



Ministero della Salute

Direzione generale della prevenzione sanitaria

Valutazione del rischio e valore guida

Arsenico

www.salute.gov.it

Valori limite dell'arsenico nelle acque destinate al consumo umano

La tossicità dell'arsenico è nota da tempi remoti. L'esposizione acuta a questo metalloide ha uno spiccato effetto neurotossico, letale ad alte dosi. A dosi più basse, l'esposizione prolungata ad arsenico determina a sua volta una varietà di effetti avversi a carico di vari apparati, sullo sviluppo del feto, sul metabolismo glucidico [1].

Tra i possibili effetti associati alla esposizione cronica ad arsenico attraverso l'acqua da bere, gli effetti cancerogeni hanno ricevuto maggiore considerazione. A partire dagli anni '60 del secolo scorso, una serie di studi epidemiologici su popolazioni residenti in aree con acque di falda contenenti elevate concentrazioni di arsenico (Taiwan, Argentina, Cile) hanno infatti fornito ampia evidenza della associazione tra esposizione ad arsenico attraverso l'acqua da bere e più elevate incidenze di tumori a carico di polmone, vescica e rene [2].

In assenza di adeguati modelli sperimentali per la cancerogenesi da arsenico, i valori guida per l'arsenico nell'acqua da bere sono oggi essenzialmente basati sui risultati di tali indagini. Ciò, se da un lato elimina le incertezze associate alla estrapolazione dei risultati dall'animale all'uomo, comporta tuttavia delle difficoltà peculiari, sia per la difficoltà nel definire con adeguata confidenza e precisione il livello di esposizione dei soggetti studiati, che per la possibile presenza di confondenti non adeguatamente controllate in studi di tipo ecologico. Queste incertezze si riflettono, almeno parzialmente, nella discussione che si è sviluppata nel corso dell'ultimo decennio attorno alla definizione del valore guida per l'arsenico nell'acqua potabile.

Come noto, in Europa gli standard quali/quantitativi per l'acqua destinata al consumo umano sono stabiliti dalla Direttiva Quadro per l'Acqua Potabile 98/83/EC. Al fine di proteggere la salute dei consumatori da possibili rischi legati alla presenza di contaminanti naturali o antropici, la Direttiva riporta i valori limite, da non superarsi, per una serie di parametri chimici. Questi valori sono normalmente basati sulle raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, periodicamente aggiornate e pubblicate nelle *Guidelines for Drinking Water Quality*.

Da tale autorevole fonte deriva il valore parametrico per l'arsenico di 10µg/L indicato nella Direttiva 98/83/EC e tuttora valido in sede Europea. In realtà le evidenze scientifiche alla base di tale valore guida non sono esenti da criticità, recentemente messe in luce da alcuni comitati di esperti, oltre che dalla stessa OMS.

Il valore guida di 10µg/L per l'arsenico nell'acqua potabile è stato proposto per la prima

volta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 1993 nella seconda edizione delle sue Guidelines for Drinking Water Quality [3]. Tale valore è calcolato attribuendo al consumo di acqua potabile il 20% della dose settimanale ammissibile (PTWI, Provisional Tolerable Weekly Intake) di 15 µg/kg p.c. precedentemente indicata dal Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives [4]. Il PTWI proposto dal JECFA è a sua volta derivato da un precedente valore provvisorio di dose giornaliera ammissibile (PTDI, Provisional Tolerable Daily Intake) di 2 µg/kg p.c, proposto dallo stesso comitato sulla base di limitate evidenze sulla associazione tra arsenicismo, una forma di intossicazione cronica con effetti a livello cutaneo, e contaminazione da arsenico dell'acqua potabile [5]. Il valore guida faceva quindi originariamente riferimento ad un effetto tossico diverso dall'attività cancerogena, che si può invece verosimilmente considerare la più rilevante per la popolazione generale.

Questa incongruenza è stata rilevata dall'Autorità Europea di Sicurezza Alimentare (EFSA) che, nella sua opinione sull'arsenico nella catena alimentare, ha rilevato l'esiguità della distanza (o margine di esposizione) tra il valore limite e le concentrazioni di arsenico nell'acqua per cui è documentato un effetto cancerogeno nell'uomo [6]. Conseguentemente, per l'EFSA il valore di 10 µg/L dovrebbe essere considerato essenzialmente come un riferimento pragmaticamente utile per la gestione del rischio e per individuare priorità di intervento, piuttosto che un obiettivo di qualità, dovendosi comunque perseguire la riduzione della concentrazione di arsenico nell'acqua ai livelli più bassi praticamente ottenibili. Recentemente (2011) anche il JECFA ha deciso di ritirare il precedente PTWI sulla base di una analisi di più recenti dati epidemiologici, che indicherebbero una benchmark dose_{0.5}, ossia la dose associata con un incremento del rischio di tumore dello 0.5% , prossima al precedente valore di PTDI [7].

Da quanto sopra riportato si può concludere che esiste un margine relativamente ridotto, o comunque inferiore a quanto normalmente richiesto per i cancerogeni [8], tra l'attuale valore guida per l'arsenico nell'acqua potabile e le concentrazioni di questa contaminante associate ad un aumentato rischio di tumore per l'uomo (generalmente superiori a 150-200 µg/L [2, 5, 9]). Se tale margine sia sufficiente a tutelare la popolazione generale, anche in considerazione della possibile variabilità genetica nel metabolismo dell'arsenico e nella suscettibilità individuale alla sua tossicità, o se sia necessario perseguire livelli di esposizione ulteriormente ridotti, è tuttora oggetto di discussione.

Mentre il JECFA e l'EFSA, nei pareri precedentemente citati, hanno posto l'accento sulla esiguità del margine associato a tale valore guida, il Comitato Scientifico dell'UE sui Rischi per la Salute e l'Ambiente (SCHER, Scientific Committee on Health and Environmental Risks),

basandosi su una meta-analisi di dati epidemiologici, ha rilevato che il rischio di tumore diminuisce rapidamente, in modo più che proporzionale, al calare della dose (o della concentrazione di arsenico nell'acqua), e che quindi il rischio incrementale associabile all'attuale valore guida, o anche alle concentrazioni superiori transitoriamente concesse all'Italia in regime di deroga negli anni passati, è inesistente o trascurabile [10].

Questo dibattito, e le diverse opinioni emerse, testimoniano la difficoltà nella valutazione quantitativa del rischio posto dalla ingestione di basse dosi di arsenico. L'estrapolazione del rischio cancerogeno da alte a basse dosi è un esercizio che, sebbene rivestito da una formale precisione, può essere condotto con qualche attendibilità solo quando esiste una dettagliata conoscenza del meccanismo responsabile dell'effetto cancerogeno. Nel caso dell'arsenico, nonostante ne sia nota l'attività cancerogena da oltre 100 anni, non esiste a tutt'oggi una chiara, o comunque sufficiente, comprensione del meccanismo d'azione. Danni genetici secondari a stress ossidativo, alterazioni epigenetiche, interferenza con i sistemi di riparazione del DNA e controllo del ciclo cellulare, sono alcuni dei meccanismi, non mutuamente esclusivi, proposti come responsabili degli effetti cancerogeni dell'arsenico [1]. È verosimile che solo una adeguata comprensione a livello molecolare della cascata di eventi responsabili dello sviluppo di neoplasie in risposta alla esposizione cronica ad arsenico potrà permettere una definitiva, o comunque più solida e health-based definizione di valori di riferimento per questo contaminante. Per il momento è comunque possibile osservare che per tutti i meccanismi proposti è plausibile una relazione dose-risposta non lineare o con soglia, con una diminuzione degli effetti e del rischio più che proporzionale al diminuire della dose, come suggerito dalla meta-analisi condotta dallo SCHER, da cui non emergerebbe una convincente evidenza di eccesso di rischio per concentrazioni di arsenico nell'acqua potabile fino a 10 volte l'attuale valore parametrico [10].

Il valore di 10 µg/L è comunque considerato dal WHO come un valore obiettivo provvisorio, pragmaticamente proposto in considerazione del limite di quantificazione per l'arsenico nell'acqua (compreso nel range 1 – 10 µg/L), e della possibile difficoltà pratica nell'abbattimento dell'arsenico a concentrazioni inferiori a 10 µg/Lm (11), e come tale suscettibile di rivalutazione sulla base di nuove evidenze scientifiche.

Bibliografia

1. Hughes MF, Beck BD, Chen Y, Lewis AS, Thomas DJ. Arsenic exposure and toxicology: a historical perspective. *Toxicol Sci* 2011; 123: 305-32 2.
2. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 84. Some Drinking-water Disinfectants and Contaminants, including Arsenic. Lyon: IARC, 2004
3. World Health Organization. Guidelines for drinking water quality. Second Edition. WHO Press, Geneva, 1993
4. FAO/WHO (Food and Agriculture Organization/ World Health Organization). Evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additive Report Series, No. 24. International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, 1989.
5. FAO/WHO (Food and Agriculture Organization/ World Health Organization). Evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additive Report Series, No. 18. International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, 1983
6. European Food Safety Authority. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM); Scientific Opinion on Arsenic in Food. *EFSA Journal* 2009; 7: 1351
7. FAO/WHO (Food and Agriculture Organization/ World Health Organization). Evaluation of certain contaminants in food. Seventy-second report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. (WHO technical report series ; no. 959) World Health Organization, Geneva, 2011
8. European Food Safety Authority. Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to A Harmonised Approach for Risk Assessment of Substances Which are both Genotoxic and Carcinogenic. *The EFSA Journal* (2005) 282, 1-31
9. US EPA (United States Environmental Protection Agency). Integrated Risk Information System (IRIS) on Arsenic. National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development, 2001, Washington, DC
10. Scientific Committee on Health and Environmental Risks, SCHER. Derogation on the Drinking Water Directive 98/83/EC. Adopted on 16 April 2010
http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/environmental_risks/docs/scher_o_120.pdf
11. World Health Organization. Guidelines for drinking water quality. Fourth Edition. WHO Press, Geneva, 2011.