



NOTAT

Til Miljøstyrelsen (MST), Kemi og Fødevarekvalitet

Vedr. Evaluering af kravværdien for nitrat i drikkevand

Fra Pelle Thonning Olesen, DTU Fødevareinstituttet
Marianne Uhre Jakobsen, DTU Fødevareinstituttet
Tine Hald, DTU Fødevareinstituttet
Sofie Theresa Thomsen, DTU Fødevareinstituttet
Max Hansen, DTU Fødevareinstituttet

19. april 2024

DTU DOCX nr. 24/1006421

Evaluering af kravværdien for nitrat i drikkevand

Beskrivelse af opgaven ifølge bestillingen

Miljøstyrelsen har 9. november 2023 bedt DTU Fødevareinstituttet om en faglig vurdering af, om der er nye data, der understøtter en sænkning af kravværdien for nitrat i drikkevand, og i givet fald komme med et konkret forslag til et sundhedsmæssigt baseret kvalitetskriterium for nitrat i drikkevand. Opgaven er beskrevet i Appendiks I.

Konkretisering af opgaven fra DTU Fødevareinstituttet

DTU Fødevareinstituttet har konkretiseret leveringen og beskrevet, hvad Instituttet vurderede at kunne levere inden for den givne tidsramme. Konkretiseringen af opgaven er beskrevet i Appendiks I. Det skal bemærkes, at gavnlige effekter af nitrat ikke er inddraget i vurderingen.

Dette notat er et kort sammendrag af de væsentligste informationer for en vurdering af grænseværdien for nitrat i drikkevand. For en detaljeret beskrivelse af datagrundlaget samt de sundhedsmæssige vurderinger henvises til Appendiks I og II. Det skal understreges, at notatet ikke kan stå alene, da baggrunden for vurderingerne fremgår af Appendiks I og II.

Konklusion i forhold til nitrat indtaget fra drikkevand

Under forudsætning af at den nuværende grænseværdi på 50 mg NO_3^- /liter drikkevand ikke overskrides, vurderer DTU Fødevareinstituttet at:

- Risikoen for at der hos den mest følsomme aldersgruppe, spædbørn, kan opstå symptomer på methæmoglobinæmi er ubetydelig.
- Afstanden mellem grænseværdien og den drikkevandskoncentration, der vil medføre en risiko for de mest følsomme spædbørn er meget lille (< faktor 2).
- Det ikke kan udelukkes, at der kan ske en mindre forøgelse af niveauet af methæmoglobin hos de mest følsomme spædbørn under 3 måneder, men om det har nogen sundhedsmæssige konsekvenser er dog uvist.
- En sundhedsmæssig risiko ikke kan udelukkes for individer i befolkningen med et lavt indtag af jod i forhold til det anbefalede indtag.
- En sundhedsmæssig risiko for kroniske effekter ved det totale indtag af nitrat + nitrit fra alle kilder (inkl. mad) ikke kan udelukkes. Bidraget fra drikkevand til det totale indtag af nitrat kan være væsentligt (afhængig af nitratkoncentrationen i drikkevandet)
- Risikoen for spontan abort ikke kan vurderes på basis af de udførte epidemiologiske studier. Dyreforsøgene indikerer ikke nogen risiko.
- På basis af resultater fra de epidemiologiske studier kan en risiko for reduceret tilvækst af barnet under graviditeten, for tidlig fødsel eller dødfødsel (i kombination med receptpligtig medicin som består af sekundære aminer) ikke udelukkes. Dyreforsøgene understøtter ikke at der skulle være en risiko, men afhængig af den bagvedliggende virkningsmekanisme, så er de udførte dyreforsøg ikke nødvendigvis egnede til at afdække en potentiel risiko.
- På basis af resultater fra epidemiologiske studier kan en risiko for misdannelser generelt, ikke udelukkes. Ser man på de enkelte typer af misdannelser er data dog tvetydige og risikoen kan ikke vurderes. Dyreforsøgene indikerer, at nitrat ikke medfører misdannelser.
- Dyreforsøgene samstemmende indikerer, at der ikke er en sammenhæng mellem indtag af nitrat *per se* og udvikling af kræft.
- Dyreforsøg og mekanistiske studier underbygger, at nitrat fra drikkevand øger den endogene nitrosering af nitrit i mavetarmkanalen og dermed potentielt dannelsen af genotoksiske og kræftfremkaldende N-nitrosoforbindelser. Disse forsøgsdata kan dog ikke anvendes til at estimere størrelsen af den forøgede risiko, der principielt kan være meget lille.
- De epidemiologiske studier, der har undersøgt sammenhængen mellem nitrat i drikkevand og en forøget risiko for kræft/tumorer i hjernen hos børn og unge eller kræft i skjoldbruskkirtel, prostata, nyrer, æggestokke og blære, peger i retning af en forøget risiko ved et forøget indtag af nitrat fra drikkevand. Det kan ikke udelukkes at nitrat er en risikofaktor for disse typer af kræft.

- De epidemiologiske studier i forhold til brystkræft er tvetydige og en evt. risiko ikke kan vurderes.
- De epidemiologiske studier der er udført, ikke har fundet nogen sammenhæng mellem nitrat i drikkevand og en forøget risiko for kræft i lungerne, hjernen hos voksne, livmoderen, huden, spiserøret, tyndtarmen, leveren, galde, galdegange, bugspytkirtlen og maven eller en forøget risiko for leukæmi. Samlet set peger de udførte studier heller ikke på en forøget risiko for lymfeknudekræft.
- Eksponering for nitrat i drikkevand er positivt associeret med risiko for udvikling af kolorektalkræft. Dermed vurderes det at nitrat i drikkevand udgør en sundhedsmæssig risiko.

DTU fødevareinstituttet vurderer, at det ikke for nuværende er muligt at komme med et konkret sundhedsmæssigt baseret kvalitetskriterium for et indhold af nitrat i drikkevand, hvor risikoen vurderes som værende ubetydelig. Der er dog arbejde undervejs i EFSA, der fremadrettet kan åbne op for denne mulighed.

Usikkerheder

- Vurderingen af grænseværdien for nitrat i drikkevand i forhold til akut toksicitet er relativt velunderbygget.
- Vurderingen vedrørende den endogene nitrosering af nitrit i mavetarmkanalen, som er påvirkelig af nitratindtaget, med potentiel dannelse af genotoksiske og kræftfremkaldende N-nitrosforbindelser er relativt velunderbygget.
- Vurderingen af grænseværdien i forhold til risiko for udvikling af kolorektalkræft er behæftet med nogen grad af usikkerhed.
- Vurderingen af grænseværdien i forhold til øvrige effekter er behæftet med betydelig usikkerhed.

Yderligere viden der kan mindske usikkerhederne i den nuværende vurdering

- Veldesignede epidemiologiske studier der undersøger, om der er en sammenhæng mellem nitrat i drikkevand og risiko for effekter på reproduktion samt misdannelser. Ideelt set bør disse studier inkludere undersøgelser af en sammenhæng mellem et kombinationsindtag af nitrat og nitroserbar medicin, samt faktorer der kan påvirke den endogene nitrosering.
- Veldesignede epidemiologiske studier der undersøger, om der er en sammenhæng mellem nitrat i drikkevand og risikoen for udvikling af struma.
- Veldesignede epidemiologiske studier målrettet undersøgelser af sammenhængen mellem nitrat i drikkevand og kræft, i særdeleshed kræft i blære, nyrer, æggestokke, skjoldbruskkirtel, mave, prostata, kolon, rektum samt i kræft/tumorer i hjernen hos børn og unge i sammenhæng med mødrenes nitrateksponering under graviditeten.
- Et forsøg med rotter der undersøger nitrits evne til at forårsage misdannelser og udført efter de nyeste test guidelines vil tillige være ønskeligt.
- Mekanistiske studier der undersøger den endogene nitrosering af nitrat hos mennesker.

Vurdering

Nitrat forekommer naturligt og er vigtig for planters trivsel. Nitrat forekommer således i varierende koncentrationer i alle planter og dermed i mange plantebaserede fødevarer. Nitrat forekommer også i drikkevand.

Nitrat omdannes *in vivo* i nogen grad til det langt mere toksiske stof, nitrit efter indtagelse. Derfor er det nødvendigt at inddrage nitrit i den sundhedsmæssige vurdering af nitrat.

Indtag af nitrat

De vigtigste kilder til menneskers indtag af nitrat er følgende: 1) plantebaserede fødevarer på grund af det naturlige indhold af nitrat såvel som følge af forurening fra brug af nitratholdige gødninger 2) en række forarbejdede fødevarer som følge af anvendelse af nitratsalte som tilsætningsstoffer og 3) drikkevand.

Den Europæiske Fødevarer Sikkerheds Autoritet (EFSA) har i 2017 beregnet danskernes gennemsnitlige totale indtag af nitrat til 2,2-2,3 mg/kg legemsvægt for børn i alderen op til 9 år, 1,3 mg/kg legemsvægt for unge (10-17 år) og 1,0-1,1 mg/kg legemsvægt for voksne. For de højest eksponerede individer (95 percentilen) er indtaget beregnet til 3,5-3,9 mg/kg legemsvægt for børn i alderen op til 9 år, 2,3 mg/kg legemsvægt for unge (10-17 år) og 1,6-1,9 mg/kg legemsvægt for voksne.

Danskernes gennemsnitlige totale indtag af nitrit er beregnet til 0,08-0,1 mg/kg legemsvægt for børn i alderen op til 9 år, 0,05 mg/kg legemsvægt for unge (10-17 år) og 0,04 mg/kg legemsvægt for voksne. For de højest eksponerede individer (95 percentilen) er indtaget beregnet til 0,14-0,16 mg/kg legemsvægt for børn i alderen op til 9 år, 0,08 mg/kg legemsvægt for unge (10-17 år) og 0,06-0,07 mg/kg legemsvægt for voksne. Disse beregninger viser, at børn indtager ca. dobbelt så meget nitrat og nitrit per kg legemsvægt som voksne.

Grøntsager udgør generelt den største enkeltkilde til nitrat indtaget. Men indtag fra kornprodukter, oliefrø og frugt bidrager også relativt meget. EFSA har i 2017 beregnet, at hvis koncentrationen af nitrat i drikkevand er 7,9 mg/liter, så vil nitrat fra drikkevand typisk udgøre omkring 10 % af det totale nitrat indtag. Hvis koncentrationen af nitrat i drikkevand ligger på den nuværende grænseværdi (50 mg/liter), så vil nitrat fra drikkevand udgøre omkring 40 % af det totale nitrat indtag.

Optagelse, fordeling, omsætning og udskillelse

Nitrat i drikkevand og fødevarer optages hurtigt og næsten fuldstændigt fra mavetarmkanalen. Derefter fordeles nitrat hurtigt til alle kroppens væv og organer. Kroppen danner også selv nitrat (endogen dannelse). Nitrat udskilles hurtigt og effektivt, primært via urinen, men også via modermælk og i spyt (20-25%). Det er vurderet, at 1-9 % af den indtagne mængde nitrat omsættes til nitrit i mundhulen. Nitrat kan også omsættes til nitrit i mavetarmkanalen. I kroppen kan nitrit omdannes til nitrat eller til nitrogen oxider.

Vurdering af grænseværdi i forhold til akut toksicitet

Nitrat i sig selv (*per se*) har et meget lavt akut toksisk potentiale. Men som nævnt, så kan nitrat omdannes til nitrit i mundhulen og i mavetarmkanalen. Nitrit kan føre til dannelse af methæmoglobin (en form af hæmoglobin som ikke kan transportere ilt rundt i kroppen), også kendt som "blå-børn-syndrom". Spædbørn kan have en højere omsætning af nitrat til nitrit i den øvre del af maven end ældre børn, og de har en lavere kapacitet til at omdanne methæmoglobin tilbage til hæmoglobin. Da nitrit er langt mere toksisk end nitrat, så er spædbørn mere følsomme over for nitrat end ældre børn og voksne. For at undgå denne effekt hos små børn fastsatte den amerikanske miljøstyrelse (US-EPA) en grænseværdi for nitrat i drikkevand på 44 mg/liter, hvilket nogenlunde svarer til WHO's og EU direktivets grænseværdi på 50 mg/liter.

DTU fødevareinstituttet vurderer, at hvis den nuværende grænseværdi for nitrat i drikkevand på 50 mg/liter overholdes, så udgør nitrat i drikkevand en ubetydelig sundhedsmæssig risiko i forhold til at der ses akutte effekter af nitrat hos små børn. Det skal dog bemærkes, at der kun er en meget lille margin mellem den nuværende grænseværdi, og til den nitrat koncentration i drikkevand hvor en sundhedsmæssig risiko hos spædbørn ikke kan udelukkes. Selv mindre overskridelser af grænseværdien kan således medføre en risiko hvis drikkevandet bruges i modermælkserstatninger.

DTU Fødevareinstituttet vurderer, at det ikke kan udelukkes, at der kan ske en forøgelse af niveauet af methæmoglobin hos de mest følsomme spædbørn under 3 måneder, selv om grænseværdien for nitrat i drikkevand på 50 mg/l overholdes (forøgelsen er for lav til at der kan opstå synlige tegn på methæmoglobinæmi). Om der kan være sundhedsmæssige konsekvenser af et sådan lettere forhøjet niveau af methæmoglobin, er dog uvist.

Vurdering af grænseværdi i forhold til kroniske ikke-kræftfremkaldende effekter af nitrat *per se*.

Generelt har nitrat *per se* en meget lav kronisk toksicitet. Men der er beskrevet effekter af nitrat på skjoldbruskkirtlen i en række studier med forsøgsdyr såvel som hos mennesker. Effekterne kan sandsynligvis tilskrives, at nitrat nedsætter optagelse af jod i skjoldbruskkirtlen (jod er essentielt for skjoldbruskkirtlens funktion).

DTU Fødevareinstituttet vurderer, at selvom den nuværende grænseværdi for nitrat i drikkevand på 50 mg/liter overholdes, så kan en sundhedsmæssig risiko ikke udelukkes for individer i befolkningen med et lavt indtag af jod i forhold til det anbefalede indtag.

Vurdering af grænseværdi i forhold til kroniske ikke-kræftfremkaldende effekter som følge af omdannelse af nitrat til nitrit

En række nitratsalte er godkendt som tilsætningsstoffer. EU's Scientific Committee for Food (SCF) fastsatte i 1992 et acceptabelt dagligt indtag (ADI) for nitrat til 3,7 mg/kg legemsvægt pr. dag baseret på et 2-års studie med rotter. Denne ADI har været revurderet flere gange, senest af EFSA i 2017. Ingen af revurderingerne førte til ændring af ADI. Det skal bemærkes, at denne ADI er fastsat på et meget usikkert grundlag. Den primære usikkerhed relaterer til, at rotten i modsætning til mennesker ikke har nogen endogen omsætning af nitrat til nitrit. De senere revurderinger har derfor baseret ADI for nitrat på ADI for nitrit, og herefter korrigeret for den endogene omsætning af nitrat til nitrit i

mennesker. EFSA har i 2017 fastsat ADI for nitrit til 0,07 mg/kg legemsvægt pr. dag baseret på rotte-studier. EFSA beregnede derefter, at ADI for nitrat kunne ligge mellem 1,05 and 9,40 mg/kg legems-vægt pr. dag. EFSA vurderede, at datagrundlaget ikke var tilstrækkeligt til at ændre den oprindelige ADI på 3,7 mg/kg legemsvægt pr. dag. Det skal bemærkes, at der også er usikkerheder ved denne fremgangsmåde, eksempelvis vil en del af det dannede nitrit reagere med prolin, der også udskilles i spyttet, og således inaktiveres.

Det totale indtag af nitrat fra alle indtagskilder er lavere end ADI med undtagelse af højt eksponerede (95 percentilen) børn og spædbørn. Det totale indtag af nitrit er højere end ADI for børn samt for højt eksponerede (95 percentilen) børn og unge. DTU Fødevareinstituttet vurderer, at for en stor del af den danske befolkning vil det samlede indtag af nitrit (nitrit *per se* + nitrit dannet fra nitrat) være højere end ADI for nitrit, for nogle grupper væsentligt højere. På dette grundlag kan en sundhedsmæssig ri-siko for kroniske effekter af det samlede indtag af nitrat og nitrit ikke udelukkes. Bidraget fra drikke-vand til det totale indtag af nitrat stiger med stigende koncentration i drikkevandet, og bidraget fra drikkevand kan være væsentligt i relation til forbrugernes overskridelse af ADI for nitrit jo højere kon-centrationen af nitrat i drikkevandet er.

Vurdering af grænseværdi i forhold til reproduktion og misdannelser

Der er udført en række dyreforsøg med det formål at undersøge effekten af nitrat og nitrit på repro- duktion og afkom. DTU Fødevareinstituttet vurderer at dyreforsøgene ikke understøtter at der skulle være en sundhedsmæssig risiko, hverken for nitrat *per se* og nitrit *per se*, i relation til reproduktions- skader ved de mængder nitrat og nitrit, som danskere får via drikkevand og kost. I forhold til misdan- nelser så peger dyreforsøgene også på, at der er en ubetydelig risiko i relation til danskernes indtag af nitrat og nitrit. Men evidensen er mindre stærk end for reproduktionsskader. Resultaterne fra dyre- forsøgene er dog særlig i de seneste år blevet udfordret af resultater fra epidemiologiske studier, der særlig inden for de seneste år, har undersøgt, om nitrat i drikkevand er en risikofaktor i forhold til re- produktion og misdannelser hos barnet.

Der er publiceret en række epidemiologiske studier der finder at nitrat i drikkevand kan forøge risikoen for spontan abort, dødfødsel, for tidlig fødsel og reduceret tilvækst af barnet, mens der ikke blev fun- det en sammenhæng til lav fødsels vægt (< 2500 g ved fødsel). For spontan abort er sammenhæn- gen dog svag, og en pålidelig vurdering af risikoen kan ikke foretages.

Der er nu flere epidemiologiske studier der peger på en sammenhæng mellem nitrat i drikkevandet og en reduceret tilvækst af barnet under graviditeten (tre studier) og for tidlig fødsel (fire ud af tre stu- dier), men der er også inkonsistente resultater og forhold der forøger usikkerheden omkring de fundne sammenhænge (se appendiks I), og endelig mangler der en velunderbygget virkningsmek- anisme der kan forklare disse skadevirkninger. På den baggrund kan en sundhedsmæssig risiko ikke udelukkes.

Et enkelt epidemiologiske studie peger på at et indhold af et højt nitratindhold i drikkevandet (>25 mg/L), er en risikofaktor for dødfødsel hos kvinder der under graviditeten indtager medicin der er be- står af sekundære aminer (der er nitroserbar forbindelser). DTU fødevareinstituttet vurderer

sammenhængen som værende mekanistisk plausibel, så på trods af at der kun foreligger et studie, så vurderes det at en risiko ikke kan udelukkes.

Overordnet set er der en række epidemiologiske studier der kobler nitratindtag fra drikkevand til en forøget risiko for misdannelser, men når man ser på de enkelte typer af misdannelser, er resultaterne tvetydige. Der kan være en forklaring på disse forskelle, så selvom det vurderes, at der er store usikkerheder i forhold til, om der er en årsagssammenhæng, så vurderes det at en risiko ikke kan udelukkes.

De modstridende resultater, særligt mellem dyreforsøg og de epidemiologiske studier, men også mellem nogle af de epidemiologiske studier, samt mangel på videnskabeligt velunderbyggede virkningsmekanismer for de skadevirkninger der er fundet i de epidemiologiske undersøgelser, gør at der er store usikkerheder i vurderingen, hvilket igen forhindrer mere håndfaste konklusioner end hvad der her er vurderet.

Vurdering af grænseværdi i forhold til kræftfremkaldende effekt

Baseret på en række dyreforsøg, der samstemmende ikke finder nogen sammenhæng mellem indtag af nitrat og udvikling af kræft, er der generel videnskabelig enighed om, at nitrat *per se* ikke er kræftfremkaldende. Men i mundhulen hos mennesker omdannes nitrat delvist til nitrit, der ender i mave-tarmsystemet.

De udførte dyreforsøg viser ikke nogen klar kræftfremkaldende effekt af nitrit. EFSA vurderede i 2017, at nitrit *per se* ikke er kræftfremkaldende, mens IARC i 2010 vurderede, at der er begrænset evidens for, at nitrit *per se* er kræftfremkaldende i forsøgsdyr. Der er ikke kommet nye dyrestudier siden IARC's vurdering. DTU Fødevareinstituttet vurderer, at selvom der skulle være en evt. kræftfremkaldende effekt af nitrit *per se*, så vurderes det at være en sekundær risiko i forhold til den risiko, der kommer fra nitrits evne til at danne genotoksiske og kræftfremkaldende N-nitrosoforbindelser (N-nitrosoaminer og N-nitrosoamider), som følge af den endogene nitrosering der foregår i mavetarmsystemet hos mennesker. Forudsætningen for udvikling af kræft via endogen nitrosering er, at der ud over nitrit skal være nitroserbare forbindelser til stede i mavetarmsystemet. Disse forbindelser kan hos mennesker komme fra kosten (f.eks. fra rødt kød og forarbejdet kød). Det er flere gange vist hvordan forsøgsdyr der oralt doseres med nitrit i kombination med en nitroserbar forbindelse, udvikler kræft (når reaktionsproduktet er mutagen). Mange N-nitrosoforbindelser er genotoksiske og kræftfremkaldende. I forsøgsdyr (gnavere) har nitrosaminer vist at forårsage kræft i lever, spiserør, næse- og mundhule, nyre, bugspytkirtel, blære, lunger og skjoldbruskkirtel, mens nitrosamider har vist at forårsage kræft i lymfesystemet, nervesystemet, mave og tolvfingertarmen. Hvilke typer kræft, der optræder, afhænger af forsøgsdyr, samt hvilken N-nitrosoforbindelse dyrene udsættes for. Det skal bemærkes, at der i menneskers kost også er stoffer, der hæmmer den endogene nitrosering, f.eks. askorbinsyre, α -tocopherol, polyphenoler, der typisk findes i plantemateriale. Den samlede effekt af kost/drikkevand på den endogene nitrosering er således afhængig af, om kilden til nitrat er drikkevand (fremmer den endogene nitrosering) eller kosten, herunder grøntsager, der indeholder både nitrat der fremmer og andre indholdsstoffer der hæmmer den endogene nitrosering. DTU Fødevareinstituttet vurderer på dette grundlag, at nitrit og nitrat, der indtages under forhold, der kan føre til endogen

nitrosering, sandsynligvis er kræftfremkaldende hos mennesker. Det er dog meget vigtigt at understrege, at på basis af den tilgængelige viden fra dyreforsøg og mekanistiske studier er det ikke muligt at komme med et estimat for kræftisikoens størrelse, da usikkerhederne er alt for store.

Der er publiceret en række epidemiologiske studier, som har undersøgt associationen mellem nitrat i drikkevand og forøget risiko for udvikling af kræft. Studierne har ikke kunnet underbygge, at der skulle være en forøget risiko for kræft i lungerne, hjernen (voksne), livmoderen, huden, spiserøret, tyndtarmen, leveren, galde, galdegange, bugspytkirtlen, lymfeknuder og maven eller en forøget risiko for leukæmi eller lymfeknudekræft. Det skal bemærkes, at EFSA fandt nogen evidens for en association mellem nitrit fra kosten og forøget risiko for kræft i maven.

Studierne vedr. risiko for brystkræft er tvetydige, og der kan ikke foretages pålidelige vurderinger på denne baggrund.

De fire studier, der har undersøgt nitrat i drikkevand og risiko for kræft/tumorer i hjernen hos børn og unge er ikke entydige og vurderingsgrundlaget er samlet set begrænset, men de to nyeste studier peger i retning af en forøget risiko for kræft/tumorer ved et forøget indhold af nitrat i det drikkevand deres mødre drak under graviditeten. På baggrund af de udførte studier vurderes det at en risiko ikke kan udelukkes.

Det ene studie, der har undersøgt risikoen for kræft i skjoldbruskkirtlen samt et andet studie der har set på kræft i prostata, de to studier (samme kohorte), der har undersøgt risikoen for kræft i æggestokkene, og to af tre studier der har undersøgt risikoen for kræft i nyrerne, indikerer, at nitrat i drikkevand kan være associeret til forøget kræftisiko i disse organer. Antallet af studier der har undersøgt sammenhængen af de enkelte kræftformer er således begrænset og dermed er at usikkerheden stor. På baggrund af de udførte studier vurderes det at en risiko ikke kan udelukkes.

Seks studier har undersøgt risikoen for kræft i blæren. To studier fandt ingen statistisk signifikant association, mens et studie fandt en invers association, og tre studier fandt en positiv association (heraf dog to studier fra samme kohorte). Samlet set peger studierne i retning af, at nitrat i drikkevandet kan forøge risikoen for kræft i blæren, men det skal understreges, at usikkerheden af resultatet også for denne kræftform, er stor. På baggrund af de udførte studier vurderes det at en risiko ikke kan udelukkes.

DTU Fødevareinstituttets gennemgang af undersøgelser af sammenhængen mellem eksponering for nitrat i drikkevand og udvikling af kolorektalkræft inkluderede fem systematiske oversigtsartikler inklusiv metaanalyser, to kohorteundersøgelser og fire case-kontrolundersøgelser.

DTU Fødevareinstituttet vurderer, at kvaliteten af udførelsen af de systematiske oversigtsartikler er kritisk lav. De har hver især mere end én kritisk fejl, og man bør derfor ikke have tillid til, at de giver et nøjagtigt og udtømmende resumé af de tilgængelige befolkningsundersøgelser. DTU Fødevareinstituttet vurderer, at pålideligheden af to af de seks befolkningsundersøgelser er høj og at pålideligheden af de fire andre befolkningsundersøgelser er middel eller lav.

Samlet set indikerer befolkningsundersøgelserne, at høj eksponering for nitrat i drikkevand sammenlignet med lav eksponering for nitrat i drikkevand er associeret med højere risiko for at udvikle kolorektalkræft. Den ene af de to undersøgelser, hvor pålideligheden er vurderet til at være høj, indikerer en dosis-respons-sammenhæng og bestyrker dermed en årsagssammenhæng. I undersøgelsen er der en forhøjet risiko for udvikling af kolorektalkræft ved eksponeringsniveauer på 3,87-9,25 mg nitrat (NO_3^-) per liter vand sammenlignet med eksponeringsniveauer $<1,27$ mg nitrat per liter vand og antydning af en yderligere forhøjet risiko ved eksponeringsniveauer $\geq 9,25$ mg nitrat per liter vand sammenlignet med eksponeringsniveauer $<1,27$ mg nitrat per liter vand. Den anden undersøgelse, hvor pålideligheden også er vurderet til at være høj, indikerer en højere risiko for udvikling af kolorektalkræft ved indtag af nitrat (NO_3^-) fra drikkevand >10 mg nitrat per dag sammenlignet med <5 mg nitrat per dag og antyder en dosis-responssammenhæng mellem indtag af nitrat fra drikkevand (≤ 5 , $>5-10$, >10 mg per dag) og udvikling af kolorektalkræft, hvor incidensen af kolorektalkræft stiger med stigende indtag af nitrat fra drikkevandet. Konfounding blev forebygget i alle seks befolkningsundersøgelser via design og/eller via kontrol for potentielle konfoundere i regressionsanalyserne, men residualkonfounding kan ikke udelukkes.

DTU Fødevareinstituttet vurderer på baggrund af den samlede viden, at eksponering for nitrat i drikkevand er positivt associeret med risiko for udvikling af kolorektalkræft. Derfor vurderes det at nitrat i drikkevand udgør en sundhedsmæssig risiko. Denne vurdering er gældende ved eksponering for nitrat i drikkevand, der ligger under den nuværende grænseværdi på 50 mg nitrat per liter vand.