
<i>Kojící ženy</i>	0,089

V. Charakterizace rizika

Ke kvantitativnímu vyjádření míry zdravotního rizika prahového účinku škodlivin se používá koeficient nebezpečnosti HQ (Hazard Quotient), získaný vydělením odhadované denní průměrné dávky ještě bezpečnou dávkou, která pravděpodobně ani při celoživotním příjmu nevyvolá nepříznivé zdravotní účinky. WHO tuto dávku stanovuje jako akceptovatelný denní přívod (ADI), US EPA jako referenční dávku (RfD).

$$\text{HQ} = \text{ADD} / \text{ADI (RfD)}$$

Pokud se HQ (popř. HI – Hazard Index získaný součtem koeficientů nebezpečnosti jednotlivých látek u směsi látek s podobným systémovým účinkem, kdy předpokládáme aditivní působení) pohybuje v hodnotách < 1, neočekává se riziko toxických účinků.

Riziko kombinovaného efektu se u pesticidních látek předpokládá u látek stejné chemické skupiny. V daném případě tedy metazachloru ESA.

Pro výpočet HQ chronických toxických účinků je pro alachloru ESA použita aktualizovaná hodnota RfD 12 µg/kg/den, odvozená MDH.

Konkrétní hodnoty koeficientu nebezpečnosti pro riziko toxických účinků alachloru ESA v pitné vodě hodnoceného vodovodu jsou uvedeny v tabulce 4.

<i>Tab. 4 - Riziko toxických účinků alachloru ESA (HQ)</i>	
<i>Věková skupina</i>	<i>Alachlor ESA 2 µg/l</i>
<i>Kojenci do 3 měsíců</i>	<i>0,036</i>
<i>Kojenci 3-12 měsíců</i>	<i>0,022</i>
<i>Děti 1-3,99 roky</i>	<i>0,011</i>
<i>Kojící ženy</i>	<i>0,007</i>

Hodnota koeficientu nebezpečnosti expozice alachloru ESA z pitné vody je při průměrné koncentraci 2 µg/l u teoreticky nejvíce exponované skupiny kojenců 0,036. Při používání vody z veřejného vodovodu Jistebnice tedy při obsahu alachloru ESA do navrženého limitu 2 µg/l nehrozí zdravotní riziko alachloru ESA ani pro citlivé skupiny populace.

Jak již bylo uvedeno, ve vodě dodávané vodovodem Jistebnice je nalézán další nerelevantní metabolit chloracetanilidových herbicidů metazachloru ESA. V rámci principu předběžné opatrnosti se u celé skupiny chloracetanilidových herbicidů a jejich metabolitů z důvodu podobné chemické struktury předpokládá možnost kombinovaného účinku.

Standardním postupem hodnocení rizika tohoto účinku u směsi látek podobné chemické struktury je podle doporučení WHO hodnocení aditivního účinku metodou výpočtu indexu nebezpečnosti HI jako součtu koeficientů nebezpečnosti jednotlivých látek [20].

Metazachloru ESA (C₁₄H₁₇N₃O₄S, CAS No: 172960-62-2) je hlavní půdní metabolit herbicidní látky metazachlor, obsažené v mnoha registrovaných přípravcích k ochraně rostlin a používané jako selektivní kořenový herbicid proti travám a plevelům hlavně u kultur řepky olejky a hořčice. Je též používán u okrasných stromů a keřů.

Ve srovnání s mateřskou látkou je v prostředí více mobilní, snadno se vyluhuje a vykazuje střední až velmi vysokou perzistenci [21].

Obsah metazachloru ESA v pitné vodě veřejných vodovodů v ČR nad mezí stanovitelnosti byl podle zprávy Monitoringu HS v roce 2020 zjištěn v 39 % vyšetřených vzorků. Nejvyšší zjištěná koncentrace byla 8,1 µg/l [2].

Evropský úřad pro bezpečnost potravin stanovil v roce 2017 v rámci hodnocení relevantnosti metabolitů metazachloru akceptovatelný denní přívod ADI metazachloru ESA 200 µg/kg/den, přičemž vycházel z dávky NOAEL 195 mg/kg/den, zjištěné ve studii vývojové toxicity u potkanů (pro zvýšenou postimplantační ztrátu a resorpci plodů) s aplikací faktoru nejistoty 1000 pro omezený soubor dat [21].

SZÚ Praha stanovil v roce 2016 pro S-metolachloru ESA za předpokladu podlimitní koncentrace mateřské látky zdravotně bezpečnou koncentraci v pitné vodě 5 µg/l. Při odvození této hodnoty byl použitý ADI metazachloru 80 µg/kg/den, stanovený EFSA v roce 2008, 10% alokace z pitné vody a vzhledem k nejistotám vstupních toxikologických dat dodatečný bezpečnostní faktor 10. Limitní hodnota je stanovena s ohledem na nejcitlivější část populace (kojence do 3 měsíců věku) [12].

V současné aktuální verzi autorizačního návodu AN 16/04 verze 6 již SZÚ doporučuje pro hodnocení zdravotních rizik metazachloru ESA použít hodnotu ADI stanovenou EFSA pro tento nerelevantní metabolit v roce 2017.

Obsah metazachloru ESA v jednotlivých vrtech vodovodu se podle rozboru vzorků vody z 2.2.2022 nachází do koncentrace 1,23 µg/l. Pro průměrnou koncentraci metazachloru ESA 2 µg/l v dodávané vodě by vyšla průměrná denní dávka pro kojence do 3 měsíců věku 0,435 µg/kg/den a při použití ADI 200 µg/kg/den má pro tuto věkovou skupinu koeficient nebezpečnosti HQ hodnotu 0,002. Výskyt tohoto metabolitu je tedy z hlediska rizika kumulativního účinku zanedbatelný.

VI. Analýza nejistot

Každé hodnocení zdravotního rizika je nevyhnutelně spojeno s určitými nejistotami, danými použitými daty, současným stavem poznání vlastností a účinků hodnocených látek, expozičními faktory, odhady chování exponované populace, apod.

Proto je jednou z neopominutelných součástí hodnocení rizika i popis a analýza nejistot, které jsou s hodnocením spojené a kterých si je zpracovatel vědomý.

V daném případě hodnocení zdravotního rizika alachloru ESA z pitné vody je jistá míra nejistoty daná jak použitými expozičními faktory, tak i referenčními hodnotami a podklady. Jde hlavně o tyto oblasti nejistot:

1. Použité expoziční parametry

Při hodnocení expozice je vždy zdrojem určité nejistoty další vývoj kvality vody. V daném případě vodovodu Jistebnice výsledky monitoringu signalizují setrvalý trend kontaminace vody bez výraznějšího kolísání.

Hodnota navrženého limitu 2 µg/l, pro kterou je po dohodě s objednatelem proveden odhad rizika, tedy poskytuje podle dosavadních výsledků rozborů výraznou rezervu na straně bezpečnosti.

Analýzy pesticidních látek v pitných vodách v současné době zahrnují v případě chloracetanilidových herbicidů pouze dominantní environmentální metabolity ESA a OA. Za nejistotu hodnocení expozice lze proto považovat i možnost výskytu dalších minoritních neanalyzovaných metabolitů, zejména právě pokud jde o méně známé metabolity alachloru. Hodnocení expozice bylo zaměřeno na rizikové skupiny populace.

Použité expoziční parametry odpovídají standardnímu postupu při hodnocení expozice z pitné vody, kdy ovšem nevyhnutelným zdrojem nejistoty při odhadu expozice jsou údaje o skutečné spotřebě pitné vody z vodovodu. Byly použity hodnoty představující 90 až 95percentil pravděpodobného rozmezí u průměrné populace dané věkové skupiny.

Skutečná spotřeba vody z vodovodu k pití je tedy v průměru nižší, je však třeba si uvědomit, že vyhodnocená míra rizika by měla zohledňovat reálně možný nejhorší případ, tedy osobu, která si nekupuje ve větší míře jiné nápoje a pro kterého je hlavním zdrojem tekutin tato voda.

Použitý údaj o frekvenci expozice předpokládá pobyt pouze 15 dní v roce mimo bydliště, skutečnost může být vyšší. U tělesné hmotnosti byly použity průměrné hodnoty pro dané věkové skupiny.

Hlavní cestou expozice běžné populace pesticidním látkám jsou potraviny a ADI platí pro celkový dietární příjem. Rezidua herbicidů se však až na výjimky v potravinách nacházejí minimálně.

U alachloru WHO uvádí, že potrava není hlavním zdrojem expozice pro obyvatelstvo a jeho rezidua v potravinách jsou obvykle pod detekčním limitem, neboť je v rostlinách rychle metabolizován a nedochází k jeho bioakumulaci [7].

Kromě toho je používání tohoto herbicidu v zemích EU již více než 10 let zakázáno.

Hodnocení rizika bylo proto provedeno pouze pro expozici z pitné vody a dietární příjem reziduí z potravin nebyl uvažován.

2. Použité referenční hodnoty

Pro alachloru ESA byla k výpočtu HQ jako referenční dávka použita RfD 12 µg/kg/den, aktualizovaná MDH v roce 2017. SZÚ Praha použil v roce 2015 při odvození doporučeného limitu nerelevantního metabolitu alachloru ESA v pitné vodě starší hodnotu RfD MDH 15,7 µg/kg/den [12]. Rozdíl těchto hodnot je zanedbatelný.

SZÚ Praha doporučuje pro alachloru ESA limitní hodnotu 1 µg/l. Při jejím stanovení SZÚ použil konzervativní postup s aplikací dodatečného bezpečnostního faktoru 10 pro omezené toxikologické podklady. MDH při odvození referenční dávky, ze které SZÚ vycházel, však tento faktor nejistoty již aplikoval, takže byl použitý dvakrát.

Postup SZÚ při stanovení doporučené hodnoty proto u této látky dává prostor pro určení i vyššího závazného limitu na základě individuálního detailního posouzení zdravotních rizik pro konkrétní vodovod.

VII. Závěr

Z provedeného hodnocení zdravotních rizik nerelevantního metabolitu alachloru ESA z pitné vody vodovodu Jistebnice vyplývá tento závěr:

Obsah alachloru ESA minimálně do průměrné koncentrace 2 µg/l nepředstavuje riziko nepříznivých zdravotních účinků pro zásobované obyvatelstvo včetně citlivých skupin populace.

Současný výskyt dalšího nerelevantního metabolitu metazachloru ESA v koncentraci pod 2 µg/l je z hlediska zdravotního rizika kumulovaného účinku zanedbatelný.

Určení hygienického limitu alachloru ESA pro vodovod Jistebnice ve výše uvedené hodnotě 2 µg/l s rezervou na straně bezpečnosti vylučuje možnost zdravotního rizika této látky v pitné vodě pro zásobované obyvatelstvo.

Uvedený závěr je platný za předpokladu platnosti poskytnutých výchozích podkladů.

VIII. Přehled použité a citované literatury

1. *Rotterdam Convention Operation of the prior informed consent procedure for banned or severely restricted chemicals. Decision Guidance Document ALACHLOR, 2011*
2. *SZÚ Praha: Systém monitorování zdravotního stavu obyvatelstva ve vztahu k životnímu prostředí – subsystém 2 „Zdravotní důsledky a rizika znečištění pitné vody“ odborná zpráva za rok 2020, SZÚ Praha, 2021*
3. *EFSA: Opinion of the Scientific Panel on Plant health Plant protection products and their Residues on a request from the Commission related to the evaluation of alachlor in the context of Council Directive 91/414/EEC, EFSA Journal 2004, 111, 1-34*
4. *Gadagbui B., Maier A., Dourson M. at al.: Derived Reference Doses (RfDs) for the Environmental Degradates of the Herbicides Alachlor and Acetochlor: Results of the Independent Expert Panel Deliberation, Reg. Tox. Pharmacol. 2010, 57:220-234*
5. *Heydens W.F., Wilson A.G.E, Kraus L.J. at al.: Ethane Sulfonate Metabolite of Alachlor: Assessment of Oncogenic Potential Based on Metabolic and Mechanistic Considerations, Toxicological Sciences 2000 (55):36-44*
6. *WHO/IPCS: The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification 2019, WHO 2020*
7. *WHO: Alachlor in drinking-water, Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality, 2003*
8. *Minnesota Department of Health: Human Health-Based Water Guidance Table (<http://www.health.state.mn.us/divs/eh/risk/guidance/gw/table.html>)*

9. *US EPA, Health Effects Division, Office of Pesticide Programs: Cumulative Risk from Chloroacetanilide Pesticides, US EPA, 2006*
10. *Lerro C.C., Andreotti G., Koutros S. at al.: Alachlor Use and Cancer Incidence in the Agricultural Health Study: An Updated Analysis, J Natl Cancer Inst (2018) 110(9)*
11. *WHO: Guidelines for drinking water quality: fourth edition incorporating the first and second addenda, 2022*
12. *SZÚ Praha: interní informace, 2016*
13. *US EPA: Drinking Water Standards and Health Advisories, Edition 2018*
14. *Wisconsin Department of Natural Resources: Drinking Water and Groundwater Quality Standards/Advisory Levels, 2017*
15. *SZÚ Praha: Nouzové zásobování pitnou vodou (metodické doporučení SZÚ – Národního referenčního centra pro pitnou vodu), 2018*
16. *US EPA: Data base IRIS (Integrated Risk Information System), Alachlor, US EPA, 1993*
17. *US EPA: Exposure Factors Handbook, US EPA 2011*
18. *US EPA: Update for Chapter 3 of the Exposure Factors Handbook, Ingestion of Water and Other Selected Liquids, US EPA, 2019*
19. *Bláha, P. a kol.: 6. celostátní antropologický výzkum dětí a mládeže 2001, SZÚ, Praha, 2005, ISBN 80-7071-251-1.*
20. *WHO: Chemical mixtures in source water and drinking water, WHO 2017*
21. *EFSA: Peer review of the pesticide risk assessment for the active substance metazachlor in light of confirmatory data submitted, EFSA Journal 2017, 15(6):4833*
22. *MZ ČR: Seznam posouzených nerelevantních metabolitů pesticidů a jejich doporučené limitní hodnoty v pitné vodě (<https://www.mzcr.cz/wp-content/uploads/2015/06/Pesticidy-nerelevantn%C3%AD-metabolity-20012021.pdf>)*
23. *WHO: WHO human health risk assessment toolkit: chemical hazards, second edition, Geneva, 2021 (IPCS harmonization project document, no.8)*

**Protokol nesmí být bez písemného souhlasu zpracovatele
reprodukován jinak než celý.**

Ve Svitavách 5.8.2022

MUDr. Bohumil Havel



MUDr. Bohumil Havel, držitel osvědčení o autorizaci k hodnocení zdravotních rizik dle § 83e zákona č. 258/2000 Sb., o ochraně veřejného zdraví a o změně některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů, v autorizačním setu III. Hodnocení zdravotních rizik expozice chemickým látkám v prostředí, vydaného SZÚ Praha pod č.008/04 (platnost do 5.4.2026)