Evaluatie screening Maasstroomgebied 2019

Target & Non-Target screening
via LC-(QToF)-MS

Titel	Evaluatie screening Maasstroomgebied 2019
Opdrachtgever	Provincie Noord Brabant
Rapportnummer	202002
Kwaliteitsborgers	dr. R. Steen (Het Waterlaboratorium)
Auteur	dr. E.N. Pieke en ir. T. van der Velden-Slootweg
Datum	7 april 2020

Samenvatting

In het project "Brede Screening Maasstroomgebied" worden meetcampagnes uitgevoerd om een beeld te krijgen van de aanwezigheid van stoffen in zowel grond- en oppervlaktewater als in effluent van rioolwaterzuiveringsinstallaties (RWZI's). In dit kader zijn in 2019 naast doelstofanalyses ook screeningsanalyses ingezet om een breder beeld te krijgen van stoffen in het Maasstroomgebied. Voor dit project zijn 29 grondwatermonsters geanalyseerd die in de zomer van 2019 zijn bemonsterd. Daarnaast zijn 11 oppervlaktewateren en het effluent van twee rioolwaterzuiveringsinstallaties bemonsterd die, op twee na, zowel in de zomer als de herfst zijn bemonsterd. In deze rapportage worden de belangrijkste resultaten uit de target en non target screeningsanalyse toegelicht.

In de 53 monsters van het Maasstroomgebied zijn 312 van 1968 databasestoffen minstens éénmaal aangetroffen. Per monsters worden gemiddeld 111 stoffen aangetroffen in effluent, 68 in oppervlaktewater en 10 in grondwater. Bijna 60% van de gevonden verbindingen kan geclassificeerd worden als geneesmiddel (incl. metabolieten), 30% valt onder de bestrijdingsmiddelen (incl. metabolieten). Van deze stoffen is het grootste deel (187 v.d. 312) nog niet eerder gemonitord met een doelstofanalyse, met name geneesmiddelen (incl. metabolieten). In grondwatermonsters worden relatief meer bestrijdingsmiddelen aangetroffen dan in oppervlaktewater en effluent.

In het grondwater worden 8 stoffen in meer dan 25% van de grondwatermonsters aangetroffen. Het gaat om BAM, twee metolachloor-metabolieten, melamine, 2,4-dinitrophenol, dimethylftalaat, terbutryn en azitromycine. Een aantal grondwatermonsters vallen op door afwijkende stofprofielen: Landhorst en Ravenstein komen qua samenstelling sterker overeen met oppervlaktewatermonsters. Heythuysen-Landbouw, Goirle en Heeswijk-Dinther bevatten ongebruikelijk veel stoffen, waaronder bestrijdingsmiddelen.

In zowel oppervlaktewater als effluent komen beduidend meer stoffen voor dan in grondwater. De hoogste piekoppervlaktes komen van de industriële stoffen benzotriazole en 4-methylbenzotriazole. Uit doelstofanalyses blijkt dat het om hoge concentraties tot 6 µg/L in effluent gaat. Andere relevante stoffen voor oppervlaktewater zijn de geneesmiddelen carbamazepine, cotinine, flecaïnide, irbesartan, lidocaïne, gabapentine, metformine, metoprolol, oxcarbazepine, sotalol, sulpiride, tramadol, telmisartan en venlafaxine.

De effluent- en oppervlaktewatermonsters genomen in augustus bevatten meer stoffen en hogere concentraties dan de monsters uit oktober. Daarnaast lijken bij een statistische clustering de locaties Boven Dommel en Beneden Dommel en Geleenbeek het meest op effluentmonsters. Bovendien bevat het oppervlaktewater Boven Dommel in oktober hoge concentraties van de drugs MDMA en methedrone. In Geleenbeek is irbesartan in zeer verhoogde concentraties aanwezig, welke ook bevestigd wordt door doelstofanalyses.

Uit de resultaten blijkt dat screening duidelijke meerwaarde heeft ter kwaliteitsbewaking doordat er veel stoffen gemeten zijn die tot nu toe nog niet regulier gemonitord worden. De screeningsresultaten komen goed overeen met de resultaten uit de doelstofanalyse en geven een vergelijkbaar beeld als de non-target screeningsresultaten. Met beide technieken worden dezelfde monsters als opvallend bestempeld, en worden dezelfde verschillen gezien tussen de monstername in augustus en oktober. De technieken vullen elkaar hier goed aan, doordat het een extra bevestiging geeft van de observaties. De technieken zijn daarbij vooral complementair: waar targeted screening de mogelijkheid biedt tot een diepgaande analyse op stofniveau biedt non-target screening de mogelijkheid om subtielere verschillen op te merken en een breder overzicht van de vervuilingsgraad te geven.

De resultaten uit de experimentele non-target levert op enkele punten extra inzicht op ten opzichte van de targeted screening. Zo kon de verdeling tussen polymeren en kleine moleculen – afwezig in target screening – gebruikt worden om monsters te identificeren die zeer veel polymeren bevatte. Daarnaast is de duiding van een 'schoon' monster informatiever via non-target screening doordat nagenoeg het hele chemische plaatje wordt meegenomen. Het groepen van monsterlocaties in distributieplots bleek daarbij een nuttige manier om snel een overzicht te krijgen van welke monsters afweken van soortgelijke monsters. Uiteindelijk was het via non-target screening mogelijk de bevindingen uit de targeted screening te bevestigen, en bood het met name de mogelijkheid om contrast te vinden tussen monsterlocaties en daarmee 'schone' en 'verontreinigde' monsterlocaties aan te wijzen.

Inhoudsopgave

Samenvatting **3**

Inhoudsopgave **5**

1. Inleiding **8**
1.1 Aanleiding 8
1.2 Doelstelling 9

2. Methoden **11**
2.1 Apparatuur 11
2.2 Monsterlocaties 11
2.3 Target screening en non-target screening 13
2.3.1 Gevoeligheid van screening 13
2.3.2 Screening als niet-kwantitatieve methode 13
2.3.3 Target screening 14
2.3.4 Non-Target Screening 14
2.3.5 Gegevensverwerking 14
2.3.5.1 Target screening 14
2.3.5.2 Non-target screening 15

3. Resultaten **16**
3.1 Resultaten van de Targeted Screening 16
3.1.1 Brede analyse en teruggevonden stoffen 16
3.1.2 Distributie van stoffen over het Maasstroomgebied 22
3.1.2.1 Overzicht van veelvoorkomende stoffen in grondwater 22
3.1.2.2 Overzicht van veelvoorkomende stoffen in oppervlaktewater en effluent 24
3.1.3 Vergelijking huidige resultaten met screeningsdata innamelocaties drinkwaterbedrijven 26
3.1.4 Vergelijking huidige resultaten met doelstoffenanalyses smalle en brede screening Maasstroomgebied 29
3.1.4.1 Effluent en oppervlaktewater 29
3.1.4.2 Grondwater 32
3.1.4.3 Brede screeningscampagne 2016 34
3.2 Achtergrondinformatie relevante verbindingen 35
3.2.1 Bestrijdingsmiddelen 37
3.2.1.1 2,6-Dichloorbenzamide 37

3.2.1.2 Metolachloor ESA en -OA 37
3.2.2 Industriële stoffen 38
3.2.2.1 Benzotriazolen 38
3.2.2.2 Melamine 39
3.2.2.3 Mercaptobenzothiazole 40
3.2.3 Geneesmiddelen 40
3.2.3.1 Aceclidine 40
3.2.3.2 Carbamazepine 41
3.2.3.3 Oxcarbazepine 42
3.2.3.4 Flecaïnide 42
3.2.3.5 Gabapentine 43
3.2.3.6 Irbesartan 44
3.2.3.7 Lidocaïne 44
3.2.3.8 Metformin 45
3.2.3.9 Metoprolol 46
3.2.3.10 Sotalol 46
3.2.3.11 Telmisartan 47
3.2.3.12 Tramadol 47
3.2.3.13 Venlafaxine 48
3.2.4 Drugs 49
3.2.4.1 MDMA 49
3.2.4.2 Methedrone 50
3.2.4.3 Mefenorex 50
3.3 Resultaten van de Non-Target Screening 51
3.3.1 Belangrijkste resultaten 51
3.3.2 Het bereik van een Non-Target Screening 52
3.3.3 Evaluatie van Non-Target Screening gegevens 52
3.3.4 Bepaling van de meest stofrijke watermonsters 54
3.3.5 Prioritering van watermonsters op basis van aanwezige features 55
3.3.6 Bepaling van de meest opvallende of verontreinigde watermonsters 57
3.3.7 Overzicht waterkwaliteit in monsters op basis van gemeten features 60

4. Conclusies 61
4.1 Algemeen 61
4.2 Grondwater 61
4.3 Oppervlaktewater & effluentwater 62
4.4 Opvallende waarnemingen 63

5. Vooruitblik en aanbevelingen 64

6. Literatuur **65**

7. Bijlagen **68**

7.1 Lijst met monsterlocaties 69

7.2 Data in de Excel tool 72

7.3 Hittemap van geselecteerde stoffen in alle monsterlocaties 75

7.4 Non-target screening gegevens voor specifieke featuregroepen 77

Inleiding

1.1 Aanleiding

In het project "Brede Screening Maasstroomgebied" worden meetcampagnes uitgevoerd om een beeld te krijgen van de aanwezigheid van stoffen in zowel grond- en oppervlaktewater als in effluent van rioolwaterzuiveringsinstallaties (RWZI's). Bij eerdere campagnes zijn doelstoffenanalyses ingezet om o.a. bestrijdingsmiddelen en opkomende stoffen te monitoren (Verhagen et al. 2018). In 2019 zijn naast doelstofanalyses ook target screeningsanalyses met de UHPLC-QToF ingezet om een breder beeld te krijgen van de aanwezigheid van stoffen in het Maasstroomgebied.

Met de target screeningsanalyse wordt meetdata aspecifiek opgenomen en vervolgens vergeleken met een database van mogelijke stoffen. Deze screeningsdatabase bevat 1968 chemische stoffen; voornamelijk bestaande uit bestrijdingsmiddelen, geneesmiddelen, hormonen, zoetstoffen en biomoleculen. Dit houdt in dat per screeninganalyse de aan-/afwezigheid van 1968 stoffen simultaan getoetst wordt. De target screeningsanalyse geeft geen kwantificeerbare resultaten voor de componenten uitgedrukt in specifieke meeteenheden, zoals µg/L. In plaats daarvan levert screening een oppervlakte-eenheid die niet zonder aanvullend werk vertaald kan worden naar een concentratie. De targeted screening is bovendien wat minder nauwkeurig en minder gevoelig dan doelstofanalyses. Bij de targeted screening wordt een stof gerapporteerd als "aanwezig" vanaf concentraties 0,1 tot 0,25 µg/L. Het resultaat van screening is indicatief voor de concentratie en niet vergelijkbaar tussen twee verschillende stoffen. Per stof kan de oppervlakte-eenheid echter wel vergeleken worden tussen verschillende monsters, waardoor de resultaten goed gebruikt kunnen worden om verschillen tussen monsterlocaties en monstertijdstippen te onderzoeken.

Een voordeel van de screening is dat deze ingezet kan worden om te stoffen te monitoren waar op dit moment nog geen doelstofanalyses voor beschikbaar zijn. Naast de target screeningsanalyse zijn dezelfde monsters ook gemeten met non-target screening (NTS) om data te verzamelen. Met NTS worden alle detecteerbare stofsignalen in een monster gemeten. De verwerking van NTS-data is complex en tijdrovend en in dit onderzoek is alleen naar het profiel van de stoffen in een monster gekeken om een eerste indruk te krijgen van de hoeveelheid pieken in een monsters, wat een maat is voor de hoeveelheid stoffen.

De screeningsanalyses zijn in dit project ingezet om metingen te verrichten in grondwatermonsters (GW), oppervlaktewatermonsters (OW) en effluentmonsters (EFFL) van rioolwaterzuiveringsinstallaties (RWZI) in het Maasstroomgebied. In dit rapport worden de resultaten van deze metingen

gepresenteerd. Daarnaast wordt ook een vergelijking gemaakt met de resultaten van screeningsanalyses die door drinkwaterbedrijven zijn uitgevoerd en met doelstoffenanalyses die ook in deze meetcampagne zijn uitgevoerd. Het is wel goed om te vermelden dat niet alle stoffen waar doelstofanalyses voor uitgevoerd worden, zijn opgenomen in de screeningdatabase. Van de 17 stoffen die recent door Rijkswaterstaat zijn benoemd als risicovolle stof in de Maas vanuit drinkwateroptiek[1] zijn er 4 opgenomen in de database, namelijk melamine, metformine, urotropine en benzotriazool.

1.2 Doelstelling

De doelstelling van dit project is om op basis van de screeningsresultaten meer kennis en inzicht te verkrijgen in de aanwezigheid van stoffen in het Maasstroomgebied.
De evaluatie van de screeningsresultaten bestaat feitelijk uit twee delen: het rapport (dit document) en de achterliggende dataset. Met beide delen wordt geprobeerd een zo duidelijk mogelijk beeld te geven van de informatie die volgt uit de screeningsanalyses. De achterliggende dataset is verwerkt tot een interactief Excelprogramma met als doel de data verkenbaar te maken, zoals kort wordt uitgelegd in Hoofdstuk 2.3.5.1. Een korte instructie voor het Excelprogramma is tevens beschikbaar in de bijlage (zie Bijlage 7.2).

Dit rapport bevat de interpretatie van de analyseresultaten. Hierbij worden de volgende vragen beantwoord:
a) Welke stoffen worden regelmatig aangetroffen in effluent, oppervlaktewater en grondwater in het Maasstroomgebied? Welke stoffen zijn opvallend voor welke matrix?
b) Welke stoffen worden op meerdere locaties in het Maasstroomgebied aangetroffen.
c) Welke stoffen die uit de screeningsanalyses naar voren komen, worden ook aangetroffen op de innamepunten van de drinkwaterbedrijven WML, Dunea en Evides?
d) Welke stoffen die met de target screeninganalyses zijn aangetroffen, zijn nog niet gemeten met doelstoffenanalyses?
e) Worden de meest relevante doelstoffen uit de meetcampagne van 2016 ook aangetroffen met de target screening?

Voor een aantal stoffen dat opvalt in deze screeningsanalyse doordat ze regelmatig en op meerdere locaties aangetroffen worden, wordt achtergrondinformatie gezocht over de toepassing, fysische en chemische eigenschappen, verwacht gedrag in de zuivering en toxicologische informatie.

[1] PFOS, PFOA, PFHxA, GenX, glyfosaat, AMPA, melamine, metformine, guanylureum, urotropine, benzotriazool, oxipurinol, tributylfosfaat, EDTA, DTPA, TFA en 1,4-dioxaan

Tot slot worden de resultaten van de non-target screeningsanalyses beoordeeld met een brede blik, waarbij een eerste indruk verkregen wordt van het aantal pieken in de monsters en de overeenkomsten tussen monsters.

2. Methoden

2.1 Apparatuur

De screeningsanalyse binnen HWL wordt uitgevoerd met vloeistofchromatografie (LC) in combinatie met hoge resolutie massaspectrometrie (HRMS). Hiervoor maakt HWL gebruik van een Quadrupole Time-of-Flight (QTOF) instrument. Voor de vloeistofchromatografie wordt gebruik gemaakt van een geoptimaliseerde scheiding voor een breed scala aan stoffen. De combinatie van LC en QTOF biedt hiermee een krachtig platform om een grote hoeveelheid en veel typen chemische verbindingen te analyseren, waarbij HRMS ook nog eens de mogelijkheid biedt om in de toekomst met terugwerkende kracht data-analyses uit te voeren op nieuw in de bibliotheek opgenomen stoffen.

2.2 Monsterlocaties

Tabel 1 biedt een overzicht van de in totaal 53 monsters die zijn meegenomen in deze evaluatie. Het gaat om 29 grondwatermonsters die in juli of augustus 2019 zijn genomen, 9 oppervlaktewatermonsters en 2 effluentmonsters die tweemaal zijn bemonsterd en 2 oppervlaktewatermonsters die slechts eenmaal zijn bemonsterd. Een monsternametabel met additionele informatie per monsterpunt, o.a. de X- en Y-coördinaten, is beschikbaar als bijlage (zie Bijlage 7.1).

Tabel 1. *Monsterlocaties*

Naam monsterpunt	**Datum monstername**		**Opdrachtgever**
	zomer	**herfst**	
Oppervlaktewater			
Maas Eijsden	26-8-2019	24-10-2019	Rijkswaterstaat Zuid-Nederland
Maas Keizersveer	26-8-2019	24-10-2019	
Aa	28-8-2019	24-10-2019	Waterschap Aa en Maas
Hertogswetering	28-8-2019	24-10-2019	
Gemaal De Pals	28-8-2019	24-10-2019	Waterschap Brabantse Delta
Molenbeek	-	24-10-2019	
Reusel	28-8-2019	-	Waterschap De Dommel
Beneden Dommel	28-8-2019	24-10-2019	
Boven Dommel	28-8-2019	24-10-2019	
Geleenbeek _aug	26-8-2019	24-10-2019	Waterschap Limburg
Geul	26-8-2019	24-10-2019	
Effluent			
RWZI Asten	28-8-2019	24-10-2019	Waterschap Aa en Maas
RWZI Oijen	28-8-2019	24-10-2019	

Naam monsterpunt	Datum monstername	TNO-code	Opdrachtgever
Grondwater			
Baarle-Nassau	16-7-2019	B50D0012	Provincie Noord-Brabant
Biest	4-7-2019	B50F0155	
Budel	12-7-2019	B57E0114	
Eersel	16-7-2019	B57A0068	
Gemert	11-7-2019	B51F0131	
Gilze	16-7-2019	B50E0197	
Goirle	11-7-2019	B50F0438	
Haaren	3-7-2019	B45C0212	
Heeswijk-Dinther	11-7-2019	B45G0228	
Landhorst	11-7-2019	B46C0054	
Lith	3-7-2019	B45B0264	
Nuenen	12-7-2019	B51E0131	
Nuland	3-7-2019	B45B0121	
Odiliapeel	11-7-2019	B45H0068	
Oisterwijk	4-7-2019	B51A0138	
Olland	11-7-2019	B51B0104	
Overloon	11-7-2019	B52B0191	
Ravenstein	11-7-2019	B45F0995	
Rips	11-7-2019	B52A0116	
Son	17-7-2019	B51B0105	
Tilburg	18-7-2019	B50F0440	
Heythuysen-Landbouw	28-8-2019	B58C0165	Provincie Limburg
Horst-Stad	28-8-2019	B52G3171	
Nederweert-Landbouw	28-8-2019	B57F0087	
Schinnen-Natuur	26-8-2019	B60D1093	
Sittard-Landbouw	27-8-2019	B60C0983	
Sittard-Stad	27-8-2019	B60C1081	
Venray-Natuur	23-8-2019	B52B0299	
Weert-Stad	28-8-2019	B57F0086	

2.3 Target screening en non-target screening

2.3.1 Gevoeligheid van screening

De apparatuur die gebruikt wordt voor de LC-QTOF screening is zeer gevoelig voor detectie van een brede selectie van stoffen op lage concentraties. Het is met screening in sommige gevallen mogelijk om beneden de rapportagegrens van een doelstofanalyse iets te kunnen zeggen over de aanwezigheid van een stof. Voor targeted screening geldt breed gesteld dat de gevoeligheid overeenkomstig is met doelstofanalyses, terwijl de non-target screening minder gevoelig is dan zowel een doelstofmethode als een targeted screeningmethode.

Toch komt het ook met enige regelmaat voor dat een targeted screeningsanalyse ongevoeliger is dan een doelstofanalyse. Een screeningsmethode is namelijk, in tegenstelling tot een doelstofmethode, niet geoptimaliseerd voor het verlagen van de detectiegrens maar juist geoptimaliseerd om zoveel mogelijk stoffen te kunnen meten. Voor sommige stoffen zullen de 'algemene' screeningsinstelling ongeschikt zijn, en het gevolg is dat deze zeer moeilijk of niet gedetecteerd worden. Met name stoffen die heel specifieke doelstofmethoden nodig hebben (bijv. hormonen of PFAS) zullen met screening vaak een slechtere gevoeligheid hebben. Er bestaat dus geen algemene gevoeligheid voor screening.

2.3.2 Screening als niet-kwantitatieve methode

De data die volgt uit de LC screening is zeer beperkt kwantitatief doordat er geen referentiestoffen worden gemeten. De resultaten kunnen daardoor niet worden uitgedrukt in een concrete concentratiemaat. Desondanks bestaat er wel de mogelijkheid kwantiteit van éénzelfde stof te vergelijken via een meetserie in de tijd (chronologisch) of in de ruimte (geografisch). Zo kan de piekoppervlakte van dezelfde stof gemeten in de tijd of in verschillende monsters wel degelijk gebruikt worden om toe- en afname in concentratie te weerspiegelen. Zo kan er met LC-MS screening concentratieverschillen getoetst worden tussen monsters (hoger/lager) of trends in concentratieverandering (toenemend/afnemend), zonder daarbij directe uitspraak te kunnen doen over de actuele concentratie of verhoudingen. Wanneer er in dit rapport wordt gesproken over verschillen in "concentraties" worden de verschillen in de piekoppervlakte van dezelfde stof in verschillende monsters bedoeld.

Een andere belangrijke beperking van de hier toegepaste methode is dat deze beperkt geschikt is voor zeer polaire stoffen. Dit is omdat de scheiding van deze stoffen tekortschiet, waardoor deze als een bult in de data verschijnt. Onder deze stofgroep bevinden zich de zeer polaire stoffen, zoals glyfosaat, AMPA, en soortgelijke verbindingen, maar ook zeer polaire biopolymeren en humuszuren. Doordat de methode niet geschikt is voor dergelijke stoffen worden deze niet meegenomen in de evaluatie.

2.3.3 Target screening

Voor elk van de 53 monsters is de HWL "Target Screening LC-QTOF" analyse uitgevoerd. Hierbij wordt er zonder selectie gegevens verzameld van alle aanwezige componenten in het watermonster. De gegevens, met name retentietijd en massa-gegevens, worden vergeleken met een achterliggende bibliotheek om de aanwezigheid van ca. 2000 stoffen te toetsen. De aanwezigheid van een chemische stof in een monster wordt bevestigd indien karakteristieke eigenschappen, zoals de retentietijd en het massapatroon, overeenkomen met één van de ca. 2000 stoffen in de bibliotheek. Indien er een overeenkomst is, wordt de chromatografische piekoppervlakte tezamen met overige kwaliteitsparameters, zoals naam, CAS nummer, Aquo-code, e.d., gerapporteerd.

2.3.4 Non-Target Screening

Naast de target screening is voor alle 53 monsters ook een non-target screeningsanalyse (NTS) uitgevoerd. Via NTS kan gekeken worden naar de hoeveelheid organische verbindingen in een watermonster. Net zoals bij Target screening wordt bij NTS alle detecteerbare stofsignalen in een monster gemeten. Het verschil tussen Target screening en NTS is voornamelijk in de dataverwerking: bij NTS wordt de gehele set aan data verwerkt, terwijl bij Target screening alleen de positief teruggevonden stoffen. De gegevensset die hiermee gegenereerd wordt is bijzonder groot, vaak 1 GB per analyse in omvang. Het verwerken van NTS data tot benoemen van de aangetroffen stoffen vereist daardoor zeer veel rekenkracht en processtappen om alle signalen te kunnen onderscheiden. Het gevolg is dat NTS-data hoogst complex is en het te kostbaar is om diepgaande informatie te extraheren. Zo is het vaststellen van de identiteit van stoffen veelal onhaalbaar. Met NTS-analyse kijkt men dus voornamelijk naar het profiel van de chemische stoffen in een monster zonder diep in te gaan op elke gemeten stof.

2.3.5 Gegevensverwerking

2.3.5.1 *Target screening*

Doordat voor elk van de 53 monsters de aanwezigheid van ca. 2000 stoffen wordt getoetst, levert dit een uitgewerkte dataset van ruim 100.000 meetpunten. Deze data bevat piekoppervlaktes van elke stof in elk monster en is gecategoriseerd in stofnaam, monsterpunt en datum. De verwerking van de verzamelde gegevens tot een geheel is uitgevoerd in Microsoft Office Excel 2016. In Excel is een interactieve grafische samenvatting van de data gecreëerd om data op een intuïtieve en grafische manier te tonen. Hiernaast kan deze interactieve tool gebruikt worden om het verloop van een chemische stof in de tijd in alle monsterpunten te bekijken, of om per genomen monster te bekijken welke chemische stoffen als afwijkend beschouwd worden. Het Excel-bestand met de volledige set van gegevens en enkele dataverkenningsmogelijkheden is bijgevoegd en aangeboden als onderdeel van dit rapport.

2.3.5.2 *Non-target screening*

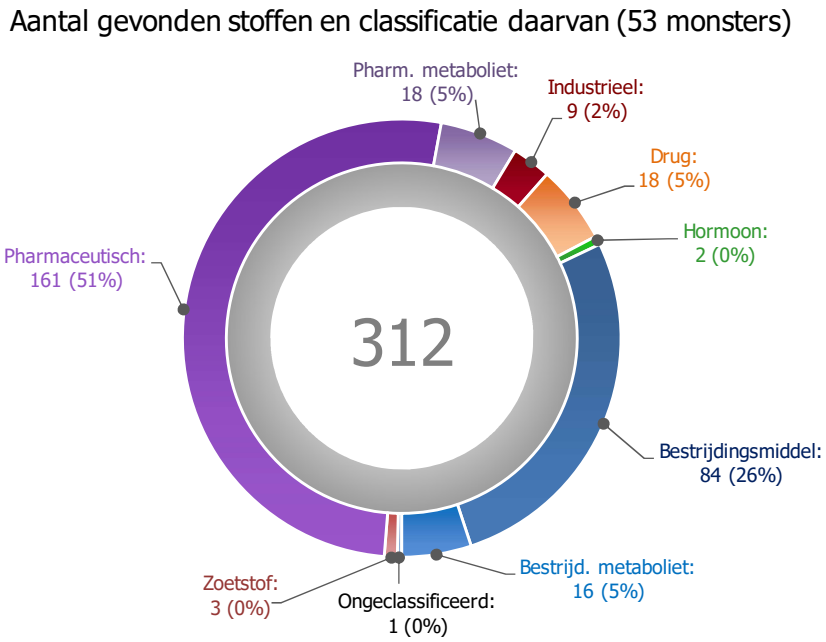
Het verwerken van de grote hoeveelheid gemeten detectiesignalen tot een begrijpelijk overzicht wordt gedaan in een zogenoemd Retentietijd-Massaplot (RTM-plot). In een RTM-plot zijn drie belangrijke eigenschappen, die uit de analyse komen, tegen elkaar uit gezet: retentietijd, massa, en intensiteit. In brede zin kunnen we deze eigenschappen als volgt vertalen: de retentietijd is een maat voor de polariteit van een mogelijke stof, de massa is een maat voor de stofgrootte en de intensiteit is een maat voor de concentratie. Daarnaast wordt er bij de verwerking van NTS gegevens vaak gebruikt gemaakt van differentiatiemethoden om verschillen tussen monsters te visualiseren en opvallende of afwijkende monsters te kunnen detecteren. Vanwege de complexiteit van dataverwerking wordt de verwerking van de NTS-resultaten nader toegelicht in Hoofdstuk 3.3.1 en 3.3.2.

3. Resultaten

3.1 Resultaten van de Targeted Screening

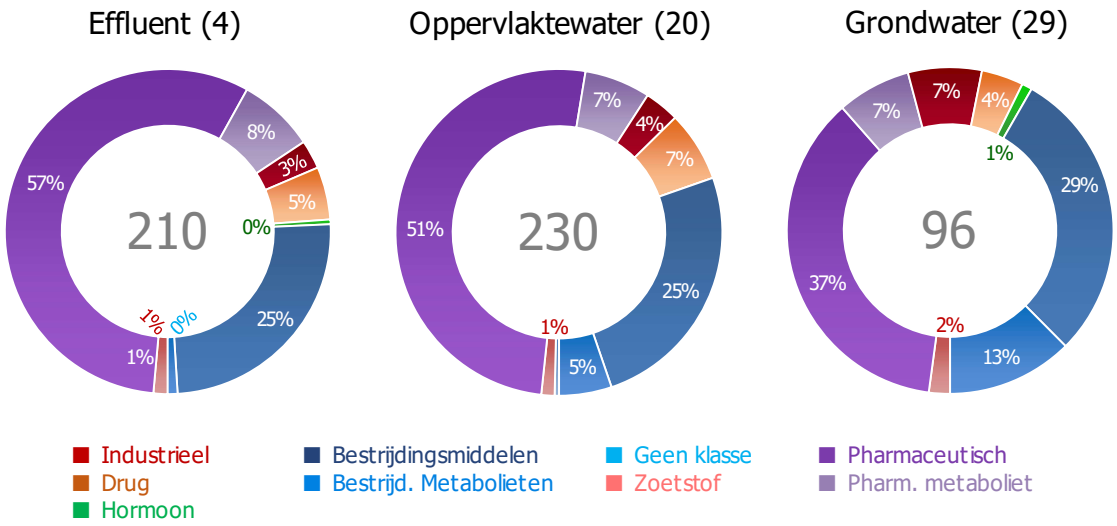
3.1.1 Brede analyse en teruggevonden stoffen

In de 53 monsters van het Maasstroomgebied zijn 312 van 1968 databasestoffen minstens éénmaal aangetroffen. In Figuur 1 is de verdeling van de stoffen naar stoftype weergeven. Hierbij valt op dat bijna 60% van de gevonden stoffen geclassificeerd kan worden als geneesmiddel of een metaboliet van geneesmiddelen. Ongeveer 30% kan toegeschreven worden aan bestrijdingsmiddelen en metabolieten. De overige 10% van de stoffen zijn industriële stoffen, hormonen, drugs, en zoetstoffen. Hier moet wel bij vermeld worden dat de bibliotheek voornamelijk is opgebouwd uit medicijnen, bestrijdingsmiddelen pesticiden en drugs, waardoor de detectiemogelijkheden voor bijv. industriële stoffen momenteel gelimiteerd zijn.



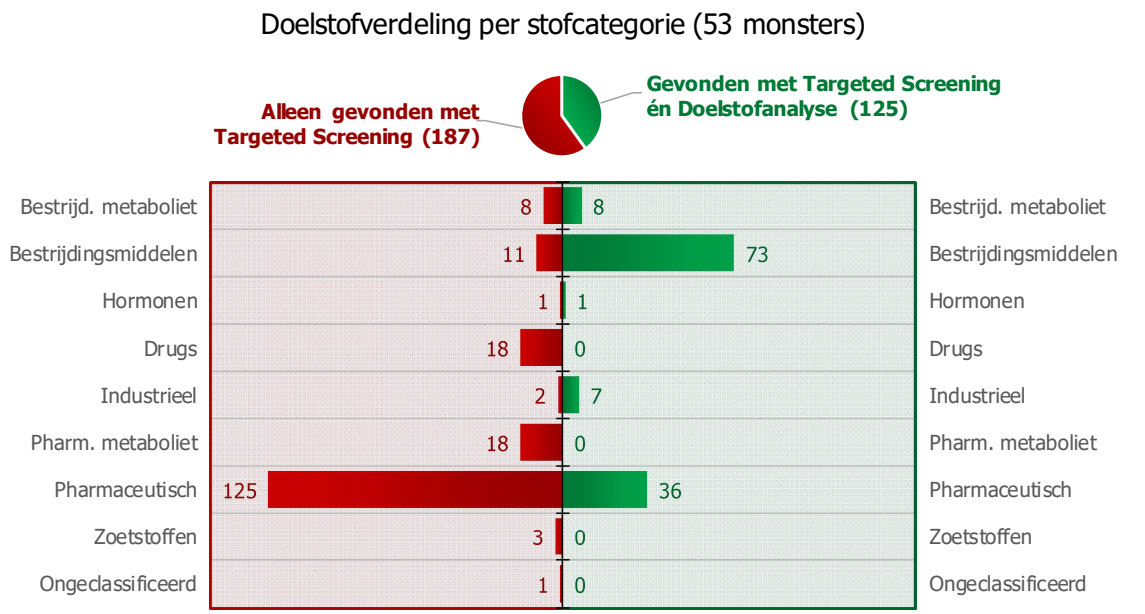
Figuur 1. *Totaal aantal gemeten stoffen via LC-QTOF target screening. De stoffen zijn verder onderverdeeld in stofklassen afhankelijk van registratie, bekend gebruik, en toepassingen.*

In Figuur 2 is het aantal gevonden stoffen en de verdeling naar stofklassen weergegeven per matrix. In oppervlaktewater zijn de meeste stoffen aangetroffen. De verdeling naar stofklassen is ongeveer gelijk voor effluent en oppervlaktewater. In grondwater vormen bestrijdingsmiddelen en hun metabolieten een groter aandeel (41%) dan in oppervlaktewater (30%) en effluent (24%).



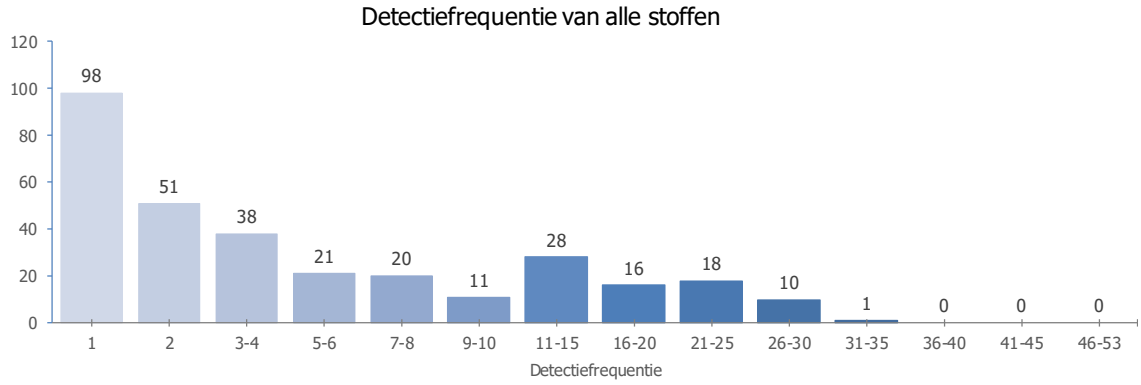
Figuur 2. *Totaal aantal gemeten stoffen via LC-QTOF target screening per matrix. De stoffen zijn verder onderverdeeld in stofklassen afhankelijk van registratie, bekend gebruik, en toepassingen. Tussen haakjes staat het totaal aantal monsters dat per matrix is geanalyseerd.*

Voor elk van de 312 gevonden stoffen is bekeken of hiervoor al doelstofanalyses zijn uitgevoerd. Hiervoor is gekeken of de stoffen zijn meegenomen in de meetcampagne van de Brede Screening Maas in 2016 (Verhagen et al. 2016) en 2019 (data aangeleverd) of voorkomen in de Atlas Bestrijdingsmiddelen in Oppervlaktewater (www.bestrijdingsmiddelenatlas.nl). In Figuur 3 is de onderverdeling van de gevonden stoffen per classificatie in doelstoffen en niet-doelstoffen getoond. In totaal zijn er 187 niet-doelstoffen tegenover 125 bestaande doelstoffen gevonden in de meetcampagne. De ratio doelstof/niet-doelstof valt met name op bij de geneesmiddelen en bestrijdingsmiddelen: onder de geneesmiddelen bevinden zich de meeste niet-doelstoffen, zoals, cotinine en oxcarbazepine. In totaal zijn er 125 farmaceutische stoffen gevonden die binnen de brede screening niet met een doelstofmethode zijn geanalyseerd. De 18 gevonden metabolieten van geneesmiddelen zijn geen van allen binnen de brede screening met een doelstofmethode gemonitord. Bij bestrijdingsmiddelen ligt de ratio vooral richting doelstoffen, en zijn er opvallend weinig niet-doelstoffen.



Figuur 3. *Verdeling van 312 aangetroffen stoffen in niet-doelstoffen (rood, links) en doelstoffen (groen, rechts). Doelstoffen zijn stoffen die in een eerdere meetcampagne van de Brede Screening Maas zijn gemonitord. Top: verdeling van doelstoffen en niet-doelstoffen. Beneden: verdeling per stofklasse in doelstoffen en niet-doelstoffen.*

Figuur 4 toont de frequentieverdeling van de gevonden stoffen in een histogram. Ongeveer de helft van de 312 stoffen is in één of twee monsters aangetroffen. 2,6-Dichlorobenzamide (BAM) wordt in 34 van de 53 monsters aangetroffen. Dit is één van de weinige stoffen die zowel in oppervlaktewater als in grondwater regelmatig wordt aangetroffen. De stof wordt echter niet in de effluentmonsters aangetroffen.

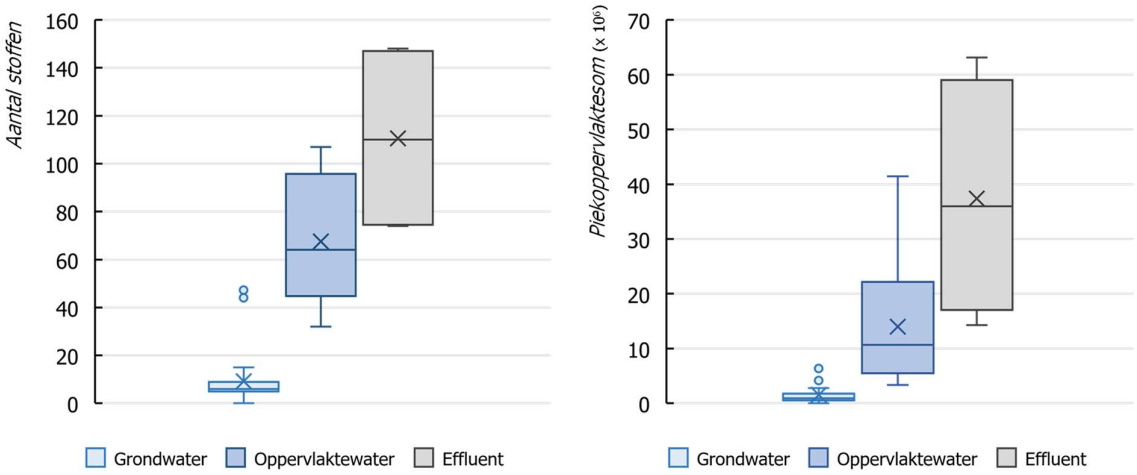


Figuur 4. *Indeling van 312 gevonden stoffen aan de hand van hoe vaak deze zijn teruggevonden in 53 monsters. De hoogst aangetroffen frequentie is 34 op een basis van maximaal 53. Let erop dat de frequenties op de x-as niet gelijk zijn verdeeld.*

In grondwater worden slechts 8 van de 96 aangetroffen stoffen in meer dan 25% van de grondwatermonsters aangetroffen (zie Figuur 2). Het gaat om BAM, twee metolachloor-metabolieten, melamine, 2,4-dinitrophenol, dimethylftalaat, terbutryn en azitromycine.

In oppervlaktewater worden 97 van de 230 stoffen in meer dan 25% van de oppervlaktemonsters aangetroffen en 30 van de 230 stoffen in meer dan 75% van de oppervlaktemonsters. Van deze 30 stoffen zijn er slechts 4 stoffen in minder dan de helft van de effluentmonsters zijn aangetroffen, namelijk BAM, 2,4-dinitrophenol, cotinine en sulpiride. In Hoofdstuk 3.1.2 wordt dieper ingegaan op de specifieke stoffen die zijn aangetroffen.

Figuur 5 toont de statistische verdeling van de hoeveelheid aangetroffen stoffen per monster in de vorm van een boxplot[2]. De grondwatermonsters bevatten zoals verwacht de minste stoffen per monster. Het aantal stoffen per monster ligt tussen de 0 en 15 met twee uitschieters: Ravenstein en Landhorst waar respectievelijk 44 en 47 stoffen zijn aangetroffen. De oppervlaktewatermonsters bevatten gemiddeld 68 stoffen, met een spreiding tussen de 32 en 107 stoffen. De effluentmonsters bevatten gemiddeld 111 stoffen met een spreiding tussen de 74 en 148 stoffen. De som van de piekoppervlaktes van alle aangetroffen stoffen geeft eenzelfde beeld als dat van het aantal aangetroffen verbindingen. De effluentmonsters hebben een grote spreiding in de som van de piekoppervlaktes.



Figuur 5. *Statische distributie (boxplot) van hoeveelheid stoffen en de som van de piekoppervlaktes van alle stoffen per analyse. De analyses zijn onderverdeeld in de matrices waar de monsters genomen zijn. De mediaan is weergegeven met een lijn, het gmiddelde met een kruis. Uitschieters zijn als bolletjes buiten de plots gegeven*

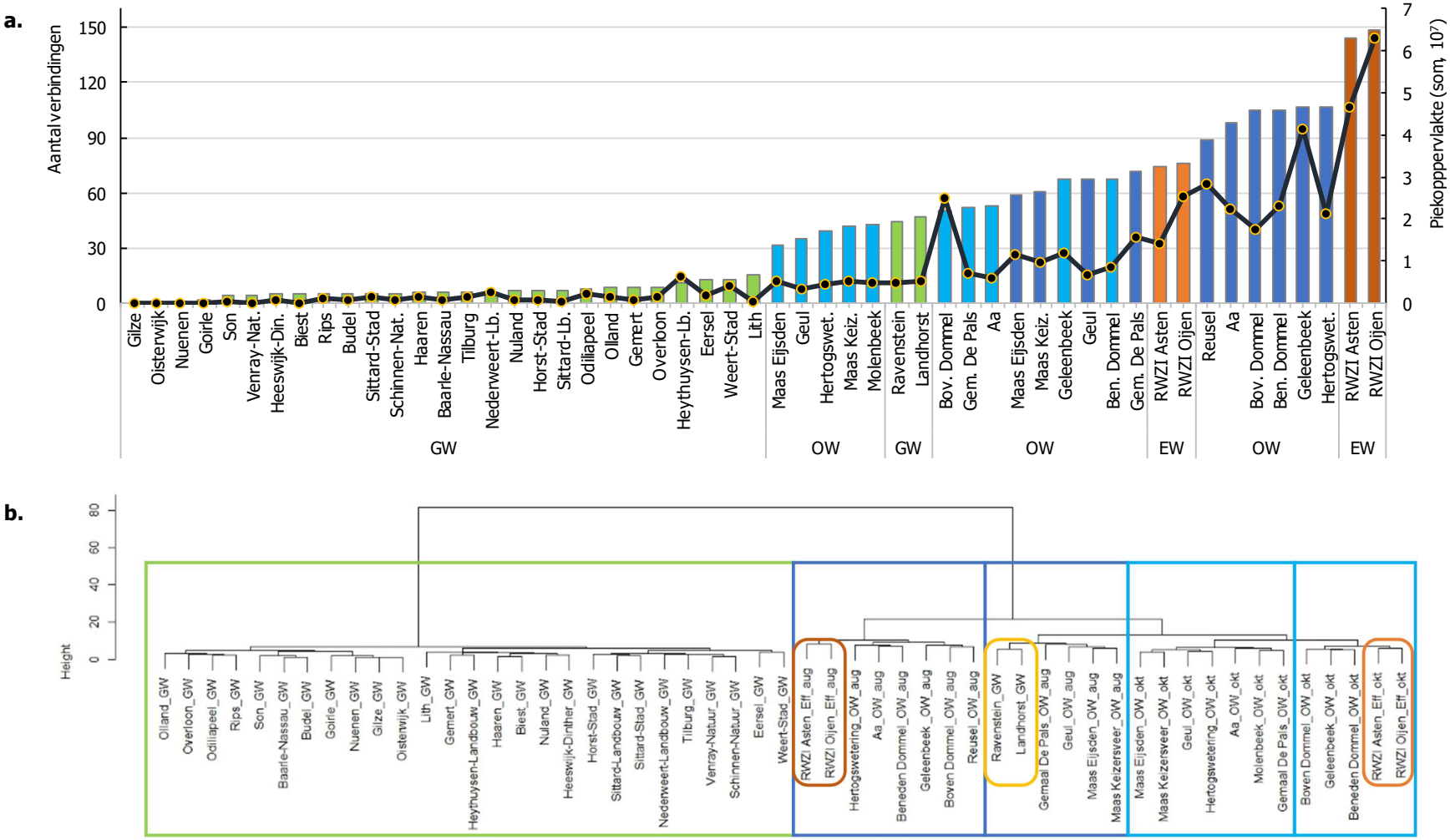
[2] Boxplots zijn zo opgebouwd dat de gekleurde vakken 50% van de data rond de mediaan verklaren. De bovenste en onderste "snorharen" geven de uiterste 25% van de data aan minus uitschieters. De gehele box + snorharen bevat dus 100% van de observaties minus uitschieters (°). Een meting is een uitschieter zodra deze 1,5 maal zo groot is als de afstand tussen de gekleurde boxen. Grotere boxen geven grote spreiding aan (dezelfde hoeveelheid datapunten over een groter oppervlakte), terwijl een kleine box aangeeft dat de data dicht op elkaar ligt.

In Figuur 6a wordt het aantal stoffen voor ieder monster apart getoond, gesorteerd op het aantal stoffen per monster. Tegelijk wordt voor ieder monster ook de som van alle piekoppervlaktes getoond. Hierdoor vallen sommige locaties direct op door uitschieters in de hoeveelheid stoffen of de som van de oppervlakte. Bij de grondwatermonsters vallen Landhorst en Ravenstein op, die qua aantal stoffen meer overeenkomen met een oppervlaktewatermonster. Dit wordt verder geïllustreerd in Figuur 6b waar de monsterlocaties zijn geclusterd [3] op basis van de piekoppervlaktes van stoffen die vaker dan één keer zijn aangetroffen. De eerste scheiding plaatst vrijwel alle grondwatermonsters in één cluster (links) en de oppervlaktewateren, effluenten en grondwaterlocaties Landhorst en Ravenstein in het andere cluster (rechts). Grondwater van Landhorst en Ravenstein komen op basis van de clustering qua samenstelling het meest overeen met het relatief schone oppervlaktewater van Gemaal de Pals, de Geul en Maas Eijsden en Keizersveer die in augustus genomen zijn. Opvallend voor deze grondwatermonsters zijn de aanwezigheid van de industriële stoffen benzotriazool, 4-methylbenzotriazool, melamine en een groot aantal geneesmiddelen zoals gabapentine en tramadol.

De som van de piekoppervlaktes in Figuur 6a heeft een duidelijke relatie met het aantal stoffen dat per monsterlocaties is aangetroffen. Een aantal locaties vallen echter op doordat de totale piekoppervlakte afwijkt van dit patroon. Het gaat om het grondwater Heythuysen-landbouw, en de oppervlaktewateren Boven Dommel (oktober) en Geleenbeek (augustus). Bij Heythuysen-landbouw zijn twee metolachloor-metabolieten in hogere concentraties aanwezig dan in de overige grondwatermonsters: namelijk ESA (ethaansulfonzuur) en OA (oxaminezuur). In de Boven Dommel wordt de toename veroorzaakt door methedrone en MDMA, die beide zijn geclassificeerd als drugs. In Geleenbeek is irbesartan aanwezig in een duidelijk hogere concentratie dan de overige effluent- en oppervlaktewatermonsters. Meer informatie over deze stoffen wordt gegeven in Hoofdstuk 3.2.

Wat ook opvallend is in zowel Figuur 6a als Figuur 6b is dat de effluent- en oppervlaktewatermonsters die in oktober genomen zijn allemaal relatief schoner zijn dan in augustus, zowel op basis van het aantal stoffen als de piekoppervlaktes. Hierdoor clusteren monsters minder vaak op geografische locatie, maar juist eerder met andere locaties genomen in dezelfde periode. Dit valt bijvoorbeeld erg op bij de effluentmonsters RWZI Asten en Oijen: deze zijn per periode weliswaar bij elkaar geclusterd, het augustus-cluster en oktober-cluster liggen ver uit elkaar. De effluentmonsters van oktober zijn zelfs schoner dan enkele oppervlaktewatermonsters in augustus. Hoewel RWZI Asten en Oijen qua aantal stoffen vergelijkbaar zijn, ligt de som van de piekoppervlaktes wel duidelijk hoger in het effluent van RWZI Oijen. De oppervlaktewatermonsters die het dichtst bij effluent geclusterd zijn zowel in augustus als oktober zijn de Boven Dommel, de Beneden Dommel en de Geleenbeek.

[3] Clusteren is een statistische techniek die monsters die het meest op elkaar lijken - op basis van stofsamenstelling en concentraties - opzoekt. Deze clusteren het dichtst bij elkaar. Hoe minder afstand tussen splitsingen tussen monsters, hoe meer deze op elkaar lijken en vice versa.



Figuur 6. *a) Aantal gevonden stoffen en de som van de piekoppervlakte per genomen monster gesorteerd op het aantal aangetroffen stoffen per monster. De monsters genomen in augustus zijn donkergekleurd, de monsters genomen in oktober zijn lichtgekleurd*
b) Dendrogram waarbij de monsterlocaties zijn geclusterd op basis van de piekoppervlaktes van alle stoffen die in meer dan één locatie zijn aangetroffen. De groene rand markeert de grondwatermonsters; de lichtblauwe rand de effluent- en oppervlaktewatermonsters genomen in augustus; en de donkerblauwe rand de effluent- en oppervlaktewatermonsters genomen in oktober. De effluent monsters zijn ook met een oranje ovaal weergegeven. De grondwatermonsters die bij de oppervlaktewatermonsters clusteren zijn met een geel ovaal weergegeven

3.1.2 Distributie van stoffen over het Maasstroomgebied

3.1.2.1 *Overzicht van veelvoorkomende stoffen in grondwater*

In Tabel 2 staan de stoffen weergegeven die in meer dan 25% van de grondwatermonsters zijn aangetroffen of de stoffen die met de hoogste piekoppervlaktes zijn aangetroffen. BAM is de meest voorkomende stof in grondwater en ook de enige die in meer dan de helft van de monsters is gevonden. De hoogste concentraties BAM zijn aangetroffen in de grondwatermonsters in de landbouwgebieden Nederweert en Heythuysen, wat verklaarbaar is doordat BAM een metaboliet is van de fungicide fluopicolide en van het niet langer toegelaten onkruidbestrijdingsmiddel dichlobenil. De andere twee metabolieten van bestrijdingsmiddelen, metolachlor-ESA en metolachlor-OA worden ook in de hoogste concentraties aangetroffen op de locatie Heythuysen-landbouw.

De industriële verbindingen melamine (grondstof voor harsen en coatings) en dimethylftalaat (grondstof voor plastic en weekmaker) worden in meer dan 25% van de monsters aangetroffen, evenals het (dier)geneesmiddel azitromycine (antibioticum) en de stof 2,4-dinitrofenol die op de website van het RIVM staat ingedeeld als gewasbeschermingsmiddel (https://rvszoeksysteem.rivm.nl), maar geen toelating heeft in Nederland (https://toelatingen.ctgb.nl). De stof wordt ook regelmatig aangetroffen in oppervlaktewater, maar nauwelijks in effluent. Dimethylftalaat wordt alleen in grondwatermonsters aangetroffen en niet in de oppervlaktewater- en effluentmonsters in het Maasstroomgebied, wat gezien de toepassing als grondstof voor plastic en weekmaker opvallend is, mogelijk komt dit door een blanco probleem bij de monstername.

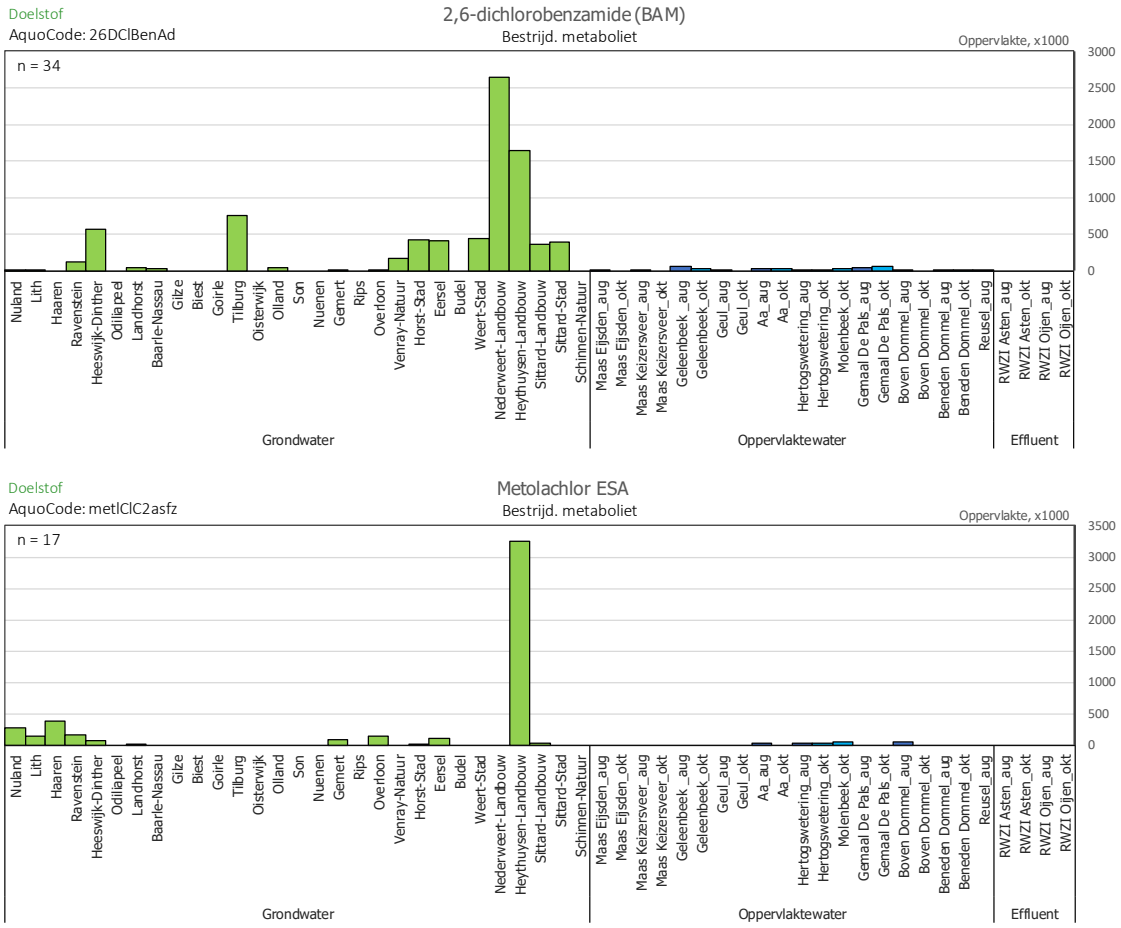
Tabel 2. *Hittemap van de meest voorkomende stoffen in grondwater. Stoffen zijn geselecteerd op een voorkomen in meer dan 25% van de grondwatermonsters of een piekoppervlakte van meer dan 500.000. De kleurschaal loopt van niet aanwezig (wit), tot geel en uiteindelijk rood.*

Stofnaam	Type	Doel?	Schinnen-Natuur	Sittard-Stad	Sittard-Landbouw	Heythuysen-Landb.	Nederweert-Landb.	Weert-Stad	Budel	Eersel	Horst-Stad	Venray-Natuur	Overloon	Rips	Gemert	Nuenen	Son	Olland	Oisterwijk	Tilburg	Goirle	Biest	Gilze	Baarle-Nassau	Landhorst	Odiliapeel	Heeswijk-Dinther	Ravenstein	Haaren	Lith	Nuland
BAM†	Pesticide**	Ja																													
Metolachlor ESA	Pesticide**	Ja																													
2,4-Dinitrophenol	Pharm	Ja																													
Dimethylphthalate	Industrieel	Nee																													
Melamine	Industrieel	Ja																													
Metolachlor OA	Pesticide**	Ja																													
Azithromycin	Pharm	Ja																													
Aceclidine	Pharm	Nee																													
Mefenorex	Drug	Nee																													
Benzotriazole	Industrieel	Ja																													
4-Methylbenzotriazole	Industrieel	Ja																													
Lidocaine	Pharm	Ja																													
Mercaptobenzothiazole	Industrieel	Nee																													

† 2,6-dichlorobenzamide ** Metaboliet

De industriële stoffen benzotriazole, 4-methylbenzotriazole (corrosieremmers, antivriesmiddel) en het geneesmiddel lidocaïne (pijnstiller) die kenmerkend zijn voor effluent- en oppervlaktewatermonsters worden naast de eerder genoemde grondwaterlocaties Landhorst en Ravenstein ook aangetroffen op de locatie Weert-stad. Opvallend is het voorkomen van het geneesmiddel aceclidine dat een toepassing heeft in oogdruppels, maar niet in Nederland geregistreerd staat in de GIP-databank (het is geen geneesmiddel op recept) (www.gipdatabank.nl) en de drug mefenorex, een derivaat van amfetamine. Mefenorex kan gebruikt worden als hongeronderdrukker en als stimulerende drugs.

In Bijlage 7.3 is een uitgebreidere hittemap weergegeven voor de meest voorkomende stoffen. In het bijgeleverde Excelprogramma is de hittemap voor alle aangetroffen verbindingen beschikbaar. In het Excelprogramma kan ook voor iedere stof afzonderlijk de piekoppervlakte voor iedere monsterlocatie worden weergegeven zodat een goede vergelijking gemaakt kan worden tussen de monsterlocaties. In Figuur 7 worden twee voorbeelden weergegeven voor de stoffen BAM en metolachlor-ESA die het vaakst zijn aangetroffen in grondwater.



Figuur 7. *Concentratieprofielen van boven: 2,6-dichlorobenzamide (BAM); en onder: metoloachlor-ESA op de verschillende monsterlocaties in het Maasstroomgebied. Kleurcodering is volgens Figuur 6.*

3.1.2.2 *Overzicht van veelvoorkomende stoffen in oppervlaktewater en effluent*

In Tabel 3 staan de stoffen weergegeven die in meer dan 90% van de effluent- en oppervlaktewatermonsters zijn aangetroffen en de stoffen die met de hoogste piekoppervlaktes zijn aangetroffen. Bij de 17 verbindingen die in (vrijwel) alle monsters zijn aangetroffen, zitten 15 geneesmiddelen en 2 industriële stoffen. De stoffen benzotriazool en 4-methylbenzotriazool, die o.a. worden toegepast als corrosieremmers, worden met de hoogste piekoppervlaktes aangetroffen.

Een deel van de stoffen komt waarschijnlijk deels via het effluent in het oppervlaktewater: in de hittemap is te zien dat de concentraties in de effluentmonsters van de RWZI Oijen en Asten over het algemeen hoger liggen dan in de oppervlaktewatermonsters. Gemiddeld liggen de concentraties in het effluent tussen de 1,5 en 6 keer hoger dan in oppervlaktewater. Uitzonderingen zijn cotinine (een metaboliet van nicotine) en sulpiride (antidepressivum) waarvan de concentraties juist in oppervlaktewater hoger liggen.

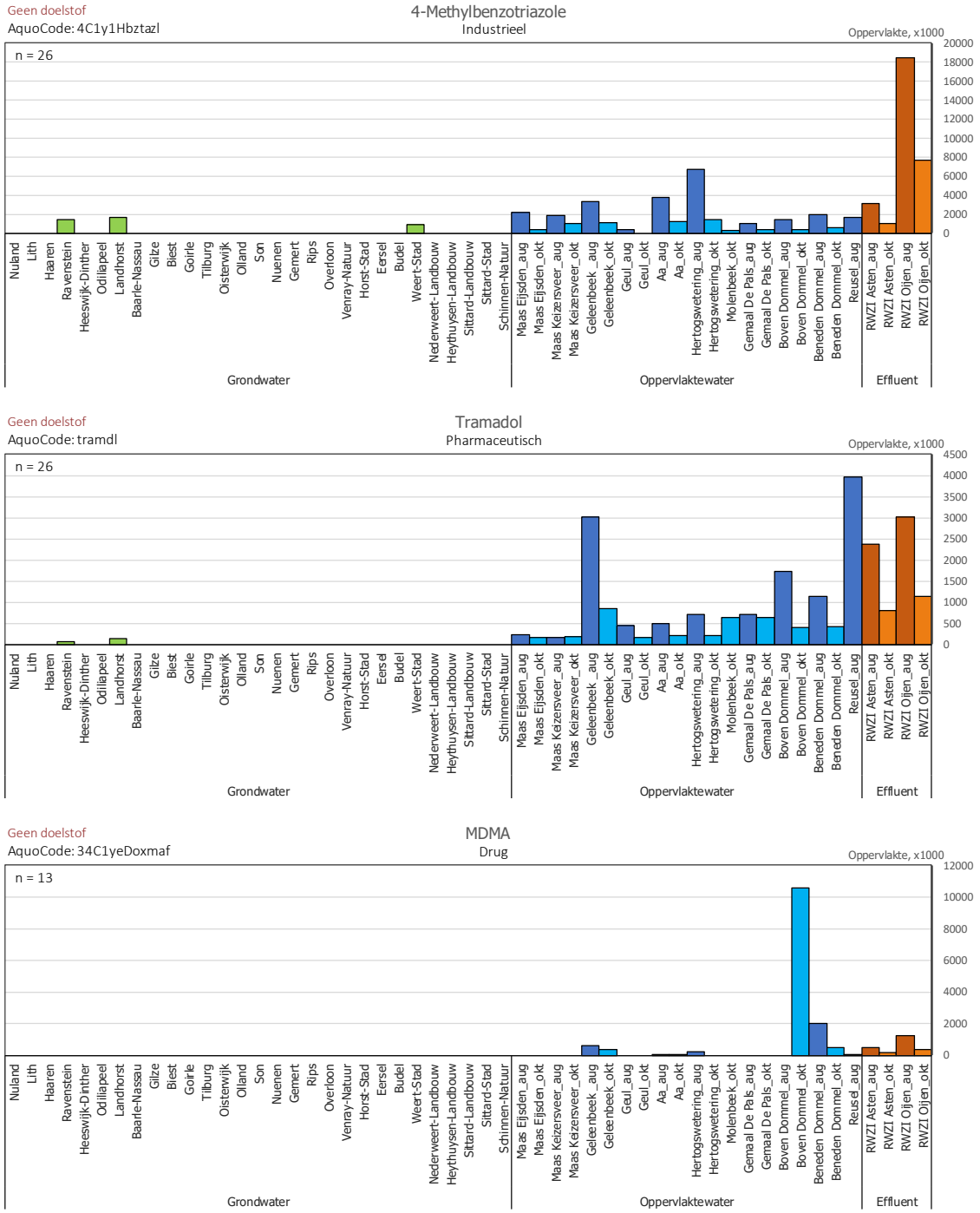
MDMA en methedrone zijn twee drugs die in oktober met hoge piekoppervlaktes zijn aangetroffen in de Boven Dommel. In augustus zijn ze op deze locatie niet aangetroffen met de screening. MDMA wordt ook in beide effluenten aangetroffen. Methedrone is verder alleen in de Beneden Dommel en Geleenbeek aangetroffen in oktober. Deze stoffen worden toegelicht in Hoofdstuk 3.2.

Tabel 3. *Hittemap van de meest voorkomende stoffen in oppervlaktewater. Stoffen zijn geselecteerd op een voorkomen in meer dan 90% van de oppervlaktewatermonsters of een piekoppervlakte van meer dan 2.500.000. De kleurschaal is gebaseerd op piekoppervlakte. De kleurschaal loopt van laag naar hoog: wit (niet aangetroffen), geel, rood, en uiteindelijk paars.*

Stofnaam	Type	Doel?	RWZI Oijen		RWZI Oijen		RWZI Asten		RWZI Asten		Reusel	Beneden Dommel		Beneden Dommel		Boven Dommel		Boven Dommel		Gemaal De Pals		Gemaal De Pals		Molenbeek		Hertogswetering		Hertogswetering		Aa		Aa		Geul		Geul		Geleenbeek		Geleenbeek		Maas Keizersveer		Maas Keizersveer		Maas Eijsden		Maas Eijsden		Weert-Stad	Landhorst	Ravenstein	Lith
			okt	aug	okt	aug	aug	okt	aug	okt	aug	okt	aug	okt	aug	okt	aug	okt	aug	okt	aug	okt	aug	okt	aug	okt	aug	okt	aug	okt	aug	okt	aug	okt	aug	okt	aug	okt	aug	okt	aug	okt	aug	okt	aug				
Carbamazepine	Pharm	Ja																																																		
Benzotriazole	Industrieel	Ja																																																		
Lidocaine	Pharm	Ja																																																		
4-Methylbenzotriazole	Industrieel	Ja																																																		
Irbesartan	Pharm	Ja																																																		
Sotalol	Pharm	Ja																																																		
Tramadol	Pharm	Ja																																																		
Cotinine	Pharm	Nee																																																		
Gabapentin	Pharm	Ja																																																		
Metformin	Pharm	Ja																																																		
Oxcarbazepine	Pharm	Nee																																																		
Flecainide	Pharm	Nee																																																		
Telmisartan	Pharm	Nee																																																		
Sulpiride	Pharm	Nee																																																		
Venlafaxine	Pharm	Nee																																																		
Metoprolol	Pharm	Ja																																																		
MDMA	Drug	Nee																																																		
Methedrone	Drug	Nee																																																		

** Metaboliet

In Figuur 8 zijn als voorbeeld de piekoppervlaktes per locatie weergegeven voor de stoffen 4-methylbenzotriazole, tramadol en MDMA. Deze stoffen hebben een verschillend concentratieprofiel.



Figuur 8. *Concentratieprofiel van benzotriazole, tramadol en MDMA op de verschillende monsterlocaties in het Maasstroomgebied.*

3.1.3 Vergelijking huidige resultaten met screeningsdata innamelocaties drinkwaterbedrijven

De drinkwaterbedrijven WML, Dunea en Evides die het oppervlaktewater uit de Maas gebruiken voor de bereiding van drinkwater monitoren de waterkwaliteit op de innamepunten door regelmatig target screeningsanalyses uit te voeren. Voor Dunea worden deze uitgevoerd door Het Waterlaboratorium (HWL) met dezelfde methode als in dit onderzoek. Voor WML worden de analyses uitgevoerd door Aqualab Zuid (ALZ) met een zeer vergelijkbare methode.

De resultaten voor het meetpunt Keizersveer (Evides) en Maas Heusden-Bernse Veer (Dunea) en de innamepunten Heel en Roosteren (WML) en Brakel (Afgedamde Maas, Dunea) zijn vergeleken met de resultaten voor de overige oppervlaktewateren die in het kader van dit onderzoek zijn geanalyseerd (waar Maas Keizersveer ook is meegenomen).

In Tabel 4 staat de lijst met verbindingen die op één van de locaties in de top 10 staat op basis van aangetroffen piekoppervlakte. De top 5 staat voor iedere locatie gekleurd weergegeven.
De benzotriazolen en metformine staan op elk monsternamepunt in de top 10 op basis van piekoppervlakte.

Er is ook een aantal verbindingen dat wel in de monsters die bij ALZ zijn geanalyseerd in de top 10 voorkomen, maar niet bij de monsters die bij HWL zijn geanalyseerd. Het gaat om de (methoxymethyl)melamines en gabapentine lactam. Deze verbindingen staan niet in de database van HWL, dus het is erg waarschijnlijk dat deze verbindingen op meer locaties langs de Maas zullen worden aangetroffen. Andersom geldt hetzelfde: Guanylurea en urotropine, de stof die bij Maas Eijsden met de hoogste piekoppervlakte wordt aangetroffen, komen niet voor in de monsters die geanalyseerd zijn bij ALZ, waarschijnlijk omdat deze niet zijn opgenomen in de bibliotheek van ALZ (of met een hogere analysegrens).

Uit de verbindingen die wel in beide databases voorkomen komt voor de bemonsterde punten langs de Maas eenzelfde beeld naar voren. Veel verbindingen in de top 10 lijstjes worden op alle locaties aangetroffen, zoals tramadol, irbesartan, carbamazepine, telmisartan en flecaïnide.
Vrijwel alle stoffen die in Tabel 3 naar voren komen als de meest aangetroffen stoffen in het Maasstroomgebied komen ook voor in Tabel 4. De uitzonderingen zijn lidocaïne, oxcarbazepine, sulpride en venlafaxine. Op oxcarbazepine na worden deze stoffen wel op alle locaties aangetroffen, maar dan met lagere piekoppervlaktes.

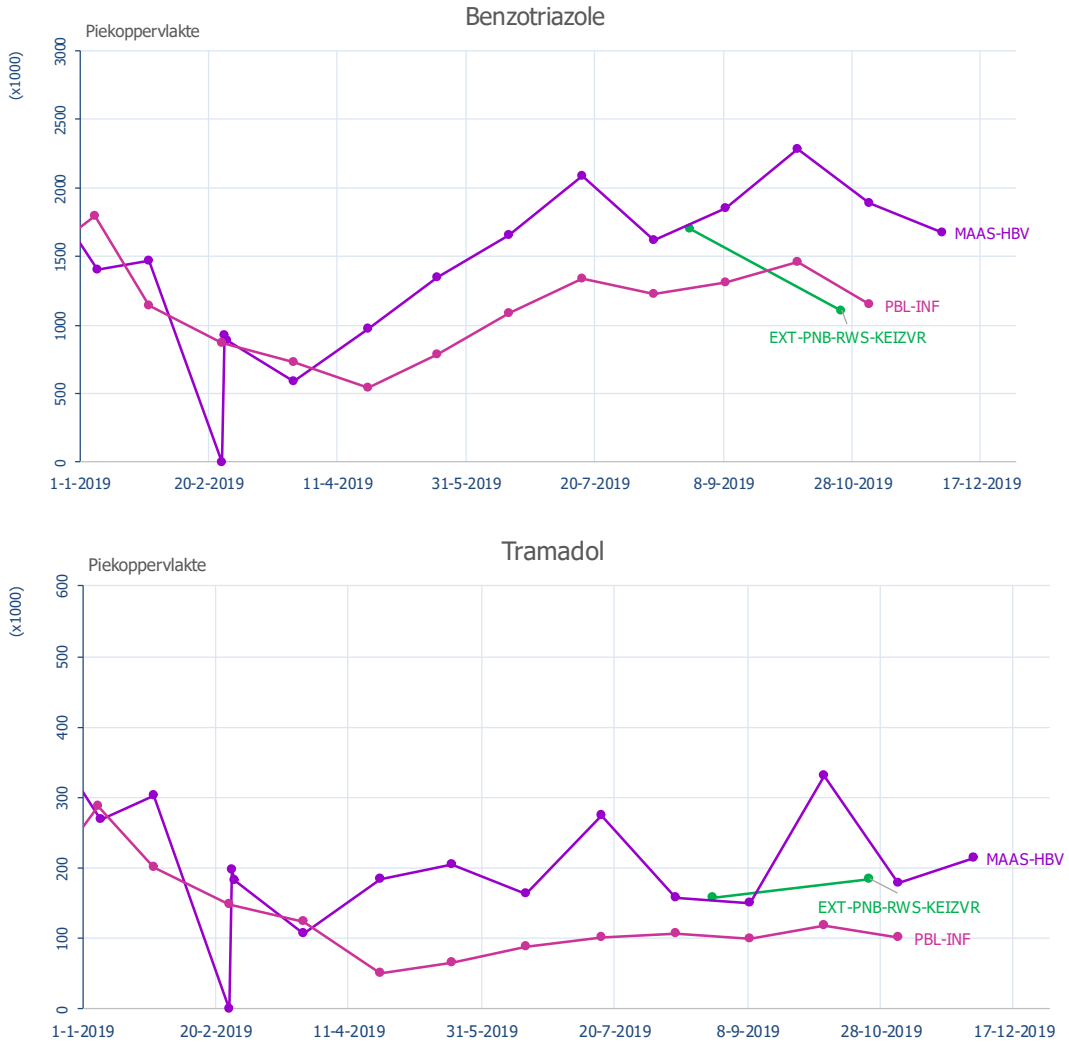
Tabel 4. *Top 10 verbindingen op basis van piekoppervlakte voor iedere locatie die gemonitord wordt door de drinkwaterbedrijven en Rijkswaterstaat*

Stofnaam	Maas Keizersveer (HWL) aug	Maas Keizersveer (HWL) okt	Maas Keizersveer (ALZ) aug	Maas Keizersveer (ALZ) nov	Innamepunt Brakel aug	Innamepunt Brakel okt	Maas Heusden-Bernse Veer aug	Maas Heusden-Bernse Veer okt	Innamepunt Heel aug	Innamepunt Heel nov	Winning Roosteren nov	Maas Eijsden aug	Maas Eijsden okt
Benzotriazole	1 t/m 3	1 t/m 3	1 t/m 3	1 t/m 3	1 t/m 3	1 t/m 3	1 t/m 3	1 t/m 3	1 t/m 3	1 t/m 3	1 t/m 3	1 t/m 3	1 t/m 3
4-Methylbenzotriazole	1 t/m 3	1 t/m 3	7 t/m 10	1 t/m 3	1 t/m 3	1 t/m 3	1 t/m 3	1 t/m 3	1 t/m 3	1 t/m 3	1 t/m 3	1 t/m 3	7 t/m 10
Metformin	4 t/m 6	4 t/m 6	7 t/m 10	1 t/m 3	4 t/m 6	4 t/m 6	4 t/m 6	4 t/m 6	1 t/m 3	1 t/m 3	1 t/m 3	4 t/m 6	1 t/m 3
Melamine	1 t/m 3	1 t/m 3	1 t/m 3		1 t/m 3	1 t/m 3	1 t/m 3	1 t/m 3				7 t/m 10	Aangetroffen
Caffeine	Aangetroffen		Aangetroffen		7 t/m 10	Aangetroffen	Aangetroffen	Aangetroffen	Aangetroffen	4 t/m 6	4 t/m 6	1 t/m 3	4 t/m 6
Gabapentin	4 t/m 6	7 t/m 10	7 t/m 10		4 t/m 6	4 t/m 6	4 t/m 6	4 t/m 6				7 t/m 10	
Urotropin	4 t/m 6	4 t/m 6										7 t/m 10	1 t/m 3
Guanylurea					4 t/m 6	4 t/m 6		4 t/m 6					
Tramadol	Aangetroffen	4 t/m 6	Aangetroffen	4 t/m 6	Aangetroffen	Aangetroffen	7 t/m 10	7 t/m 10	7 t/m 10	4 t/m 6	4 t/m 6	7 t/m 10	4 t/m 6
Mono(methoxymethyl)melamine (MMMM)			1 t/m 3	4 t/m 6					7 t/m 10	Aangetroffen	Aangetroffen		
Di(methoxymethyl)melamine (DMMM)			4 t/m 6	4 t/m 6					7 t/m 10	Aangetroffen	Aangetroffen		
Irbesartan	Aangetroffen	Aangetroffen	Aangetroffen	7 t/m 10	Aangetroffen	Aangetroffen	Aangetroffen	7 t/m 10	Aangetroffen	7 t/m 10	4 t/m 6	Aangetroffen	7 t/m 10
Carbamazepine	7 t/m 10	7 t/m 10	Aangetroffen	7 t/m 10	7 t/m 10	7 t/m 10	7 t/m 10	7 t/m 10	7 t/m 10	7 t/m 10	Aangetroffen	Aangetroffen	Aangetroffen
Telmisartan	7 t/m 10	Aangetroffen	Aangetroffen	7 t/m 10	Aangetroffen	Aangetroffen	7 t/m 10	Aangetroffen	Aangetroffen	Aangetroffen	7 t/m 10	Aangetroffen	Aangetroffen
Flecainide	Aangetroffen	Aangetroffen	Aangetroffen	Aangetroffen	Aangetroffen	Aangetroffen	Aangetroffen	Aangetroffen	Aangetroffen	Aangetroffen	7 t/m 10	Aangetroffen	7 t/m 10
Propamocarb			Aangetroffen	Aangetroffen	Aangetroffen	Aangetroffen	Aangetroffen	Aangetroffen	Aangetroffen	4 t/m 6	7 t/m 10		
Penta(methoxymethyl)melamine (PMMM)			4 t/m 6	Aangetroffen					4 t/m 6	Aangetroffen	Aangetroffen		
Gabapentin lactam			7 t/m 10	7 t/m 10					4 t/m 6	7 t/m 10			
Prosulfocarb		7 t/m 10										4 t/m 6	7 t/m 10
Lamotrigine	7 t/m 10		Aangetroffen	Aangetroffen	7 t/m 10	7 t/m 10	7 t/m 10	7 t/m 10	Aangetroffen	7 t/m 10	Aangetroffen	Aangetroffen	
Cotinine			Aangetroffen	Aangetroffen	Aangetroffen	7 t/m 10	Aangetroffen	Aangetroffen	Aangetroffen	Aangetroffen	7 t/m 10		
DEET (Diethyltoluamide)			Aangetroffen	Aangetroffen	7 t/m 10	7 t/m 10	4 t/m 6		4 t/m 6	Aangetroffen	Aangetroffen		
10.11-Dihydro-10.11-dihydroxycarbamazepin			7 t/m 10		Aangetroffen	Aangetroffen	Aangetroffen	Aangetroffen					
N-Formyl-4-aminoantipyrine	7 t/m 10	Aangetroffen										Aangetroffen	
Triglyme		Aangetroffen											7 t/m 10
Metoprolol	Aangetroffen	7 t/m 10											
Paracetamol												4 t/m 6	

Plek
- 1 t/m 3
- 4 t/m 6
- 7 t/m 10
- Aangetroffen

In Figuur 9 staat het concentratieverloop voor heel 2019 weergegeven voor twee voorbeeldstoffen die altijd aangetroffen worden in de Maas bij Heusden-Bernse Veer en op het innamepunt van Dunea bij Brakel, namelijk de industriële verbinding benzotriazole en het geneesmiddel tramadol. De metingen van Maas Keizersveer die in het kader van dit project zijn gedaan, staan hier ook bij geplot.
De metingen van Maas Keizersveer op 26 augustus komen voor beide verbindingen qua piekoppervlaktes goed overeen met de metingen op Maas Heusden-Bernse Veer. Dit geldt ook voor alle overige verbindingen uit Tabel 4 die zowel bij Maas-HBV als Maas-Keizersveer zijn aangetroffen.

De piekoppervlaktes op 24 oktober liggen bij Keizersveer voor veel verbindingen echter een stuk lager dan de meting die begin oktober is uitgevoerd bij Heusden-Bernse Veer, zoals ook te zien is voor benzotriazole. De meting bij Keizersveer ligt precies tussen de metingen bij Heusden-Bernse Veer in die op 7 oktober en 4 november zijn genomen. Waarschijnlijk worden de lagere concentraties veroorzaakt door de lange regenperiode in de maand voor de monstername op 24 oktober. Bij zowel benzotriazole als tramadol is te zien dat ook bij Heusden-Bernse Veer de concentraties afnemen na begin oktober. De concentraties op het innamepunt Brakel liggen over het algemeen lager dan in de Maas zelf. Dit komt doordat de Afgedamde Maas een geringe stroming heeft met een lange verblijftijd van gemiddeld twee maanden en daardoor ook functioneert als bezinkingsbekken. Daarnaast wordt het nog gemengd met uitslagwater van de Bommelerwaard. Pieken en dalen in de concentraties worden daardoor ook uitgedempt.



Figuur 9. *Verloop van de piekoppervlakte van benzotriazole en tramadol in 2019 op het innamepunt Brakel van Dunea en Maas Heusden-Bernse Veer. Daarbij staan de metingen geplot die in het kader van dit project zijn gedaan op Maas Keizersveer*

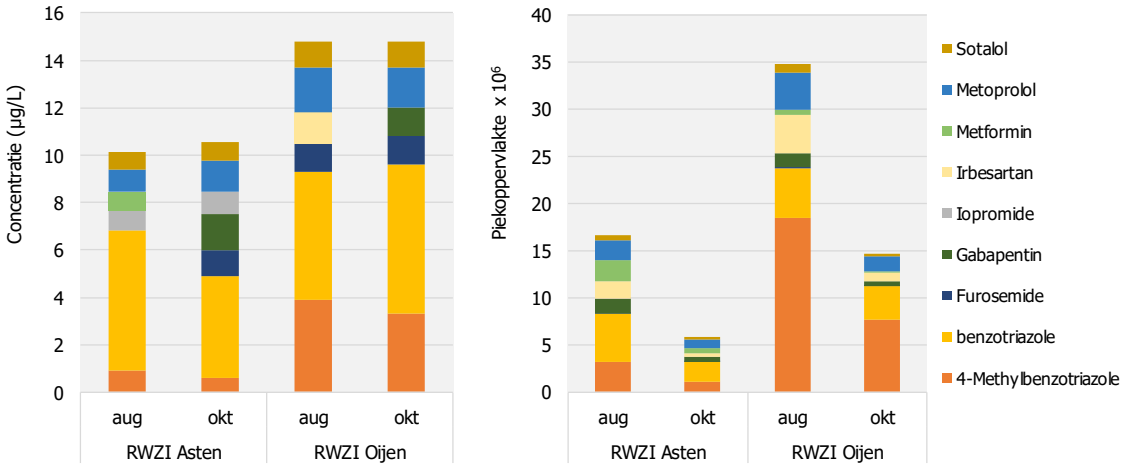
3.1.4 Vergelijking huidige resultaten met doelstoffenanalyses smalle en brede screening Maasstroomgebied

3.1.4.1 *Effluent en oppervlaktewater*

Van de 312 verbindingen die met de target screening zijn aangetroffen, zijn 31 verbindingen ook op één of meerdere effluent- en of oppervlaktewaterlocaties aangetroffen met een doelstofanalyse in dezelfde periode. Omdat de monitoringsprogramma's tussen de verschillende locaties verschillen, zijn de locaties bij elkaar gegroepeerd met (ongeveer) dezelfde meetprogramma's. In Figuur 10 t/m 13 zijn de resultaten van de doelstofmetingen naast de resultaten van de target screening gezet. Omdat de piekoppervlaktes van de target screening niet vergelijkbaar zijn tussen de stoffen, kloppen de verhoudingen in de rechterdeel van Figuur 10 t/m 13 niet helemaal, maar het geeft een goed beeld.

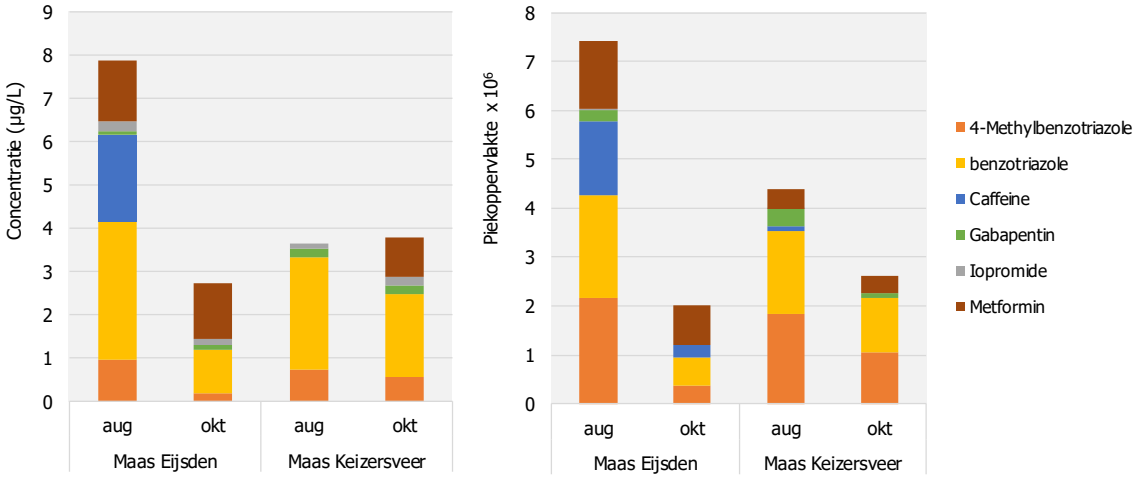
In Figuur 10 zijn de resultaten weergegeven voor de effluentmonsters voor de stoffen die gemiddeld in een concentratie boven de 0,5 µg/L zijn aangetroffen. Zowel qua concentratie als qua piekoppervlakte schieten de benzotriazolen eruit. Benzotriazole wordt in concentraties tussen de 4 en 6 µg/L aangetroffen. Bij de doelstofanalyses liggen de gemeten concentraties in augustus en oktober echter een stuk dichter bij elkaar, dan de piekoppervlaktes in de target screening. Dit geldt ook voor een deel van de andere stoffen. Gabapentine is met de doelstofmetingen alleen in oktober aangetroffen in concentraties van 1,2 – 1,5 µg/L, terwijl met de targeted screening juist hogere piekoppervlaktes gemeten worden in augustus.

De overige verbiningen die met beide methodes zijn aangetroffen zijn atenolol, azithromycine, bezafibrate, bisoprolol, caffeine, carbamazepine, clozapine, diclofenac, gemfibrozil, ibuprofen, lidocaine, naproxen, paracetamol, sulfamethoxazole, sulfapyridine en TPPO.



Figuur 10. *Overzicht van de doelstofanalyses (links) en de target screeningsresultaten (rechts) voor een aantal verbindingen die met de doelstoffenanalyses in de effluentmonsters zijn aangetroffen.*

Voor de locaties Maas Eijsden en Keizersveer (Figuur 11) komen de gemeten concentraties beter overeen met de gemeten piekoppervlaktes. Hier is wel te zien dat de concentraties van de benzotriazolen in de monsters bij beide methodes duidelijk lager liggen in oktober dan in augustus. De caffeïnepiek van 2 µg/L in Eijsden in augustus wordt met beide methodes waargenomen. Iopromide is ook met de target screeningsmethode waargenomen, alleen liggen de piekoppervlaktes veel lager dan voor de overige 5 componenten.

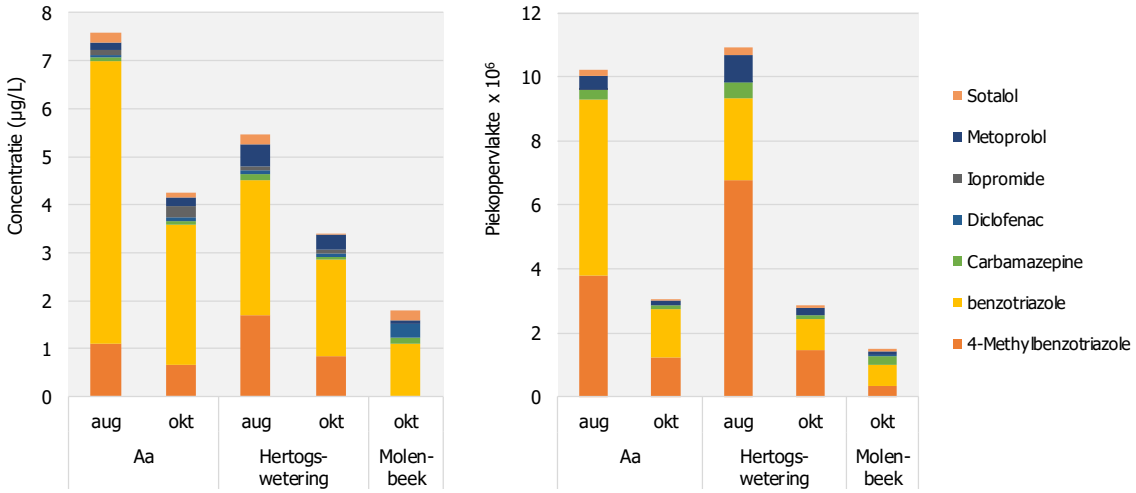


Figuur 11. *Overzicht van de doelstofanalyses (links) en de target screeningsresultaten (rechts) voor een aantal verbindingen die met de doelstoffenanalyses op de oppervlaktewaterlocaties Maas Eijsden en Maas Keizersveer zijn aangetroffen.*

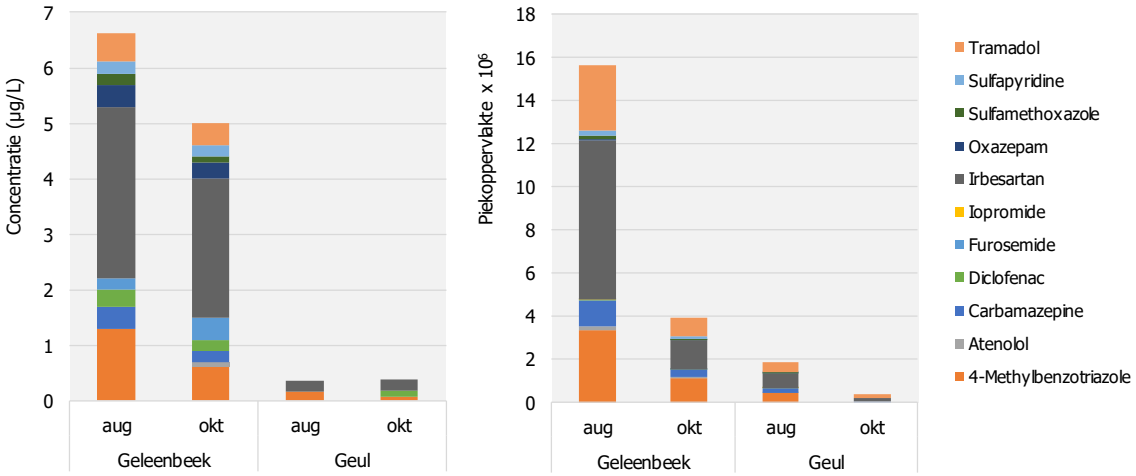
De verbindingen die in de Aa, Hertogswetering en Molenbeek zijn aangetroffen met een doelstofanalyse laten eenzelfde patroon zien met de target analyse, alleen is met de target screening een sterkere reductie van de concentraties in oktober versus de concentraties in augustus waargenomen dan met de doelstofanalyse. In Figuur 12 zijn de resultaten weergegeven voor de stoffen die gemiddeld in een concentratie boven de 0,1 µg/L zijn aangetroffen. Ook op deze locaties worden benzotriazole en 4-methylbenzotriazole in hoge concentraties aangetroffen tot respectievelijk 5,9 en 1,7 µg/L. De geneesmiddelen metoprolol, sotalol en carbamazepine worden na de benzotriazolen in de hoogste concentraties aangetroffen (tot respectievelijk 0,46, 0,20 en 0,14 µg/L). Deze verbindingen volgen met beide methodes een gelijk patroon. De overige verbiningen die met beide methodes zijn aangetroffen zijn bisoprolol, diglyme, diuron, gemfibrozil, lidocaine, naproxen, paracetamol, sulfamethoxazole en TPPO.

In Figuur 13 zijn de concentraties en piekoppervlaktes weergegeven voor de stoffen die gemiddeld in een concentratie boven de 0,1 µg/L zijn aangetroffen in de Geleenbeek en Geul. Hier vallen naast 4-methylbenzotriazole, de concentraties irbesartan (tot 3,1 µg/L) en tramadol (tot 0,5 µg/L) op. Beide verbindingen worden ook met een hoge piekoppervlakte aangetroffen in de target screening. Met beide methodes is duidelijk zichtbaar dat de Geul minder stoffen bevat. Met de doelstoffenanalyse is

iopromide de verbinding die in de hoogste concentraties wordt aangetroffen (tot 0,8 µg/L). Met de target screening wordt iopromide in oktober niet aangetroffen. Net als bij de effluentmonsters valt ook hier op dat de sterke reductie in concentraties die met de target analyse gezien wordt, niet voor alle verbindingen bevestigd wordt met de doelstofanalyses. 4-Methylbenzotriazole en carbamazepine hebben een gelijk patroon, maar irbesartan daalt minder in concentratie dan in piekoppervlakte. Het is niet duidelijk wat hier de oorzaak van kan zijn. De overige verbiningen die met beide methodes zijn aangetroffen zijn diglyme, diuron, linuron en TPPO.



Figuur 12. *Overzicht van de doelstofanalyses (links) en de target screeningsresultaten (rechts) voor een aantal verbindingen die met de doelstoffenanalyses op de oppervlaktewaterlocaties Aa, Hertogswetering en Molenbeek zijn aangetroffen.*



Figuur 13. *Overzicht van de doelstofanalyses (links) en de target screeningsresultaten (rechts) voor een aantal verbindingen die met de doelstoffenanalyses op de oppervlaktewaterlocaties Geleenbeek en Geul zijn aangetroffen.*

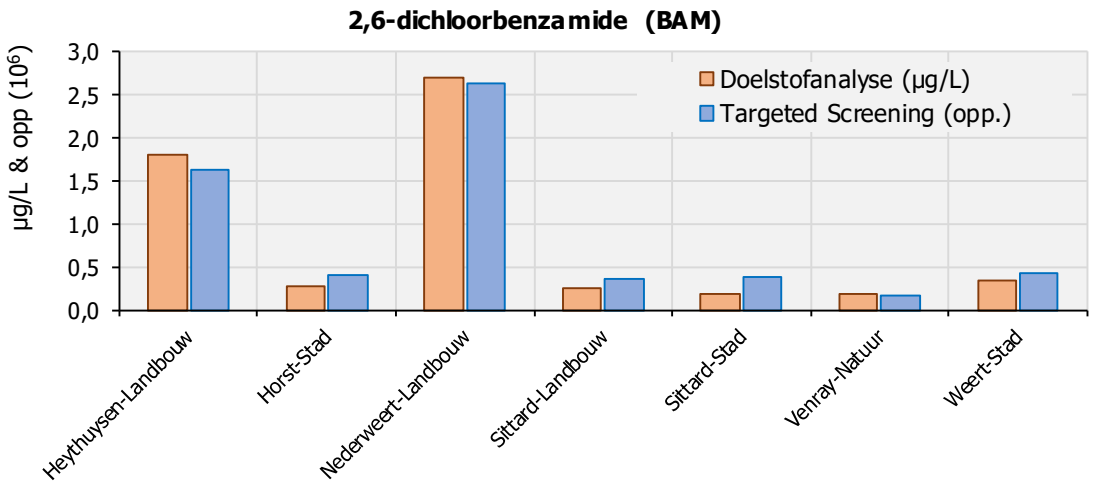
Een aantal verbindingen die wel in de target screeningsdatabase zijn opgenomen, zijn met de doelstoffenanalyse aangetroffen, maar niet met de screeningsanalyse. Het gaat om bisphenol A, DEET, fluropyxyr, hydrochlorthiazide, mecoprop, pentoxifylline en primidone. In Tabel 5 staan de locaties en gemeten concentraties weergegeven. Hierbij moet wel opgemerkt worden dat het meetprogramma niet gelijk is voor alle locaties, dus als een locatie niet genoemd wordt kan dat ook betekenen dat een stof daar niet gemonitord is. Het meest opvallend is hydrochloorthiazide, een geneesmiddel dat de bloeddruk verlaagt. Dit wordt in de effluentmonsters in hoge concentraties (tot 2,2 µg/L aangetroffen), maar met de screeningsmethode is het in geen enkel monster aangetroffen. Dit betekent dat deze stof in de screeningsmethode niet gevoelig gemeten kan worden.

Tabel 5. *Overzicht van de verbindingen die wel met de doelstoffenanalyse zijn aangetroffen, maar in de screeningsanalyse onder de rapportagegrens liggen. Als een locatie niet weergegeven is, wil dat niet zeggen dat de stof daar niet voorkomt, want niet op alle locaties zijn dezelfde stoffen gemonitord. De locatie met de hoogste concentratie is dikgedrukt*

Verbinding	**Concentratiebereik (µg/L)**	**Locaties**
Bisphenol A	0,01 – 0,20	**Aa Heeswijk-Schijndel**, Geleenbeek-Oud Roosteren, Geul-Bunde, Heel, Hertogswetering, Maas Eijsden, Maas Keizersveer, Molenbeek, RWZI Asten, RWZI Oijen
DEET	0,05 – 0,14	Geleenbeek-Oud Roosteren, Geul-Bunde, Heel, **Molenbeek**
Fluroxypyr	0,02	**Molenbeek**
Hydrochlorthiazide	0,20 – 2,20	Geleenbeek-Oud Roosteren, Geul-Bunde, RWZI Asten, **RWZI Oijen**
Mecoprop	0,03 – 0,13	Geleenbeek-Oud Roosteren, **Molenbeek**
Pentoxifylline	0,01	**RWZI Asten**
Primidone	0,01 – 0,10	Aa Heeswijk-Schijndel, Geleenbeek-Oud Roosteren, Geul-Bunde, Heel, Hertogswetering, **Molenbeek**, RWZI Asten, RWZI Oijen

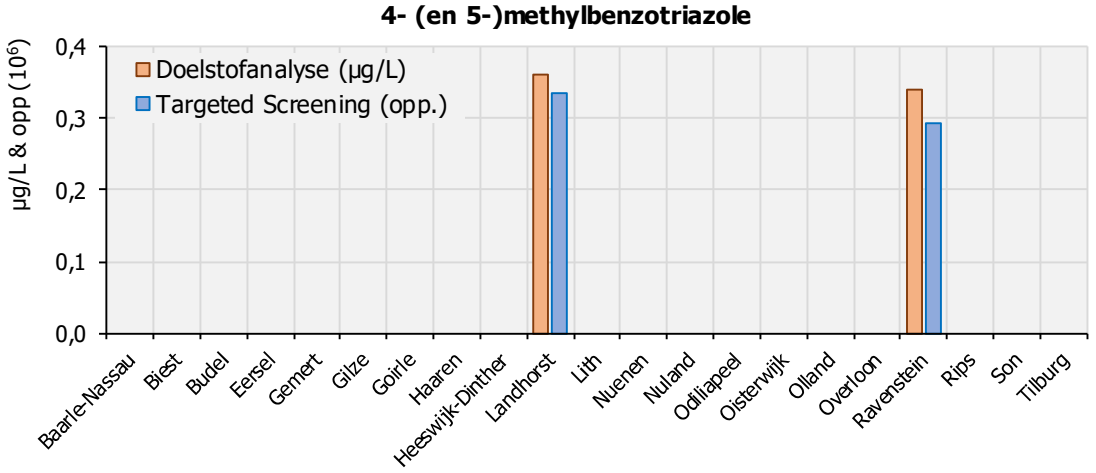
3.1.4.2 *Grondwater*

In de grondwatermonsters zijn metingen verricht aan onder andere een groot aantal bestrijdingsmiddelen. Van de verbindingen die in monsters van de Provincie Limburg zijn aangetroffen met een doelstofanalyse, zijn de meeste niet aangetroffen met de target screening, waarschijnlijk omdat de concentraties in een zodanig laag bereik liggen dat ze voor de screeningsanalyse onder de rapportagegrens liggen. Het gaat om bromacil, glufonsinate, desfenylchloridazon en dimethylsulfamide. De enige verbinding die met beide methodes is aangetroffen is BAM. In Figuur 14 zijn de concentraties afkomstig uit de doelstofanalyse en piekoppervlaktes x 10^6 afkomstig uit de screening naast elkaar weergegeven. De methodes stemmen goed overeen.



Figuur 14. *Concentraties BAM op grondwaterlocaties gemeten met doelstofanalyse (µg/L) en target screening (piekoppervlakte x 10^6)*

Ook op de grondwaterlocaties in Brabant is een groot aantal verbindingen gemonitord, waaronder bestrijdingsmiddelen, geneesmiddelen en industriële verbindingen. Van de aangetroffen verbinding is alleen de som van 4- en 5-methylbenzotriazole opgenomen in de target screeningsdatabase (weliswaar alleen als de component 4-methylbenzotriazole). In Figuur 15 zijn de gemeten concentraties weergegeven naast de gemeten piekoppervlaktes x $5 \cdot 10^6$. De verbinding is alleen aangetroffen op de locaties Landhorst en Ravenstein. De beide methodes komen ook voor deze verbinding goed overeen.



Figuur 15. *Concentraties 4- en 5-metjylbenzotriazole op grondwaterlocaties gemeten met de doelstofanalyse (µg/L) en de target screening (piekoppervlakte x 10^6)*

3.1.4.3 *Brede screeningscampagne 2016*

In de monitoringscampagne die in 2016 is uitgevoerd in het kader van de Brede Screening Maasstroomgebied zijn de bestrijdingsmiddelen DMS, desfenylchloridazon, methyl-desfenylchloridazon, bentazon, BAM, mecoprop, AMPA, glyfosaat, metaldehyde en DEET het meest frequent aangetroffen in de grondwatermonsters (op volgorde van DMS naar DEET). De meeste van deze verbindingen zijn niet aangetroffen met de target screeningsanalyse. Deels is dit te verklaren doordat de stoffen niet in de screeningsdatabase zijn opgenomen (AMPA, bentazon, glyfosaat, metaldehyde en methyl-desfenylchloridazon). Voor de overige verbindingen ligt de concentratie waarschijnlijk lager dan de rapportagegrens van de target screeningsanalyse.

Daarnaast werden ook EDTA, bisfenol A, de perfluorverbindingen PFBA en PFOA en carbamazepine aangetroffen in grondwater. Alleen bisfenol A en carbamazepine zijn opgenomen in de screeningsdatabase. Carbamazepine is aangetroffen op de locaties Lith, Landhorst, Ravenstein, Weert-stad en Nederweert-Landbouw. Bisfenol A is niet aangetroffen in grondwater.

De 5 industriële stoffen en geneesmiddelen die bij grondwater genoemd staan, zijn in de meetcampagne in 2016 ook aangetroffen in oppervlaktewater en effluent. Bij de target screeningsanalyse is carbamazepine ook regelmatig aangetroffen, maar bisfenol A niet. Dit komt waarschijnlijk door een te lage gevoeligheid van de screeningsanalyse. Uit de doelstofanalyses van 2019 blijkt dat deze stof wel aangetroffen wordt op de oppervlaktewaterlocaties. Andere stoffen die regelmatig zijn aangetroffen in 2016 zijn de röntgencontrastmiddelen jopromide, joxitalaminezuur en jomeprol, de perfluorverbindingen MeFbSAA en PFHpA, de industriële verbindingen benzotriazool en 1,3-difenylguanidine en het geneesmiddel paracetamol. Alleen benzotriazool, jopromide en paracetamol zijn opgenomen in de screeningsdatabase.

Het frequente voorkomen van benzotriazole in 2016 komt overeen met de screeningsanalyses en doelstofanalyses in 2019. Ook jopromide en paracetamol worden in enkele oppervlaktewatermonsters aangetroffen met de screeningsanalyse. De doelstofanalyses en screeningsanalyses zijn dus duidelijk aanvullend aan elkaar. Waar met de screeningsanalyse een breed beeld van de aanwezigheid van een groot aantal geneesmiddelen en bestrijdingsmiddelen verkregen wordt, kunnen andere stofgroepen beter met een doelstofanalyse bepaald worden, zoals de complexvormers, perfluorverbindingen en röntgencontrastmiddelen die met de screeningsanalyse niet gevoelig gemeten kunnen worden. Ook zijn niet alle relevante bestrijdingsmiddelen nog te meten met de screeningsanalyse.

3.2 Achtergrondinformatie relevante verbindingen

In dit hoofdstuk wordt voor een aantal verbindingen achtergrondinformatie gegeven met betrekking tot de toepassing van de stof en risicowaarden voor milieu en mens. Er is een selectie gemaakt van de verbindingen die het meest frequent zijn aangetroffen zijn of met de hoogste piekoppervlaktes zijn aangetoond (de uitschieters). De gebruikte criteria voor de grondwatermonsters zijn het voorkomen in meer dan 50% van de monsters of een piekoppervlakte groter dan 500.000. Voor de effluent- en oppervlaktewatermonsters geldt dat stoffen voorkomen in meer dan 95% van de monsters of een piekoppervlakte hebben groter dan 3.000.000.

- Benzotriazole, 4-methylbenzotriazole en lidocaine komen bij zowel grondwater als oppervlaktewater naar voren uit deze selectie.

- Bij grondwater komen verder de bestrijdingsmiddelen BAM, metolachlor OA en ESA, en mercaptobenzothiazole naar voren, de industriële stof melamine, het geneesmiddel aceclidine en de drugs mefenorex.

- Bij oppervlaktewater gaat het voornamelijk om geneesmiddelen, te weten: carbamazepine, oxcarbazepine, flecainide, gabapentin, irbesartan, metformin, metoprolol, sotalol, telmisartan, tramadol en venlafaxine. Daarnaast zijn ook de drugs MDMA en methedrone aangetroffen met opvallende piekoppervlaktes. De stoffen zijn gegroepeerd per toepassing.

Toelichting termen

In dit tekstvlak staan enkele begrippen toegelicht bij meerdere verbindingen ter sprake komen.

Milieukwaliteitsnormen

Milieukwaliteitsnormen worden vastgesteld door het RIVM en zijn te vinden in de stoffendatabase die te raadplegen is op de volgende website: https://rvszoeksysteem.rivm.nl/

MTR: Het maximaal toelaatbaar risiconiveau (MTR) is de concentratie van een stof in het milieu waar beneden geen negatief effect is te verwachten. Het MTR geldt voor langdurige (chronische) blootstelling. Voor oppervlaktewater wordt deze waarde niet meer afgeleid, maar hij bestaat nog wel voor de bestrijdingsmiddelen

JG-MKN: de jaargemiddelde milieukwaliteitsnorm voor langdurige blootstelling

MAC-MKN: de maximaal aanvaardbare concentratie milieukwaliteitsnorm voor kortdurende blootstelling

VR: Het verwaarloosbaar risiconiveau geeft het niveau aan waarbij gesproken wordt van duurzame milieukwaliteit op lange termijn. Deze norm houdt rekening met gelijktijdige blootstelling aan meer stoffen.

Effectconcentraties uit toxicologische studies

Resultaten uit studies met proefdieren worden uitgedrukt in de geteste concentratie waarbij een bepaald effect wordt waargenomen. Hierbij worden vaak de volgende afkortingen gebruikt:

EC_x: effectconcentratie waarbij bij X% van de proefdieren een effect wordt waargenomen

LC_x of **LD_x**: Lethale concentratie of dosis waarbij bij X% van de proefdieren sterft

NOEC: de laagst geteste concentratie waarbij geen effecten waargenomen worden (no observable effect concentration)

NOAEL: het laagst geteste concentratieniveau waarbij geen effecten waargenomen worden (no observable adverse effect level)

LOAEL: het laagst geteste concentratieniveau waarbij wel effecten waargenomen worden (lowest observable adverse effect level)

De effectconcentraties liggen ten grondslag aan **de indicatieve drinkwaterrichtwaarden**. Dit is de gezondheidskundig onderbouwde veilige risicogrens voor een individuele stof in drinkwater, die niet wettelijk is vastgelegd.

Fysische parameters

De gegevens met betrekking tot de octanol-water coëfficiënt (log Kow) en de oplosbaarheid hebben als bron EPISuite v4.1, tenzij dit anders vermeld staat.

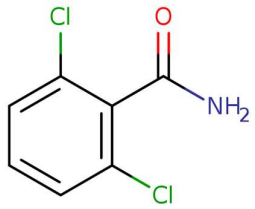
Doseringen van geneesmiddelen

Het aantal voorgeschreven dagdoseringen (DDD) van geneesmiddelen komen uit de gipdatabank (www.gipdatabank.nl).

3.2.1 Bestrijdingsmiddelen

3.2.1.1 *2,6-Dichloorbenzamide*

2,6-Dichloorbenzamide (BAM; CAS-nr. 2008-58-4) is een metaboliet van de herbicide dichlobenil dat



grassen en andere wilde planten doodt en vooral werd gebruikt in de fruitteelt, onder boomkwekerijgewassen, op onbeteeld terrein, en op erven, paden en onder vangrails. Dichlobenil heeft sinds 2008 geen toelating meer. Ook is BAM een metaboliet van de fluopicolide dat vooral als schimmelbestrijdingsmiddel in de aardappelteelt wordt toegepast. Fluopicolide is in twee middelen toegelaten die beide een expiratiedatum hebben van 1-1-2024 (www.ctgb.nl).

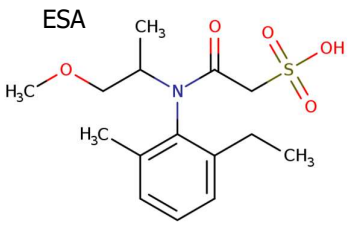
BAM is een polaire verbinding met een log K_{ow} van 0,77 en een goede oplosbaarheid van 2,7 g/L. De verwachting is dat de stof niet adsorbeert aan zwevende deeltjes en sediment. BAM wordt niet snel biologisch afgebroken in water (PubChem).

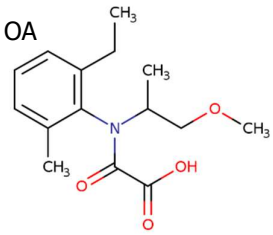
BAM is matig toxisch voor aquatische organismen (PubChem). Het RIVM heeft voor BAM een MTR_{eco} voor het milieu afgeleid van 1.000 µg/L. Het MTR voor de humane route is 676 µg/L.

De EFSA heeft voor BAM op basis van toxiciteitsgegevens een acceptabele dagelijkse innamedosis (ADI) van 0,05 mg/kg lg/dag afgeleid (EFSA 2009).

3.2.1.2 *Metolachloor ESA en -OA*

Metolachloor ESA (ESA = ethaansulfonzuur; CAS-nr. 171118-09-5) en Metolachloor OA (OA =



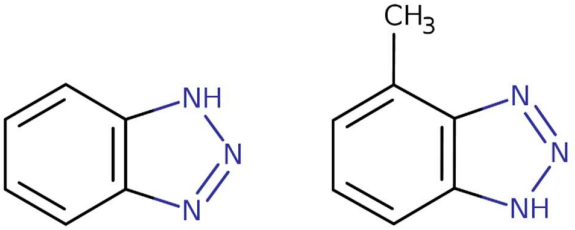


oxamidezuur) CAS-nr. 152019-73-3) zijn metabolieten van metolachloor en S-metolachloor. Metolachloor heeft geen toelating als actieve stof in een bestrijdingsmiddel, S-metolachloor is wel goedgekeurd als actieve stof in 4 middelen, waarvan de expiratiedatum tussen 1-12-2020 en 31-7-2021 ligt (www.ctgb.nl). S-metolachloor is een herbicide die de celdeling van planten verstoort. De metabolieten metolachloor-ESA en -OA worden wel in de bodem gevormd, maar nauwelijks in zoogdieren (RIVM 2013). Bij de toelating van de herbicide Dual Gold 960 EC (waarvan S-metoachloor de werkzame stof is) wordt geconcludeerd dat metolachloor-ESA en -OA enige mate van onkruidbestrijdende werking hebben, maar niet relevant zijn in vergelijking met de actieve stof zelf. De (eco)toxiciteit van beide metabolieten is op de toelating meegenomen. Bij acute blootstelling liggen de effectwaarden voor beide metabolieten in een bereik van 16 mg/L tot >100 mg/L. Acuut lethale blootstellingsdoseringen (LD_{50}) voor ratten liggen hoger dan 1.000 mg/kg lg/dag (toelatingsdossier Dual Gold 960 EC). Voor de metolachloor metabolieten zijn geen gezondheidskundige richtwaarden afgeleid.

3.2.2 Industriële stoffen

3.2.2.1 *Benzotriazolen*

Benzotriazolen, waaronder benzotriazole (CAS nr. 95-14-7) en 4-methylbenzotriazole (CAS-nr. 29878-31-7) hebben veel verschillende toepassingsmogelijkheden en worden in grote volumes geproduceerd. In het REACH registratiedossier van benzotriazole[4] staat een productievolume van 1000 – 10.000 ton per jaar vermeld voor Europa. Doordat benzotriazolen stabiele complexen kunnen vormen op het oppervlak van metalen, worden ze voornamelijk ingezet als corrosieremmers. Ze zijn te vinden in hydraulische vloeistoffen, koelvloeistoffen, remvloeistoffen en vaatwasmiddel (ARW 2010). Benzotriazolen zijn alom vertegenwoordig in het milieu en zeer mobiel in het watermilieu (Kiss 2012). Door de verscheidene toepassingen kan benzotriazool via verschillende routes in het oppervlaktewater terechtkomen, bijvoorbeeld via industriële en communale rioolwaterzuiveringsinstallaties omdat de stof slechts gedeeltelijk wordt afgebroken in eenvoudige zuiveringsprocessen (ARW 2010). Benzotriazole staat op de lijst potentieel zeer zorgwekkende stoffen (pZZS) van het RIVM. Door het RIVM zijn voor benzotriazole indicatieve milieukwaliteitsnormen vastgesteld. Het verwaarloosbaar risiconiveau (VR) is 0,19 µg/L, de JG-MKN (jaargemiddelde milieukwaliteitsnorm voor langdurige blootstelling) is 160 µg/L en de MAC-MKN (maximaal aanvaardbare concentratie milieukwaliteitsnorm voor kortdurende blootstelling) is 19 µg/L. Voor 4-methylbenzotriazole zijn geen milieukwaliteitsnormen bekend.

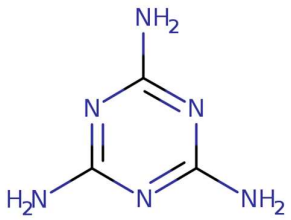


Benzotriazole heeft een hoge oplosbaarheid van 20 g/L (REACH registratiedossier). Uit experimenten blijkt dat benzotriazole slecht microbiologisch afbreekbaar is (ARW 2010, REACH registratiedossier). Benzotriazole heeft een matige toxiciteit voor aquatische organismen. Acute effectwaarden voor vissen, watervlooien en algen liggen hoger dan 8,5 mg/L. Watervlooien zijn bij chronische blootstelling de gevoeligste organismen met een EC_{10} waarde van 0,97 mg/L (REACH registratiedossier).
4-Methylbenzotriazole heeft een geschatte oplosbaarheid van 10 g/L.
Door het RIVM is een indicatieve drinkwaterrichtwaarde van 700 µg/L afgeleid voor benzotriazole op basis van een carcinogeniteitsstudie met ratten. Voor de som van het mengsel van 4- en 5-methyl-1H-benzotriazool (tolyltriazool) is een indicatieve drinkwaterrichtwaarde van 350 µg/L berekend (RIVM 2018).

[4] https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/14234

3.2.2.2 *Melamine*

Melamine (CAS-nr. 108-78-1) is een synthetische stof die wordt gebruikt bij de productie van kunststoffen, harsen, brandwerend schuim en coatings (ECHA registratie dossier[5]). De stof is vanaf de jaren dertig van de vorige eeuw in productie. Melamine-kunststoffen zijn sterk, hard, licht en bestand tegen zuren en basen (RIVM 2008). Daarom wordt melamine bijvoorbeeld gebruikt om plastic borden en bestek en tafelbladen van te maken. Melamine heeft brandvertragende eigenschappen en wordt daarom ook gebruikt als additief in brandvertragers (PubChem). Het gebruikersvolume van melamine in Europa ligt tussen de 100.000 en 1.000.000 ton per jaar (ECHA registratie dossier).



Door het hoge productievolume en het gebruik van melamine in allerlei materialen kan de stof via verschillende afvalstromen in het milieu terechtkomen. In de Maas worden regelmatig concentraties boven de 1 µg/L aangetroffen. Een belangrijke bron in de Maas is de melamine fabriek OCI Nitrogen op het Chemelot industrieterrein in Geleen (RIWA Maas 2018). Ook komen significante hoeveelheden uit België en diffuus via de RWZI's in de Maas terecht.
Melamine staat op de lijst met potentieel zeer zorgwekkende stoffen die door het RIVM is opgesteld. Door het RIVM zijn voor melamine indicatieve milieukwaliteitsnormen vastgesteld. Het VR is 5,25 µg/L, de JG-MKN is 525 µg/L en de MAC-MKN is 6000 µg/L.

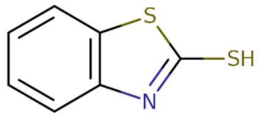
Melamine is een zeer polaire, goed oplosbare verbinding met een wateroplosbaarheid van 3,2 g/L en een log K_{ow} van -1,22. Op basis van de geschatte log K_{oc} waardes tussen de 0 en 1,5 is de verwachting dat de stof niet bindt aan sediment en zwevende deeltjes. De Henry's Law constante van 8,93 x 10^{-8} atm-m^3/mol wijst erop dat de stof niet zal vervluchtigingen vanuit water. De geschatte halfwaardetijd voor vervluchtiging vanuit een model rivier is extreem lang (1,5 x 10^9 dagen). Hydrolyse vindt waarschijnlijk niet plaats omdat melamine geen functionele groepen heeft die onder normale milieucondities hydrolyseren (PubChem).
Uit verschillende studies blijkt dat melamine niet biologisch wordt afgebroken in water. Onder anaërobe omstandigheden kan melamine wel biologisch worden afgebroken (ECHA registratie dossier).
Melamine heeft een lage toxiciteit voor aquatische organismen. In korte termijnstudies liggen de LC_{50}-waarden boven de 500 mg/L voor vissen, algen en watervlooien. In chronische studies is de laagste NOEC van 32 mg/L bepaald in een voortplantingsstudie met watervlooien (RIVM 2016). Uit verschillende studies met zoogdieren, voornamelijk ratten, blijkt dat bij orale blootstelling aan melamine het belangrijkste doelorgaan de urineweg is. Melamine veroorzaakt o.a. de vorming van nierstenen, urinewegstenen en blaasstenen, veranderingen in het epitheel van de blaas en een

[5] http://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15978

vergroting van de blaas. De laagste NOAEL voor de vorming van blaasstenen van 63 mg/kg bw/dag komt uit een studie van 13 weken met ratten (EFSA 2010). De stenen kunnen ontstaan doordat melamine in het lichaam onoplosbare complexen vormt met urinezuur en eiwitten die leiden tot het ontstaan van kristallen (WHO 2009). Het RIVM heeft op basis van deze studie met ratten een indicatieve drinkwaterrichtwaarde van 350 µg/L (2,8 µM) afgeleid voor melamine. Deze waarde geldt alleen als de concentratie cyanuurzuur lager is dan 10 µg/L, anders is de indicatieve drinkwaterrichtwaarde van 0,28 µM.

3.2.2.3 *Mercaptobenzothiazole*

Mercaptobenzothiazole (CAS-nr. 149-30-4) is een industriële verbinding die wordt toegepast bij de productie van rubber en rubberproducten. De stof wordt ook gebruikt als corrosieremmer in oliën, vetten en koelvloeistoffen.

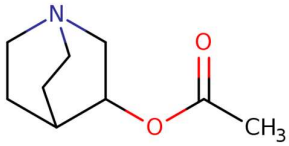


Mercaptobenzothiazole kan in het milieu terechtkomen via industrieel afvalwater of via slijtage van banden (PubChem). In het REACH registratiedossier van mercaptobenzothiazole[6] staat een productievolume van 1.000 – 10.000 ton per jaar vermeld voor Europa. Op de stoffensite van het RIVM valt mercaptobenzothiazole in de categorie bestrijdingsmiddelen, de stof heeft echter geen toelating in Nederland (www.ctgb.nl)
Mercaptobenzothiazole heeft een log K_{ow} van 2,41 en een oplosbaarheid van 0,12 g/L.
Volgens de stofinformatie in het REACH registratiedossier is mercaptobenzothiazole niet eenvoudig biologisch afbreekbaar. De stof wordt wel snel afgebroken door fotolyse. Mercaptobenzothiazole is toxisch voor aquatische organismen. Algen zijn het meest gevoelig bij acute blootstelling met een effectconcentratie (EC_{50}) van 0,5 mg/L. Bij langdurige blootstelling zijn vissen het gevoeligst met een NOEC van 0,041 mg/L (REACH registratiedossier). Het RIVM heeft voor mercaptobenzothiazole een MTR_{eco} afgeleid voor het milieu van 0,82 µg/L. Het MTR voor de humane route is 3,51 µg/L.
De acute lethale dosis voor ratten is 3800 mg/kg. Met mercaptobenzothiazole zijn ook meerdere langdurige studies met zoogdieren uitgevoerd. De effectconcentraties liggen in hetzelfde bereik met LOAEL-waarden tussen de 150 en 375 mg/kg/dag.

3.2.3 Geneesmiddelen

3.2.3.1 *Aceclidine*

Aceclidine (CAS-nr. 827-61-2) is een geneesmiddel dat gebruikt wordt bij een verhoogde druk in de oogbol (glaucoom). Aceclidine is een parasympathicomimeticum, d.w.z. een verbinding die het parasympatisch zenuwstelsel prikkelt. Aceclidine bevordert de afvoer van vocht uit het oog.

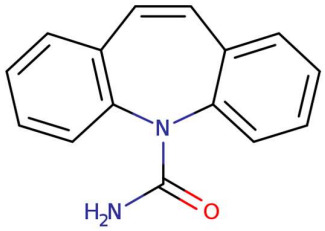


[6] https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/13432/1

Op de databank van het Genees- en hulpmiddelen Informatie Project (GIP) van Zorginstituut Nederland wordt aceclidine niet genoemd bij de middelen voor oogheelkundig gebruik. Er waren wel middelen op de markt (o.a. Glaucocare®, maar door de beschikbaarheid van andere medicatie is de toepassing ervan beperkt (https://oogheelkunde.mumc.nl/medicamenteuze-behandeling). Het is daarom erg opvallend dat deze verbinding naar voren komt in verschillende grondwater- en oppervlaktewater- en effluentmonsters. Hier kan geen verklaring voor gevonden worden. Het lijkt er niet op dat aceclidine gebruikt wordt in diergeneesmiddelen.
Aceclidine is een polaire verbinding met een geschatte log K_{ow} van 1,17 en een hoge geschatte oplosbaarheid van 63 g/L. De werkzame dosis in oogdruppels is 20 mg aceclidine-hydrochloride per mL. De LD_{50} bij acute orale blootstelling van muizen is 165 mg/kg (PubChem). Verdere informatie over de (eco)toxiciteit is niet gevonden.

3.2.3.2 *Carbamazepine*

Carbamazepine (CAS-nr. 298-46-4) wordt veel gebruikt als actieve stof in geneesmiddelen die toegepast worden voor de behandeling van epilepsie (anti-epilepticum) en daarnaast bij aangezichtspijn, bipolaire stoornissen en psychosen. Het aantal dagdoseringen (DDD) in 2018 was 6,4 miljoen. Bij inname door mensen wordt 12% ongemetaboliseerd uitgescheiden (Lienert et al. 2007). Huishoudelijk afvalwater wordt als belangrijkste emissiebron gezien. Hoge vrachten van carbamazepine zijn waargenomen in effluent en influent van RWZI's (RWS 2010). Door het RIVM zijn voor carbamazepine indicatieve milieukwaliteitsnormen vastgesteld. Het VR is 0,005 µg/L, de JG-MKN is 0,5 µg/L en de MAC-MKN is 1600 µg/L.



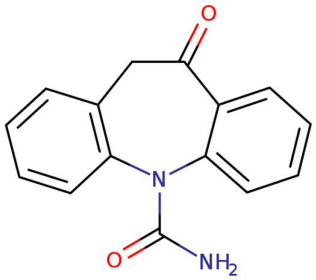
Carbamazepine heeft een log K_{ow} van 2,45 en een oplosbaarheid van 0,11 g/L. De verwachting is dat carbamazepine bindt aan zwevende deeltjes en sediment. De stof zal niet vervluchtigen uit water, maar kan wel afgebroken worden door fotolyse (PubChem).

Carbamazepine is matig acuut toxisch voor aquatische organismen. Acute effectwaarden (EC_{50}) voor vissen, watervlooien en algen liggen bij concentraties tussen de 14 en 35 mg/L. Watervlooien zijn van de geteste organismen het gevoeligst op de lange termijn: effecten op de voortplanting worden gevonden boven concentraties van 25 µg/L (Cleuvers et al. 2003, Ferrari et al. 2003; 2004, Liebig et al. 2005). De werkingswijze van carbamazepine is gebaseerd op de blokkering van natriumkanalen in de axonen van zenuwcellen waardoor de cellen minder snel geprikkeld worden en minder informatie doorsturen naar de hersenen. In een tweejarige studie met ratten werd een dosis-gerelateerd voorkomen van tumoren in levercellen geconstateerd bij doses van 25, 75 en 250 mg. Bij mensen zijn geen aanwijzingen voor het ontstaan van tumoren. Carbamazepine is mogelijk schadelijk voor de ontwikkeling van de foetus. Tijdens behandeling met carbamazepine treden vooral duizeligheid en misselijkheid op als bijwerkingen (INCHEM 1988, update 1999). Op basis van de laagste effectieve

dosis voor mensen van 100 mg/dag is door het RIVM een indicatieve drinkwaterrichtwaarde van 50 µg/L vastgesteld voor carbamazepine (RIVM 2007). De drinkwaterrichtwaarde is de concentratie in drinkwater die bij levenslange inname niet leidt tot onacceptabele gezondheidsrisico's.

3.2.3.3 *Oxcarbazepine*

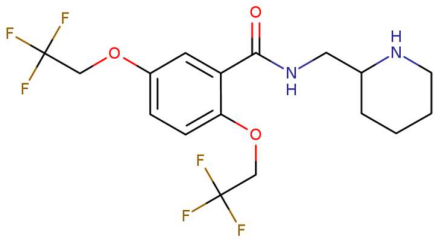
Ook de aan carbamazepine verwante verbinding Oxcarbazepine (CAS-nr. 28721-07-5) wordt toegepast als anti-epilepticum. Het aantal dagdoseringen (DDD) in 2018 was 1,6 miljoen. De begindosis is 8 tot 10 mg/kg/dag. Oxcarbazepine wordt in de lever snel omgezet in de monohydroxy-derivaat en voor slechts 0,3% als de onveranderde stof uitgescheiden. Oxcarbazepine heeft een geschatte log K_{ow} van 1,1 en een geschatte oplosbaarheid van 0,2 g/L.



In het water is het de verwachting dat oxcarbazepine niet bindt aan zwevende deeltjes en sediment. Vervluchtiging en hydrolyse zijn waarschijnlijk geen belangrijke processen in een watersysteem (PubChem). Oxcarbazepine is wel biologisch afbreekbaar (Brezina et al. 2017). De LD_{50} bij acute orale blootstelling van zoogdieren is 1.240 mg/kg (PubChem). In tweejarige studies met muizen en ratten die oraal werden blootgesteld aan doseringen tot respectievelijk 100 en 250 mg/kg lg/dag werd een dosis-gerelateerde toename waargenomen in het voorkomen van leveradenomen bij doses boven de 70 mg/kg/dag (muizen) en levercarcinomen bij doses boven de 25 mg/kg/dag (ratten). Verdere informatie over de (eco)toxiciteit is niet gevonden.

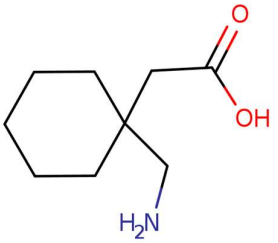
3.2.3.4 *Flecaïnide*

Flecaïnide (CAS-nr. 54143-55-4) wordt voorgeschreven als geneesmiddel bij hartritmestoornissen. De stof vertraagt de hartslag en zorgt dat het hart regelmatiger klopt (www.apotheek.nl). In Nederland was het aantal voorgeschreven dagdoseringen in 2018 8,4 miljoen. Flecaïnide wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden, waarbij 30% onveranderd en verder in de vorm van metabolieten. De laagste therapeutische dosis is 100 mg/dag (www.farmacotherapeutischkompas.nl). De orale LD_{50} waarde voor ratten is 1.346 mg/kg en voor muizen 170 mg/kg (PubChem). Oxcarbazepine heeft een log K_{ow} van 3,78 en een geschatte oplosbaarheid van 1,5 mg/L. Voor flecaïnide is verder geen informatie gevonden met betrekking tot de (exo)toxiciteit.



3.2.3.5 *Gabapentine*

Gabapentine (CAS-nr. 60142-96-3) is een geneesmiddel dat de informatieoverdracht via zenuwen in de hersenen beïnvloedt. Gabapentine wordt toegepast bij de behandeling van epilepsie, tegen zenuwpijn en bij het complex regionaal pijnsyndroom, voortdurende hik, spierkrampen, rusteloze benen en om opvliegers tegen te gaan na de behandeling van borstkanker (www.apotheek.nl). In Nederland wordt gabapentine steeds vaker voorgeschreven. Het aantal dagdoseringen (DDD) is toegenomen van 3,8 miljoen in 2013 tot 4,5 miljoen in 2017. Gabapentine wordt na inname als geneesmiddel onveranderd uitgescheiden door de mens. Via die route kan de stof via rioolwaterzuiveringsinstallaties in het oppervlaktewater terechtkomen. Voor gabapentine zijn geen milieukwaliteitsnormen bekend.



Gabapentine is zeer polair met een log K_{ow} van -1,1 en de stof is goed oplosbaar in water met een geschatte oplosbaarheid van 4,5 g/L. Op basis van de K_{oc} waarde van 53 is het niet de verwachting dat de stof zich bindt aan sediment en zwevende deeltjes (PubChem). Het is niet de verwachting dat gabapentine vervluchtigt vanuit het water. Ook zal de stof niet hydrolyseren in het milieu. Op basis van de geschatte bioconcentratiefactor van 3 is de verwachting dat de stof niet zal ophopen in aquatische organismen (PubChem).

In de Closed Bottle Test (CBT, OECD 301D) waarmee aerobe biodegradatie onderzocht wordt, wordt gabapentine gedefinieerd als slecht biologisch afbreekbaar. In een onderzoek in een water-sediment systeem wordt gabapentine juist wel snel biologisch afgebroken met een DT_{50}[7] van 2 tot 7 dagen (Henning et al. 2018). Onder anaerobe omstandigheden vindt geen afbraak plaats (Henning et al. 2018). Het belangrijkste transformatieproduct dat gevormd wordt is gabapentine-lactam (vorming tot 18% van de beginconcentratie van gabapentine) (Henning et al. 2018).

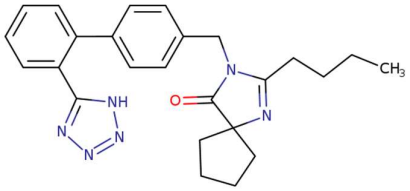
Gabapentine heeft een lage toxiciteit voor aquatische organismen, bij acute studies werden bij de hoogst geteste concentratie van 100 mg/L geen effecten aangetoond bij vissen, watervlooien en algen (FDA 2009).

Bij mensen verhoogt gabapentine het risico op veranderingen in stemming, depressie, zelfmoordgedachten of -gedrag bij patiënten die de stof als geneesmiddel gebruiken. Gabapentine kan ook een allergische reactie (anafylaxie) en vochtophoping van weefsel buiten de bloedvaten (angio-oedeem) veroorzaken. Tekenen en symptomen zijn onder meer ademhalingsmoeilijkheden, zwelling van de lippen, keel en tong en een lage bloeddruk (PubChem). De laagste gebruiksdosering is gelijk aan 300 mg/dag voor volwassenen. Voor jonge kinderen komt de aanbevolen dosering overeen met ongeveer 200 mg/dag (op basis van een lichaamsgewicht van ca. 20 kg op 6-jarige leeftijd). Door het RIVM is een indicatieve drinkwaterrichtwaarde afgeleid van 100 µg/L (RIVM 2018).

[7] De halfwaardetijd DT_{50} wordt gebruikt als maat voor de persistentie en stabiliteit van een stof in het milieu. De DT_{50} wordt gedefinieerd als de tijd die nodig is om de hoeveelheid stof tot de helft te reduceren door degradatie (afbraak).

3.2.3.6 *Irbesartan*

Irbesartan (CAS-nr. 138402-11-6) is een angiotensine-II-blokker die de bloeddruk verlaagt en nierbeschadiging voorkomt. Het wordt voorgeschreven bij hoge bloed en nierziekten (www.apotheek.nl). In Nederland lag het aantal voorgeschreven dagdoseringen in 2018 boven de 58 miljoen. De dosering van irbesartan ligt tussen de 150 en 300 mg/dag. De stof wordt 20% met de urine uitgescheiden (<2% onveranderd), de rest gaat met de feces (www.farmacotherapeutischkompas.nl).



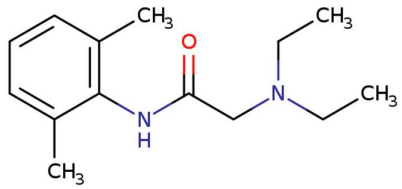
Irbesartan heeft een geschatte log K_{ow} van 4,5 en de stof is slecht oplosbaar in water met een geschatte oplosbaarheid van 0,06 mg/L. Als irbesartan in het water terechtkomt is de verwachting dat de stof zich zal binden aan zwevende deeltjes en sediment. De verwachting is dat de stof zich op kan hopen in aquatische organismen (PubChem).

Ecotoxicologische data zijn niet gevonden voor irbesartan als individuele stof. Wel is een mengsel van 5 sartanen getest (met een somconcentratie van 130 µg/L, waaronder 18 µg/L irbesartan) in een voortplantingsstudie met watervlooien. Bij deze concentratie werden geen effecten gevonden (Bayer et al. 2014). In langdurige studies met ratten zijn geen aanwijzingen gevonden dat irbesartan kankerverwekkend is bij blootstellingsdoses tot 500 mg/kg/dag. Wel werd bij deze doseringen een verlaging van rode bloedcelparameters waargenomen bij ratten. Bij hogere doseringen veroorzaakt irbesartan veranderingen in de nieren.

Khan en Nicell hebben voor irbesartan een aanvaardbare dagelijkse innamedosis (ADI) afgeleid van 0,043 µg/kg/dag, waaruit een indicatieve drinkwaterrichtwaarde van 0,15 µg/L berekend kan worden.

3.2.3.7 *Lidocaïne*

Lidocaïne (CAS-nr. 137-58-6) is een pijnstiller die huid gevoelloos maakt. De stof wordt gebruikt bij pijn en jeuk zoals jeuk bij wondjes en insectenbeten, pijn en branderigheid bij aambeien en anusscheurtjes en bij zenuwpijn (www.apotheek.nl). In Nederland lag het aantal voorgeschreven dagdoseringen in 2018 bij bijna 1 miljoen. Lidocaïne wordt voor 70–80% in de urine uitgescheiden voornamelijk als conjugaat van 4-hydroxy-2,6-xylidine; 5-10% wordt onveranderd uitgescheiden (www.farmacotherapeutischkompas.nl).

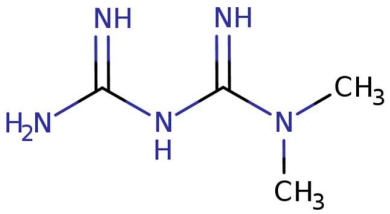


Lidocaïne heeft een log K_{ow} van 2,4 en de stof is goed oplosbaar in water met een oplosbaarheid van 4,1 g/L. De verwachting is dat lidocaïne in water bindt aan zwevende deeltjes in sediment. De stof zal niet vervluchtigen. In rivierwater is een halfwaardetijd van 1,3 dag gerapporteerd voor lidocaïne op basis van fotodegradatie en/of biologische afbraak (PubChem).

De effectwaarden (EC_{50}) uit acute toxiciteitstesten met aquatische organismen liggen tussen de 104 mg/L (watervlooien) en 780 mg/L (algen) (AstraZeneca 1992). Acute effectwaarden (LD_{50}) voor zoogdieren liggen bij orale blootstelling tussen de 220 (muis) en 317 (rat) mg/kg. Houtman et al. (2014) hebben voor lidocaïne op basis van de laagste therapeutische dosis een indicatieve drinkwaterrichtwaarde afgeleid van 1,5 µg/L.

3.2.3.8 *Metformin*

Metformin (CAS-nr. 657-24-9) is een oraal antidiabeticum dat wordt voorgeschreven bij diabetes mellitus (suikerziekte) en bij verminderde vruchtbaarheid (polycysteus-ovariumsyndroom). Metformine behoort tot de biguaniden en is een stof die het glucosegehalte in het bloed verlaagt en de eetlust vermindert (www.apotheek.nl). In 2018 stond metformine in Nederland op de 11e plaats van de meest voorgeschreven geneesmiddelen. Het aantal dagdoseringen in Nederland in 2018 was 156 miljoen voor het medicijn Glucient®. Metformine wordt niet omgezet in het lichaam en wordt onveranderd uitgescheiden via urine en feces (Scheurer en Sacher 2012). De halfwaardetijd in plasma bij een normale nierfunctie is 1,5 tot 2 uur (Gartiser et al. 2011). In rioolwaterzuiveringsinstallaties (RWZI's) in Nederland, Duitsland en België is in het influent metformine gevonden in concentraties tussen de 20 en 130 µg/L (Scheurer et al. 2012; Trautwein en Kümmerer 2011). Een groot deel van metformine (>90%) wordt in de RWZI's omgezet. Trautwein en Kümmerer (2011) hebben guanylureum geïdentificeerd als het enige stabiele afbraakproduct van metformine.



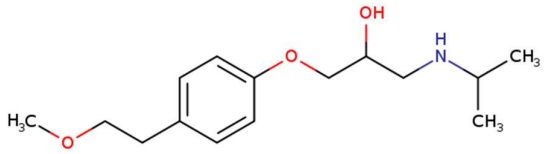
Door het RIVM zijn voor metformine indicatieve milieukwaliteitsnormen vastgesteld. Het VR is 7,8 µg/L, de JG-MKN en MAC-MKN zijn beide 780 µg/L.

Metformine is zeer polair met een geschatte log K_{ow} van -2,64. Op basis van de geschatte log K_{oc} van 1,42 is de verwachting dat metformine zich niet zal hechten aan sediment en zwevende deeltjes. Vervluchtiging vanuit de waterfase is niet waarschijnlijk gezien de lage geschatte Henry's Law constante. Ook hydrolyse speelt waarschijnlijk geen belangrijke rol in de verwijdering van metformine. Een geschatte bioconcentratiefactor van 3,2 geeft aan dat de stof waarschijnlijk niet ophoopt in aquatische organismen. Uit experimentele studies blijkt dat metformine door biologische afbraak wordt omgezet in de metaboliet guanylureum (Scheurer et al. 2009; Trautwein en Kümmerer 2011). Metformine heeft een lage acute toxiciteit met acute effectwaarden (EC_{50}) van >982 mg/L en 130 mg/L voor respectievelijk vissen en watervlooien (in Scheurer et al. 2012). In dierstudies zijn bij doseringen tot 600 mg/kg/dag (ongeveer twee keer zo hoog als de maximale dagelijkse dosering voor mensen) geen effecten op de nakomelingen waargenomen (in Gartiser et al. 2011).

Door het RIVM is voor metformine een indicatieve drinkwaterrichtwaarde afgeleid van 196 µg/L. Deze waarde is afgeleid van de laagste therapeutische dosis van 390 mg/persoon/dag en een onzekerheidsfactor van 100 (RIVM 2014).

3.2.3.9 *Metoprolol*

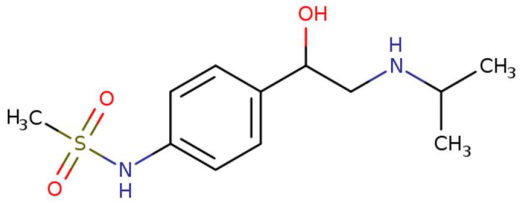
Metoprolol (CAS-nr. 37350-58-6) is een selectieve $ß_1$-blokker die gebruikt wordt voor de behandeling van verschillende hart- en vaatziekten, vooral een te hoge bloeddruk. Metoprolol concurreert met adrenerge neurotransmitters zoals cathecholamines voor de binding aan $ß_1$-adrenerge receptoren in het hart. De blokkade van $ß_1$-receptoren resulteert in een dalende hartslag, hartvolume en bloeddruk. Het aantal dagdoseringen in Nederland in 2018 was 168 miljoen voor het medicijn Selokeen®. Metoprolol staat op plek 10 van de meest gebruikte geneesmiddelen (www.gipdatabank.nl). Na inname door mensen wordt metoprolol snel gemetaboliseerd in de lever en uitgescheiden via de urine (http://www.drugbank.ca). De maximale voorgeschreven dagelijkse dosis voor inname van metoprolol als medicijn is 400 mg/dag. De laagste concentratie waarbij effecten van de stof zijn waargenomen is 100 mg/dag (RIVM 2007). Door het RIVM zijn voor metoprolol indicatieve milieukwaliteitsnormen vastgesteld. Het VR is 0,62 µg/L, de JG-MKN is 62 µg/L en de MAC-MKN is 760 µg/L.



Op basis van de geschatte log K_{oc} van 1,5 is de verwachting dat metoprolol zich niet zal hechten aan sediment en zwevende deeltjes. Vervluchtiging speelt waarschijnlijk geen belangrijke rol bij de verwijdering van metoprolol uit water. Een geschatte bioconcentratiefactor van 1,3 L/kg geeft aan dat de stof waarschijnlijk niet ophoopt in aquatische organismen. Hydrolyse speelt geen belangrijke rol als verwijderingsproces voor metoprolol (PubChem). Op basis van het BIOWIN model wordt ingeschat dat metoprolol niet makkelijk biologisch afbreekbaar is.
Metoprolol is matig acuut toxisch voor aquatische organismen met acute effectwaarden (EC_{50}) voor watervlooien, vissen en algen tussen 8 en >100 mg/L. Voor metoprolol is een jaarlijks gemiddelde milieukwaliteitsnorm van 64 µg/L voorgesteld op basis van een voortplantingsstudie met watervlooien waarbij geen effecten gevonden werden bij een concentratie van 3,2 mg/L (Kase et al. 2011). Bij lagere concentraties (vanaf 5 µg/L) worden al effecten gevonden op de structuur van de kieuwen en lever van vissen (Triebskorn et al. 2007). Dodelijke acute doses (LD_{50}) voor zoogdieren liggen rond de 1.100-2.500 mg/kg voor muizen en 3.000-4.700 mg/kg voor ratten bij orale blootstelling (PubChem). Door het RIVM is een indicatieve drinkwaterrichtwaarde afgeleid van 9,8 µg/L (RIVM 2018).

3.2.3.10 *Sotalol*

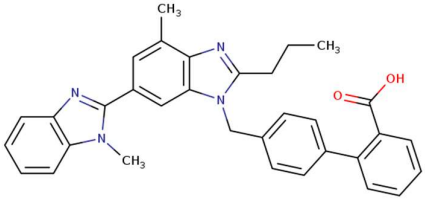
Sotalol (CAS-nr. 3930-20-9) vertraagt de hartslag en zorgt dat het hart regelmatiger klopt. Het wordt voorgeschreven bij hartritmestoornissen, zoals boezemfibrilleren. Ook om ritmestoornissen te voorkomen (www.apotheek.nl). In Nederland lag het aantal voorgeschreven dagdoseringen in 2018 boven de 21 miljoen. De dosering ligt tussen de



80 en 640 mg/dag. Sotalol wordt voor 80–90% onveranderd uitgescheiden via de nieren, de rest gaat via de lever (www.farmacotherapeutischkompas.nl).
Sotalol is polair met een log K_{ow} van 0,24 en de stof is goed oplosbaar in water met een geschatte oplosbaarheid van 5,5 g/L. Sotalol is niet erg toxisch voor aquatische organismen met EC_{50}-waarden boven de 300 mg/L (RIVM 2012). Voor vissen zijn geen data bekend. Het RIVM heeft op basis van de laagste therapeutische dosis een indicatieve drinkwaterrichtwaarde van 80 µg/L afgeleid (RIVM 2018).

3.2.3.11 *Telmisartan*

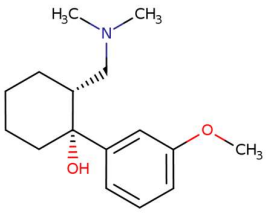
Telmisartan (CAS-nr. 144701-48-4) is net als irbesartan een angiotensine-II-blokker die de bloeddruk verlaagt. Het wordt gebruikt bij hoge bloeddruk (www.apotheek.nl). In Nederland lag het aantal voorgeschreven dagdoseringen in 2018 boven de 24 miljoen. De aanbevolen doseringen liggen tussen de 20 en 80 mg/dag. Telmisartan wordt voornamelijk onveranderd uitgescheiden met de feces. De laagste therapeutische dosis is 20 mg/dag (www.farmacotherapeutischkompas.nl). Telmisartan heeft een hoge geschatte log K_{ow} van 8,42 en een slechte geschatte oplosbaarheid van $2{,}9 \times 10^{-6}$ mg/L. Sorptie zou een belangrijk proces kunnen zijn (Bayer et al. 2014). Telmisartan is niet makkelijk biologisch afbreekbaar[8].



Voor telmisartan zijn zowel acute als chronische toxiciteitsgegevens beschikbaar voor aquatische organismen. Het meest gevoelig waren algen met een NOEC van 0,25 mg/L voor effecten op de biomassa (www.fass.se). Uit langdurige studies met ratten en muizen komen geen aanwijzingen dat telmisartan kankerverwekkend is bij doseringen tot 1000 mg/kg/dag. Doseringen tot 45 en 50 mg/kg/dag resulteerden in voortplantingsstudies met konijnen en ratten niet in effecten op de ontwikkeling van de foetussen. Wel gaven effecten zichtbaar bij het moederdier bij lagere concentraties vanaf 15 mg/kg/dag (vermindering in gewicht en voedselinname) bijwerkingen in de pasgeboren dieren zoals verminderde levensvatbaarheid en een lager geboortegewicht (PubChem).

3.2.3.12 *Tramadol*

Tramadol (CAS-nr. 27203-92-5) is een pijnstiller die wordt voorgeschreven bij plotselinge of langdurige hevige pijn, zoals na verwonding, operatie of door kanker. Ook bij zenuwpijn en bij gewrichtspijn door artrose. In Nederland lag het aantal voorgeschreven dagdoseringen in 2018 boven de 19 miljoen. De dosering van tramadol is 50-100 mg iedere 4 tot 6 uur met een maximum van 400 mg/dag. Tramadol wordt vrijwel volledig in de vorm van metabolieten uitgescheiden via de urine (www.farmacotherapeutischkompas.nl).

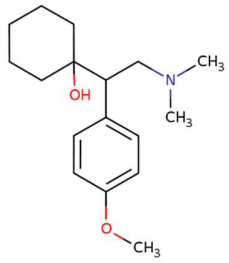


[8] https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=19981216000016

Tramadol heeft een log K_{ow} van 2,63 en een geschatte oplosbaarheid van 1,1 g/L. De verwachting is dat tramadol hecht aan zwevende deeltjes in water en sediment. De stof vervluchtigt waarschijnlijk niet. De halfwaardetijd voor fotodegradatie is 3,7 dagen in water met natuurlijk zonlicht (PubChem). Tramadol is niet makkelijk biologisch afbreekbaar (Bergheim et al. 2012).
Tramadol was bij een geteste concentratie van 4 g/L niet toxisch voor de bacterie *Pseudomonas putida*. De metabolieten van tramadol (na fotolyse) vertoonden wel een lichte toxiciteit. Een met het model ECOSAR geschatte PNEC voor algen (het meest gevoelige organisme in vergelijking met watervlooien en vissen) is 2,6 µg/L (Bergheim et al. 2012). Acute dodelijke effectconcentraties (LD_{50}) bij orale inname liggen bij 270 mg/kg voor muizen en 228 mg/kg voor ratten. Op basis van de door Khan en Nicell afgeleide ADI van 1,4 µg/kg/dag, kan voor venlafaxine een indicatieve drinkwaterrichtwaarde van 4,9 µg/L berekend worden.

3.2.3.13 *Venlafaxine*

Venlafaxine (CAS-nr. 93413-69-5) verbetert de stemming en vermindert angsten en angstverschijnselen (zoals piekeren, slaapproblemen, prikkelbaarheid en trillen). De stof wordt

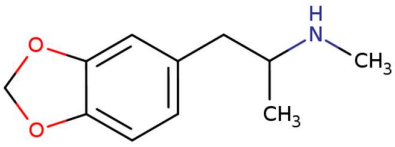


voorgeschreven bij depressie, angststoornissen (zoals paniekstoornis, sociale fobie en posttraumatische stressstoornis), zenuwpijn en opvliegers tijdens de overgang. Venlafaxine remt de heropname van serotonine en noradrenaline. Venlafaxine remt ook zwak de heropname van dopamine (www.apotheek.nl). In Nederland lag het aantal voorgeschreven dagdoseringen in 2018 boven de 1 miljoen. Aanbevolen doseringen liggen tussen de 75 en 375 mg/dag. Venlafaxine wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden, waarbij 95% is omgezet in metabolieten (www.farmacotherapeutischkompas.nl).
Venlafaxine heeft een log K_{ow} van 3,2 en een geschatte oplosbaarheid van 0,3 g/L. Op basis van de fysische eigenschappen is de verwachting dat venlafaxine in de waterfase adsorbeert aan zwevende deeltjes en sediment. De stof zal niet vervluchtigen. Er is geen informatie beschikbaar over de biologische afbraak (PubChem).
Venlafaxine is matig toxisch voor watervlooien met een EC_{50} waarde van 141 mg/L (Minguez et al. 2014). Op basis van de door Khan en Nicell afgeleide ADI van 0,27 µg/kg/dag, kan voor venlafaxine een indicatieve drinkwaterrichtwaarde van 0,95 µg/L berekend worden.

3.2.4 Drugs

3.2.4.1 *MDMA*

MDMA (CAS-nr. 42542-10-9) oftewel 3,4-methyleendioxymethamfetamine is de officiële benaming van de drugs ecstasy (XTC). MDMA heeft een stimulerende en een entactogene werking. Door de entactogene werking van ecstasy voelen mensen zich verbonden met elkaar en leggen ze gemakkelijk contact. Na cannabis is ecstasy de meest gebruikte drug in Nederland. Ecstasygebruik is in verband gebracht met een (langdurige) verstoring van hersenfuncties, met name het geheugen, het concentratievermogen en de stemming bij zowel gebruikers als ex-gebruikers van ecstasy. Ook kan er sprake zijn van aanhoudende visuele waarnemingsstoornissen (Trimbos 2017). MDMA staat sinds 1988 op Lijst 1 (harddrugs) van de Nederlandse Opiumwet wat betekent dat bezit, verkoop en productie verboden en strafbaar zijn. MDMA is in alle effluentmonsters van deze studie aangetroffen en in opvallend hoge concentraties in het oppervlaktewater van Boven Dommel in oktober.



KWR heeft recent een modelleringsstudie uitgevoerd om de verspreiding van MDMA als gevolg van illegale lozingen van afval van de MDMA drugsproductie en de effecten op de waterkwaliteit bij drinkwaterinnamepunten in te schatten (Pronk 2019). De verwachting is dat drugsproductieafval vaker via het riool of direct in het oppervlaktewater geloosd zal gaan worden door de strengere controle op drugsdumpingen op land. MDMA wordt slecht verwijderd door RWZI's en uit het model blijkt dat lozingen kortdurend kunnen resulteren in hoge concentraties van enkele tientallen µg/L MDMA in het oppervlaktewater bij de innamepunten van drinkwaterbedrijven (Pronk 2019).

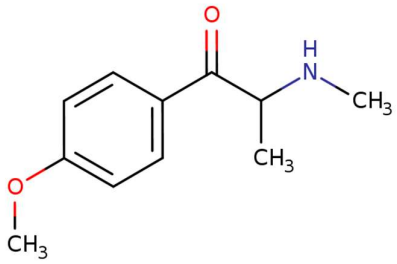
MDMA heeft een log K_{ow} van 2,15 en een geschatte oplosbaarheid van 7 g/L. De verwachting is dat MDMA in de waterfase bindt aan zwevende deeltjes en sediment. De stof zal niet vervluchtigen, maar vermoedelijk wel afbreken door hydrolyse.

MDMA resulteert bij blootstellingsconcentraties van 40 mg/L en hoger in gedragsveranderingen bij zebravissen. Verder zijn geen experimentele ecotoxiciteitsgegevens gevonden. Op basis van een geschatte chronische NOEC van 0,16 mg/L is door het RIVM een PNEC van 1,6 µg/L berekend (RIVM 2015).

Bij recreatief gebruik als psychoactieve stof wordt meestal MDMA ingenomen in orale doses van 100-150 mg (1,7 tot 2,5 mg/kg lichaamsgewicht). Omdat geschikte toxicologische gegevens ontbreken is door het RIVM een voorlopige ADI afgeleid van 0,017 mg/kg op basis van het laagste farmacologische orale dosisniveau en een veiligheidsfactor. De indicatieve drinkwaterrichtwaarde is 50 µg/L (RIVM 2010).

3.2.4.2 *Methedrone*

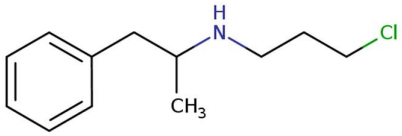
Methedrone (CAS-nr. 530-54-1) is ook een recreatieve drugs die verwant is aan para-methoxymethamfetamine (PMMA) en mephedrone. Methedrone wordt (nog) niet genoemd als verboden drugs in de Nederlandse Opiumwet. PMMA en mephedrone wel. Net als MDMA heeft methedrone een stimulerende werking. Bij gebruik als drugs wordt meestal methedrone ingenomen in doses van 50-500 mg. De lethale dosis is 8 µg/g bloed (Wikström et al. 2010). Methedrone heeft een geschatte log K_{ow} van 1,93 en een hoge geschatte oplosbaarheid van 10 g/L. Verder is weinig bekend over methedrone met betrekking tot het gedrag van het milieu, toxiciteit voor aquatische organismen en zoogdieren.



Methedrone is niet aangetroffen in het effluent van de RWZI's. Wel is de stof met een opvallend piekoppervlakte aangetroffen in het oppervlaktewater van de Boven Dommel in oktober in hetzelfde monster waarin ook MDMA met een hoog piekoppervlakte is aangetroffen. Ook zijn MDEA, MDDMA, MDAT en MBDB aangetroffen in dat monster. In dezelfde periode is methedrone ook aangetroffen in lagere piekoppervlaktes in de Beneden Dommel en Geleenbeek in oktober.

3.2.4.3 *Mefenorex*

Mefenorex (CAS-nr. 17243-57-1) is een stimulerende drug die gebruikt werd als onderdrukker van honger (PubChem). Amfetamine (speed) is een metaboliet van mefenorex. Mefenorex staat op Lijst 2 van de Nederlandse Opiumwet wat betekent dat bezit, verkoop en productie verboden en strafbaar zijn. Mefenorex heeft een geschatte log K_{ow} van 3,46 en een geschatte oplosbaarheid van 0,4 g/L. Informatie met betrekking tot het gedrag in het milieu en de (eco)toxiciteit is niet gevonden.



Mefenorex is zowel in enkele grondwatermonsters als in oppervlaktewater- en effluentmonsters aangetroffen. De hoogste piekoppervlakte is gemeten in het grondwater Sittard stad.

3.3 Resultaten van de Non-Target Screening

3.3.1 Belangrijkste resultaten

De non-target screening biedt niet de mogelijk om zeer concrete resultaten te rapporten. Het zijn voornamelijk opvallende zaken en afwijkende monsters die uit de interpretatie van non-target screening komen. Hieronder zijn de meest opvallende zaken opgesomd.

1. In Tabel 6 zijn per watertype op basis van de hoeveelheid en concentratie kleine moleculen de minst- en meest vervuilde monsters gegeven. Achterliggend hiervoor is Figuur 20.
2. Meerdere grondwatermonsters bevatten veel organische materie en/of polymeren, met name grondwaterlocatie Rips (20). Andere grondwaterlocaties met (bio)polymeren zijn: Olland (12), Odiliapeel (17), Budel (16), Gilze (02), Baarle-Nassau (01), Son (13) en Horst-Stad (23).
3. Enkele grondwatermonsters vallen op door de aanwezigheid van relatief veel kleine moleculen en/of een hoge concentratie stoffen. Hieronder vallen Heythuysen-Landbouw (26), Goirle (04), Heeswijk-Dinther (11), Landhorst (18), Gemert (19) en Ravenstein (14). Een aantal van deze monsters vielen eerder al op in de Target screening: Ravenstein en Landhorst met relatief veel stoffen, en Heythuysen-Landbouw met relatief hoge concentraties.
4. Oppervlaktewatermonsters genomen in augustus bevatten meer chemische stoffen dan in oktober, maar de concentratie is niet per se hoger. De monsters uit augustus clusteren veelal samen in de figuren, en die genomen in oktober clusteren ook samen.
5. Een aantal oppervlaktewatermonsters heeft verhoogde polymeerconcentraties, namelijk: Geleenbeek aug. (K1), Aa aug. (H1), Aa okt. (H2), en Maas Keizersveer aug. (E1).
6. Landbouw- en stadsmonsters zijn opvallend schoon in het onderzochte stoffengebied, m.u.v. Heythuysen (26). Het is mogelijk dat tegenwoordig meer polaire bestrijdingsmiddelen worden gebruikt. Deze zijn echter slecht zichtbaar in LC-QTOF screening zoals hier toegepast.

Tabel 6. *Overzicht op basis van aantal features van de meeste schone en meest vervuilde monsters in de screening, opgedeeld in oppervlaktewater en grondwater. Grondwateren met veel organisch materiaal zijn niet opgenomen in de tabel.*

	Grondwater	**Oppervlaktewater (excl. RWZI)**
Lage vervuilingsscore	Biest (05) Weert-Stad (25) Sittard-Landbouw (27)	Maas Eijsden aug. (M1) Maas Eijsden okt. (M2) Geul okt. (L2)
Hoge vervuilingsscore	Heythuysen-Landbouw (26) Goirle (04) Heeswijk-Dinther (11)	Geleenbeek aug. (K1) Beneden Dommel okt. (G2) Hertogswetering aug. (F1)

3.3.2 Het bereik van een Non-Target Screening

Via een non-target screening (NTS) kan men zonder aannames en met een veel bredere blik kijken naar de hoeveelheid organische verbindingen in een watermonster. Met NTS worden alle detecteerbare stofsignalen in een monster gemeten inclusief de stoffen in de targeted screening[9]. Dit is in tegenstelling tot target screening waarbij de aan- of afwezigheid van bekende stoffen wordt bepaald. Een gevolg van de breedte van NTS is dat de resultaten complex zijn en weinig diepgaande informatie bieden. Zo kunnen er geen concentraties worden afgeleid uit de data en is het vaststellen van de chemische identiteit vaak onmogelijk. Met NTS-analyse kijkt men dus voornamelijk naar het profiel van de chemische stoffen zonder diep in te gaan op elke gemeten stof.

De stofsignalen die volgen uit een NTS-analyse worden 'features' genoemd. Hierin is het onderscheid tussen een 'feature' en een 'chemische stof' erg belangrijk. Met NTS is het namelijk niet vast te stellen of één gemeten stofsignaal (lees: feature) overeenkomt met één stof. Het kan namelijk zijn dat meerdere features samen één stof vormen. Zo kan bijvoorbeeld een stof uiteenvallen in meerdere stukken: elk stukje geeft vervolgens een signaal zodat de stof zelf in meerdere features terugkomt. Daarnaast kan het ook zijn dat een feature onderdeel is van ruis en achtergrond. Waar we in dit rapport spreken over een 'feature' vermoeden wij dat dit één stof of onderdeel van een stof is, maar we kunnen dat niet met zekerheid vaststellen.

Een feature heeft drie belangrijke eigenschappen: een massa, een retentietijd en een piekintensiteit. In brede zin zijn deze als volgt te vertalen: de retentietijd is een maat voor de polariteit, de massa is een maat voor de stofgrootte en de intensiteit is een maat voor de concentratie.

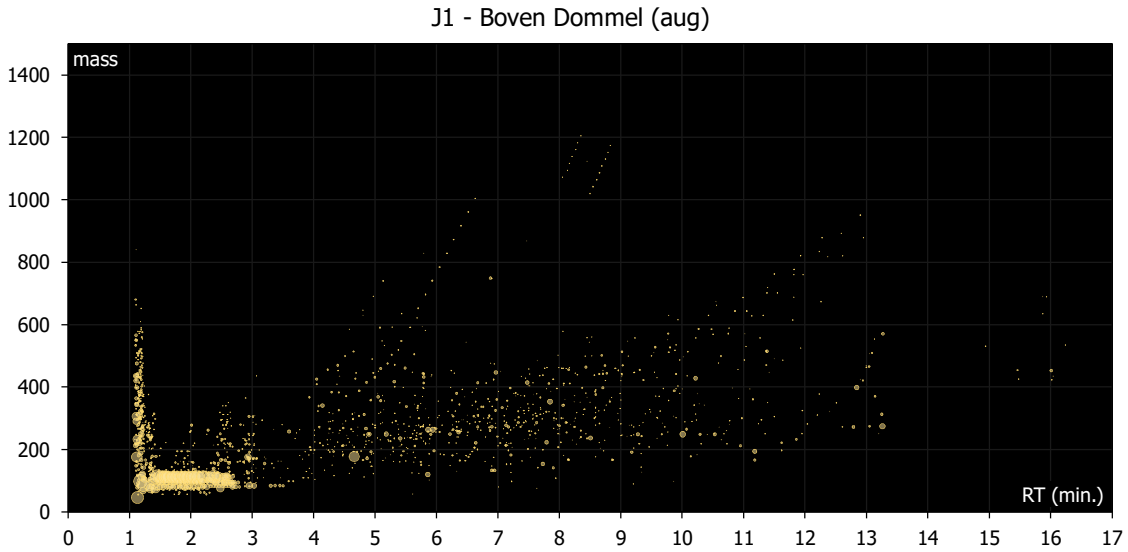
3.3.3 Evaluatie van Non-Target Screening gegevens

Het verwerken van alle gemeten features tot een begrijpelijk formaat wordt gedaan in een zogenoemd Retentietijd-Massaplot (RTM-plot). Een RTM geeft een beeld van alle features. Figuur 16 is een voorbeeld van typisch RTM-plot van een NTS analyse op oppervlaktewaterpunt Boven Dommel in augustus (code: J1). In Figuur 16 staat de retentietijd op de x-as, de massa op de y-as en wordt de intensiteit uitgedrukt als de radius van het datapunt. Zodoende zijn grotere cirkels in brede zin een maat voor een hogere concentratie.

In brede context kan naar een RTM-plot gekeken worden om te evalueren hoe 'druk' een plot is. Het lezen van een RTM-plot is daardoor het makkelijkst door deze te beschouwen als een hittemap. Hoe meer features er in een plot staan, hoe meer mogelijke chemische verbindingen aanwezig waren in het monster. Het specifiek beoordelen van enkele features is vaak niet waardevol, zo zouden zeer

[9] De targeted - en non-target screening zijn technisch verschillend. Alhoewel stoffen dus in beide technieken gemeten en gedetecteerd kunnen worden, is het echter niet altijd mogelijk om de stof op beide technieken te identificeren.

specifieke contaminaties, zoals Metolachlor ESA getoond in Figuur 7, niet altijd opgemerkt kunnen worden doordat deze weg kunnen vallen achter andere features. Daarnaast geldt dat grotere verschillen in de radiussen van bolletje zich vertalen tot grotere concentratieverschillen. De grootste bolletjes zijn algemeen genomen de hoogste concentraties, maar ook kleine bolletjes kunnen relevante stoffen zijn.



Figuur 16. *Retentijd-massaplot (RTM) van monster Boven Dommel ter augustus (J1). Elke stip stelt een mogelijke stof en een relatie met een stof voor. De grootte van de stip geeft aan hoe hoog het signaal was ten opzichte van alle andere signalen.*

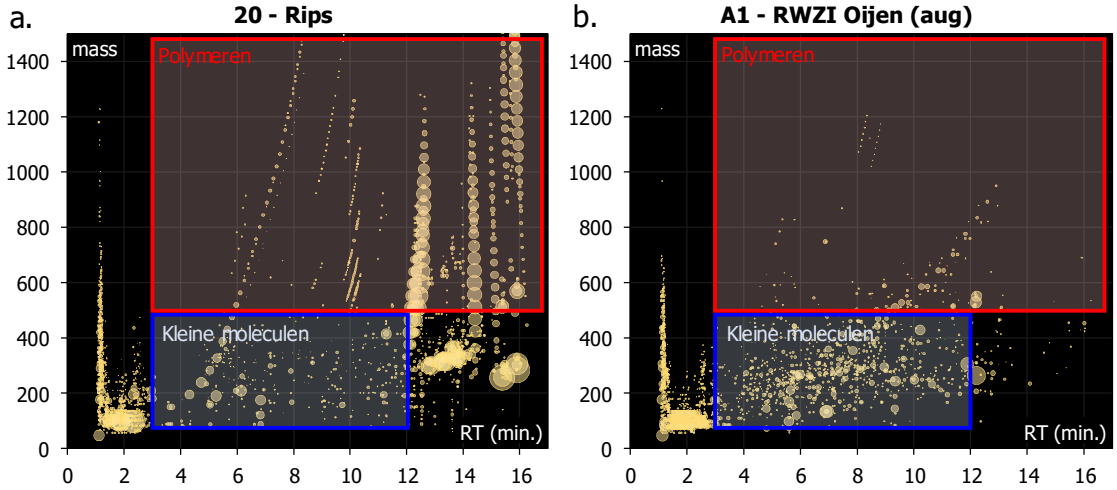
Het lezen en begrijpen van een RTM-plot is ingewikkeld, maar er zijn enkele patronen en regels die helpen om een plot beter te doorgronden. Individuele stoffen en stofgroepen bevinden zich namelijk relatief vaak in een afgebakend raam van retentietijd en massa. Het RTM-plot is zodoende ongeveer op te delen in vier delen: polaire moleculen, polaire polymeren, kleine moleculen, en (bio)polymeren. In Tabel 7 zijn deze groepen met indicatief raamwerk gegeven. Zoals reeds besproken is de hier-toegepaste methode ongeschikt voor de analyse van polaire verbindingen. Er wordt hierom bij de rapportage verder geen aandacht besteed aan polaire moleculen en polaire polymeren.

Tabel 7. *Indeling van features op basis van gemeten eigenschappen. Gegeven indelingen zijn ruwe afbakeningen waardoor een aantal features onder in een indeling valt die niet klopt.*

	Polaire moleculen	**Polaire polymeren**	**Kleine moleculen**	**(bio)Polymeren**
Retentie	1 – 5 min	1 – 4 min	3 – 12 min	3 – 18 min
Massa	50 – 250 Da	>400 Da	75 – 500 Da	>500 Da
Patroon	Enkel, kleine groep	Curve/streep	Enkel, kleine groep	Curve/streep
Voorbeeld	glyfosaat, pyrazool	suikers, NOM*	BAM, carbamazepine	PEG, eiwitten, NOM*

* NOM: Natuurlijk Organisch Materiaal

Een RTM kan veel informatie geven over de waterkwaliteit en oorsprong van een watermonster. In Figuur 17 zijn ter illustratie RTM-plots van twee monsters weergeven. Het totale aantal features in de monsters is opvallend: het grondwater Rips (Figuur 17a) bevat veel meer signalen dan het RWZI-water Oijen (Figuur 17b). Om duidelijk te maken hoe belangrijk featureindeling is bij het lezen van de RTM is hiervoor Tabel 7 over Figuur 17 geprojecteerd. Hierdoor wordt zichtbaar dat er veel polymeren aanwezig zijn in Figuur 17a: opeenvolgende massa's met vaste afstand rond dezelfde retentietijd (streeppatroon) of toenemende retentietijd (curvepatroon). In het effluentmonster (Figuur 17b) zijn daarentegen juist veel meer kleine moleculen zichtbaar. In Figuur 17 valt tevens op dat de opgegeven grenzen in Tabel 7 geen harde getallen zijn. Er zijn namelijk duidelijk polymeren en kleine moleculen die zich buiten hun raamwerk bevinden, maar vaak is dit een relatieve minderheid.



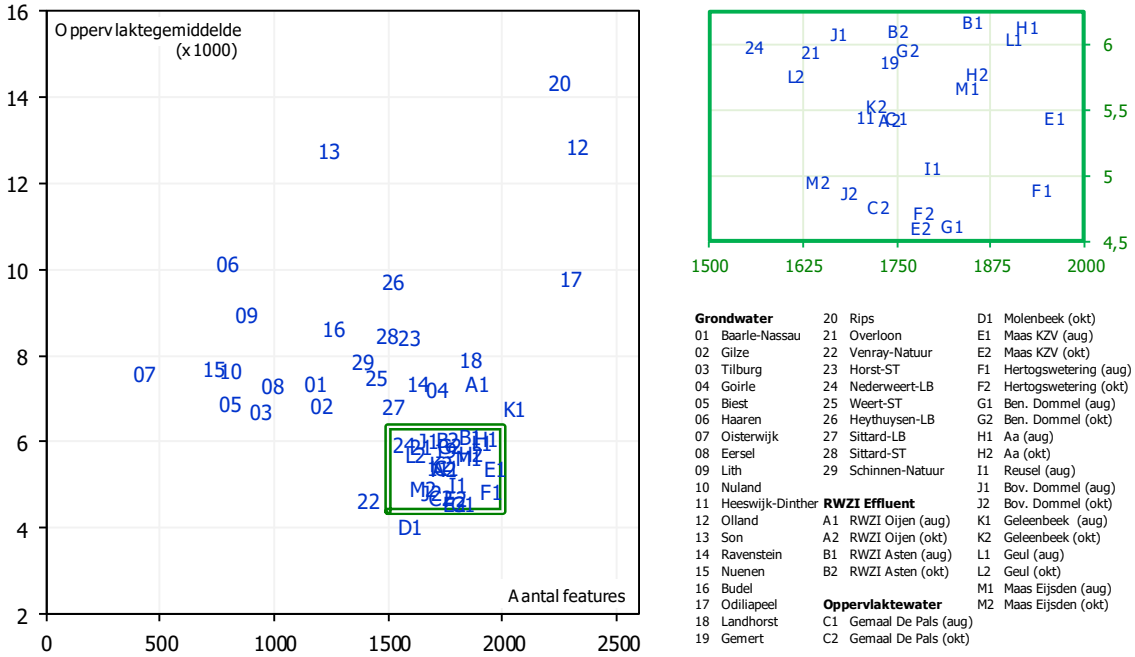
Figuur 17. *RTM-plots van **a.** grondwatermonster Rips (code: 20); en **b.** RWZI Oijen ter augustus (code: A1). In het RTM zijn de raamwerken voor kleine moleculen en polymeren uit Tabel 7 weergeven.*

3.3.4 Bepaling van de meest stofrijke watermonsters

Om een beeld te krijgen welke monsters de meeste features en dus meeste stoffen bevatten is in Figuur 18 een overzicht van de features in alle monsters gegeven. In Figuur 18 staat de totale hoeveelheid features uitgedrukt tegen de gemiddelde feature-oppervlakte. Met andere woorden: Figuur 18 geeft een relatie tussen het aantal stoffen en de concentratie van stoffen. Monsters die laag in features in oppervlakte zijn kunnen we beschouwen als 'schoon' en monsters met een groter aantal features kunnen we beschouwen als verontreinigd.

Echter, zoals reeds besproken kan het totale aantal features misleidend zijn als parameter voor prioritering. De monsters die volgens Figuur 18 namelijk het grootste aantal stoffen bevatten zijn grondwatermonsters Olland (12) en Rips (20). Zoals reeds besproken in Figuur 17 (links) bevat Rips (20) inderdaad veel features, maar het grootste deel valt toe te kennen aan polymeren. Aangezien toxicologische relevante vervuiling voornamelijk kleine moleculen zijn, is de polymeerfractie minder

belangrijk. Daarnaast valt op dat bijna alle oppervlaktewater- en effluentmonsters geclusterd zijn (groene vak). Er zijn slechts drie monsters buiten dit cluster: in augustus bevatten RWZI Oijen (A1) en Geleenbeek (K1) meer features dan andere oppervlaktewateren en hebben relatief hogere concentraties, en Molenbeek in oktober (D1) bevat juist minder features op lagere concentratie.

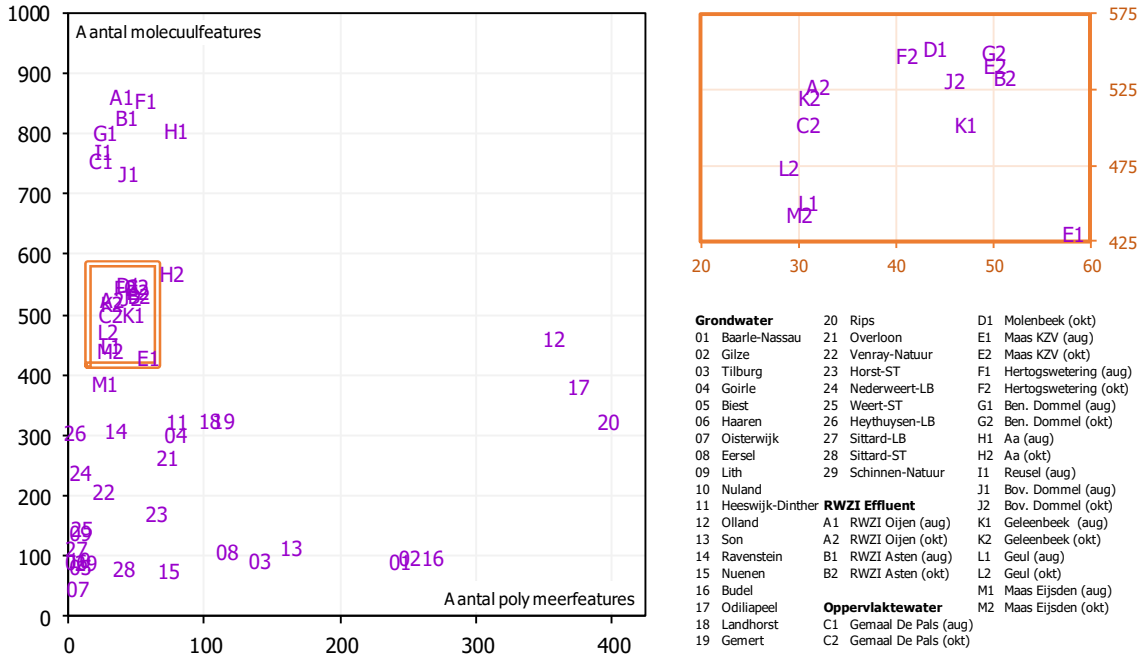


Figuur 18. *Monsterdistributie aan de hand van het totale aantal gemeten features (x-as) en de gemiddelde featureintensiteit (y-as). Het cluster gevormd in het groene kader is uitvergroot weergeven. Monsters zijn weergeven via hun korte code.*

3.3.5 Prioritering van watermonsters op basis van aanwezige features

Om monsters te beoordelen op relevantie is onderscheid in de verschillende featurefracties nodig. Dit onderscheid is belangrijk omdat polymeren zich vaak uitdrukken in erg veel features (zie Figuur 17) waardoor de aanwezigheid van biologisch materiaal zich vertaalt tot een automatische hoge rangschikking in zowel aantal features als oppervlakte (zie Figuur 18). Er kan hiervoor gecorrigeerd worden door Tabel 7 toe te passen op Figuur 18.

In Figuur 19 is de hoeveelheid molecuulfeatures vergeleken met de hoeveelheid polymeerfeatures volgens de indeling in Tabel 7. De verdeling tussen polymere- en moleculaire features in Figuur 19 geeft een duidelijker beeld van monsters die opvallend zijn. Met name monsters die veel moleculaire features bevatten kunnen relevant zijn: deze hebben potentieel de meest antropogene verontreiniging. Zowel uit Figuur 18 als Figuur 19 blijkt dat oppervlaktewater en grondwater onderling sterk verschillen. Doordat oppervlaktewater- en RWZI-monsters vaak ver van grondwatermonsters liggen is het veelal niet zinvol deze met elkaar te vergelijken. Daarom worden alleen monsters vergeleken die qua watertype overeenkomen.



Figuur 19. *Monsterdistributie aan de hand van de hoeveelheid polymeer-achtige features (x-as) en kleine molecuul-achtige features (y-as). Monsters zijn weergeven via hun korte code. De indeling uit Tabel AA is gebruikt om het aantal features te bepalen. Het cluster gevormd in het oranje kader is uitvergroot weergeven.*

Grondwatermonsters Grondwater met veel polymere features zoals Olland (12), en Odiliapeel (17), en Rips (20), scoren bijzonder hoog op de hoeveelheid kleine moleculen. Echter, het lijkt er via Figuur 17 op dat overloop door de grote hoeveelheid (bio)polymeren een te hoge waarde geeft voor de moleculaire features. Een andere opvallende conclusie uit Figuur 19 is dat grondwatermonsters die geografisch nabij liggen vaak niet dezelfde profielen hebben. Zo bevinden de locaties Gemert (19) en Rips (20) zich in dezelfde streek, maar zijn verschillend in Figuur 19 (punt 19 overlapt met punt 18).

De grondwatermonsters met de grootste bijdrage van kleine moleculen zijn Landhorst (18) en Gemert (19), gevolgd door Heeswijk-Dinther (11). Als kleine moleculen worden beschouwd als een maat voor verontreiniging dan zijn dit tevens waarschijnlijk de meest-vervuilende monsters. Er kan echter geen uitspraak worden gedaan over de identiteit van de kleine moleculen. De schoonste monsters in Figuur 19 op zowel polymeer- als kleine moleculengebied zijn grondwatermonsters in de gebieden Schinnen-Natuur (29), Nuland (10), Biest (05), Haaren (06), en het schoonste monster Oisterwijk (07; opkwellend 100 jaar oud grondwater).

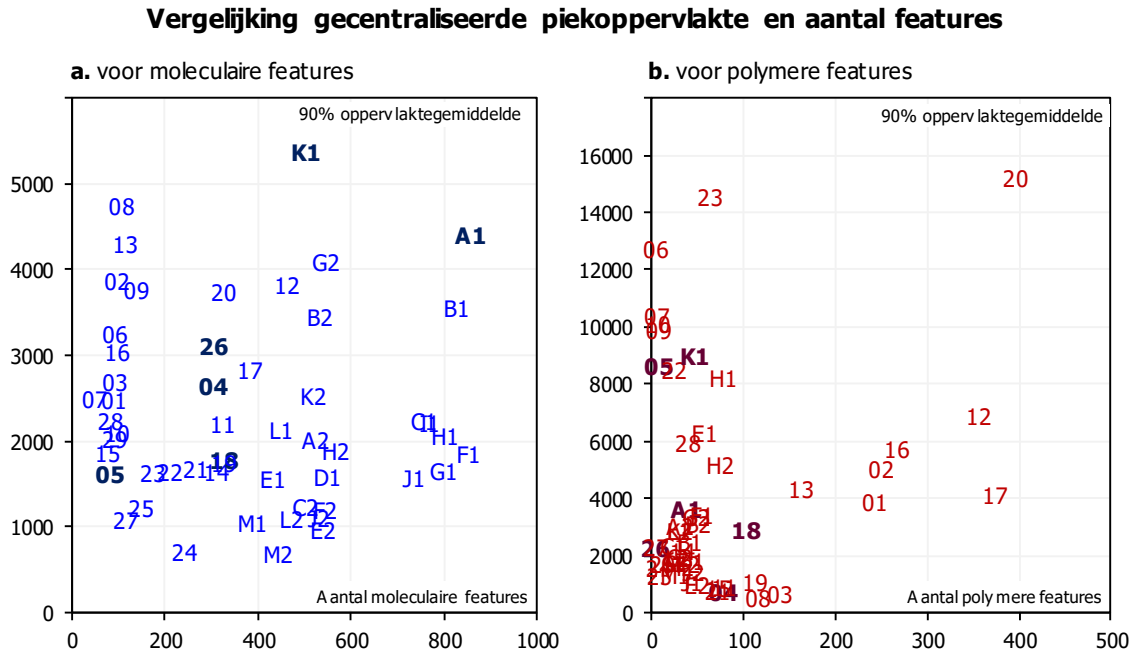
Oppervlaktewater- en RWZI-monsters De oppervlaktewatermonsters bevatten weinig polymeren en relatief veel kleine moleculen. Alleen monsters van de Aa (H1 en H2) bevatten duidelijk meer polymeren dan de overige oppervlaktewatermonsters. De oppervlaktewatermonsters in Figuur 19 bevinden zich voornamelijk in twee clusters. Het bovenste cluster met de meeste verontreiniging door kleine moleculen bevat voornamelijk monsters uit de periode augustus, met als toplocaties RWZI

Oijen (A1), RWZI Asten (B1) en Hertogswetering (F1). Er is een inhoudelijke relatie tussen A1 en F1; het water in de Hertogswetering (F1) bestaat voor ruim 20% uit effluent van de RWZI Oijen (A1). Het tweede cluster, uitgelicht in het oranje vak, bevat voornamelijk oppervlaktewatermonsters uit oktober en enkele uit augustus. Deze monsters zijn relatief schoner dan die uit het eerste cluster. Zoals gebleken uit de target screening en doelstofanalyse waren de stofconcentraties ook daadwerkelijk lager in oktober.
Uitgaande van de gegevens in Figuur 19 zijn de meest vervuilde monsters diegene uit augustus, met name de RWZI monsters (A1 + B1), Hertogswetering (F1), de Aa (H1), en Beneden Dommel (G1). De schoonste monsters blijken Maas Eijsden (M1) en Maas Keizersveer (E1) uit augustus te zijn. Dit is extra opvallend doordat twee augustusmonsters de minste stoffen bevatten, terwijl voor overige monsterlocaties geldt dat augustusmonsters juist meer stoffen bevatten. Ook Maas Eijsden uit oktober (M2) en beide monsters van de Geul (L1 en L2) lijken relatief schoon te zijn ten opzichte van de overige oppervlaktewatermonster. Ten opzichte van grondwatermonsters is er zoals verwacht een groot verschil: oppervlaktewatermonster bevatten nagenoeg altijd meer kleine-molecuul features.

3.3.6 Bepaling van de meest opvallende of verontreinigde watermonsters

Om een totaalbeeld te krijgen van het verontreinigingsniveau dient ook de concentratie van features te worden meegenomen. Hiervoor worden de assen van Figuur 19, namelijk polymeren en kleine moleculen, ieder gesplitst in een eigen figuur waarin ook de concentratie van de features wordt meegenomen. In Figuur 20 is deze splitsing weergeven: het aantal features is vergeleken met de gemiddelde featureoppervlakte voor zowel klein moleculen (Figuur 20a) en polymeren (Figuur 20b). Door het opdelen van de grafiek valt op dat monsterlocaties verder uit elkaar liggen en dat er nieuwe verschillen ontstaan. Ter illustratie van het effect van concentratie en aantal features in Figuur 20 zijn in Figuur 21 zes retentijd-massaplots gegeven van opvallende monsters. Deze uitgelichte monsters zijn in Figuur 20 als dikgedrukt weergeven.

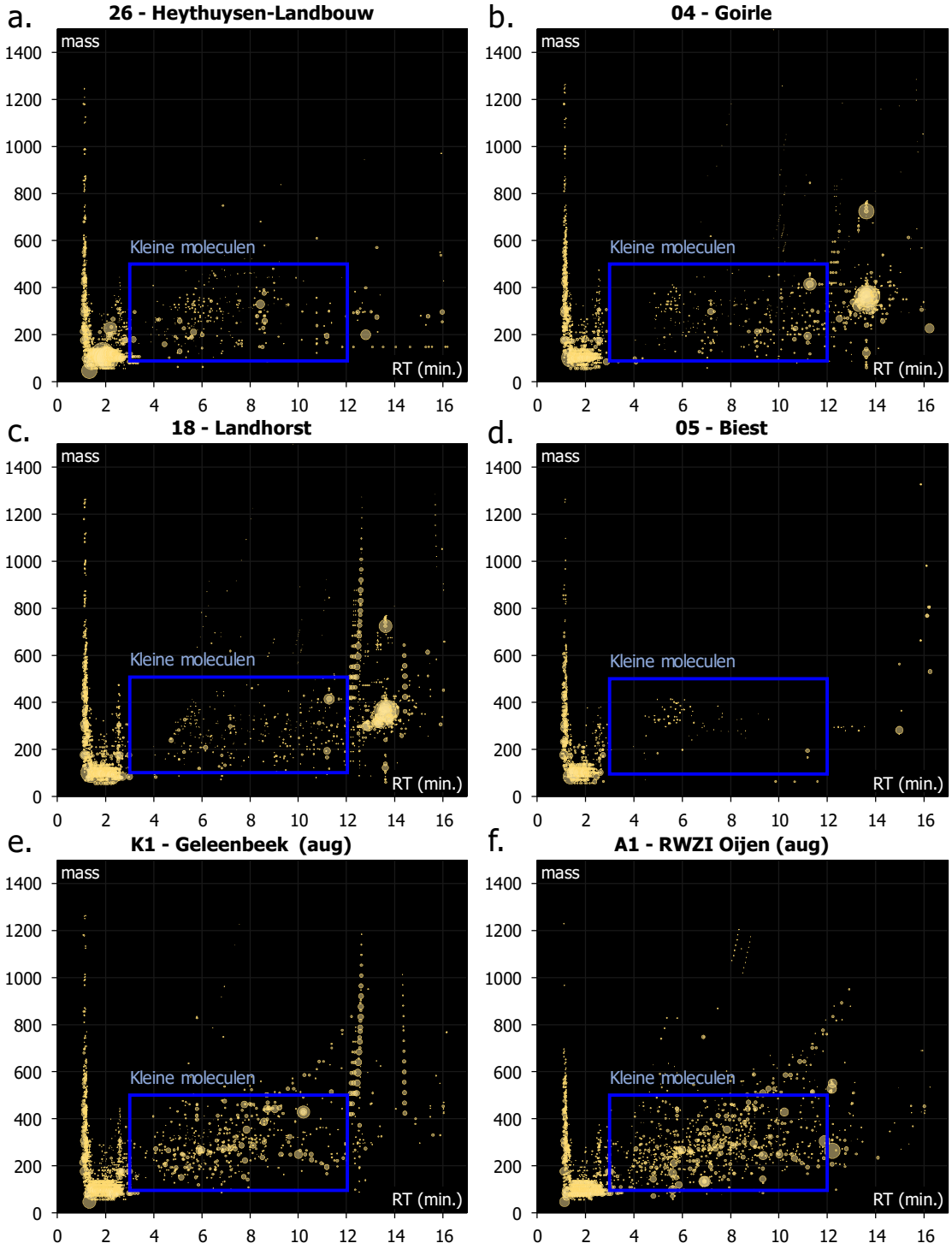
Voor oppervlaktewatermonsters In Figuur 20a wordt duidelijk dat RWZI Oijen (A1) de meeste features én de hoogste concentraties heeft en dat oppervlaktewater Hertogswetering (F1) ten opzichte van effluentwater A1 en B1 veel lagere concentraties heeft. Daarentegen heeft Geleenbeek augustus (K1) gemiddeld de hoogste concentraties, zelfs ten opzichte van effluentwater. Het is mogelijk dat effluentmonsters meer verontreinigingen met een lage concentratie bevatten. Dit vermindert het effect van een kleine groep hoge-concentratie verontreinigingen, waardoor de gemiddelde concentratie daalt. De retentietijd-massaplots van RWZI Oijen (A1) en Geleenbeek augustus (K1) zijn gegeven in Figuur 21e en Figuur 21f. Andere monsters die opvallen in Figuur 20a zijn de oktobermonsters Beneden Dommel (G2), RWZI Asten (B2), en Geleenbeek (K2). Deze bevatten een hogere concentratie stoffen dan monsters uit dezelfde periode.
Oppervlaktewatermonsters bevatten nagenoeg geen (bio)polymeren in Figuur 20b, met uitzondering van rivier de Aa (H1 + H2), en augustusmonsters Maas Keizersveer (E1) en Geleenbeek (K1).



Figuur 20. *Monsterdistributie aan de hand van de hoeveelheid features (x-as) en gemiddelde featureintensiteit (y-as).* ***a.*** *distributie voor features met kleine molecuul-achtige eigenschappen.* ***b.*** *distributie voor features met polymeer-achtige eigenschappen. Monsters zijn weergeven via hun korte code. Monsters dikgedrukt in grafiek hebben een RTM in Figuur 21.*

Voor grondwatermonsters De meeste grondwatermonsters clusteren zich qua kleine moleculen in Figuur 20a rond de assen, wat inhoudt dat deze monsters weinig stoffen en/of lage concentraties hebben. Monsters die van dit cluster afwijken door een grotere hoeveelheid stoffen en concentraties zijn Heeswijk-Dinther (11), Heythuysen-Landbouw (26) en Goirle (04). Daarnaast bevatten Landhorst (18) en Ravenstein (14) relatief veel kleine moleculen. De grondwatermonsters met hoge (bio)polymereninhoud scoren ook hoog op het aantal kleine moleculen. Omdat de raamwerken geen vaste grenzen en er duidelijk overloop is, is het echter niet zinvol de monsters Olland (12) en Odiliapeel (17) en Rips (20) te beschouwen voor kleine moleculen. De monsters die laag scoren in Figuur 20 zijn met name Biest (05) in Figuur 21d en Sittard-Landbouw (27).

In Figuur 21 zijn de retentietijd-massaplots voor **a.** Heythuysen-Landbouw (26), **b.** Goirle (04), en **c.** Landhorst (18) vergeleken met het schonere grondwatermonster **d.** Biest (05). Het valt op dat deze monsters contrasteren het schoonste monster Biest (05), wat er op duidt dat deze monsters meer verontreinigd zijn t.o.v. het schone Biest-monster. Dit komt dan ook terug in Figuur 20, waar de monsters Heythuysen-Landbouw, Ravenstein en Landhorst afwijken van de overige grondwatermonsters. Ook in de Target screening in Figuur 6 zien we deze monsters opvallen, dus de NTS en Target screening kunnen dezelfde trends bemerken. Ook de locaties Goirle (04) en Heeswijk-Dinther (11) vallen op in de NTS door relatief grote hoeveelheden kleine moleculen, maar Goirle en Heeswijk-Dinther zijn beiden niet opgevallen in de Target screening.



Figuur 21. *RTM voor zes verschillende monsterlocaties met daartoe behorend raamwerk voor kleine moleculen. De drie opvallendste grondwatermonsters met verhoogde waarden voor kleine moleculen zijn getoond. Ter illustratie is het meest schone grondwatermonster ook getoond. Daarnaast zijn de twee meest opvallende oppervlaktewatermonsters getoond.* ***a.*** *Heythuysen-Landbouw (26),* ***b.*** *Goirle (04),* ***c.*** *Landhorst (18),* ***d.*** *Biest (05),* ***e.*** *Geleenbeek (K1) en* ***f.*** *RWZI Oijen (A1).*

3.3.7 Overzicht waterkwaliteit in monsters op basis van gemeten features

Aan de hand van de informatie uit de non-target screening, met name Figuur 20 en Figuur 19, ontstaat een beeld van hoe monsterlocaties 'presteren' op aanwezigheid van kleine moleculen, zoals medicijnresten en bestrijdingsmiddelen en polymeren, zoals biopolymeren, industriële polymeren en plastics. In Tabel 8 is een kwalitatief overzicht gegeven van waterkwaliteit. Aangezien het niet vast te stellen is wat schone en verontreinigde monsters inhouden beperkt de vergelijking zich in Tabel 8 vooral tot welke monsters afwijken van soortgelijke monsters. Hier is daarom het onderscheid gemaakt tussen grondwatermonsters en oppervlaktewater- en RWZI-monsters.

Tabel 8. *Score monsterlocaties op aanwezigheid van kleine moleculen (KM) en polymeren (P). De score is een combinatie van het aantal features en een de intensiteit. Rood: zeer opvallend door sterk verhoogde parameter, geel: beperkt opvallend door matig verhoogde parameter, groen: niet opvallend. Voor enkele monsters was geen beoordeling mogelijk door overloop van polymeerfeatures in andere kaders.*

Grondwater	KM	P	Code
Baarle-Nassau	Groen	Geel	01
Gilze	Geel	Geel	02
Tilburg	Groen	Groen	03
Goirle	Rood	Groen	04
Biest	Groen	Groen	05
Haaren	Groen	Geel	06
Oisterwijk	Groen	Groen	07
Eersel	Geel	Groen	08
Lith	Geel	Groen	09
Nuland	Groen	Groen	10
Heeswijk-Dinther	Rood	Groen	11
Olland	Grijs	Rood	12
Son	Geel	Geel	13
Ravenstein	Geel	Groen	14
Nuenen	Groen	Groen	15
Budel	Groen	Geel	16
Odiliapeel	Grijs	Rood	17
Landhorst	Geel	Geel	18
Gemert	Geel	Groen	19
Rips	Grijs	Rood	20
Overloon	Geel	Groen	21
Venray-Natuur	Geel	Groen	22
Horst-Stad	Geel	Rood	23
Nederweert-Landbouw	Groen	Groen	24
Weert-Stad	Groen	Groen	25
Heythuysen-Landbouw	Rood	Groen	26
Sittard-Landbouw	Groen	Groen	27
Sittard-Stad	Groen	Geel	28
Schinnen-Natuur	Groen	Groen	29

Oppervlaktewater	KM	P	Code
RWZI Oijen (aug)	Rood	Groen	A1
RWZI Oijen (okt)	Groen	Groen	A2
RWZI Asten (aug)	Rood	Groen	B1
RWZI Asten (okt)	Rood	Groen	B2
Gemaal De Pals (aug)	Geel	Groen	C1
Gemaal De Pals (okt)	Groen	Groen	C2
Molenbeek (okt)	Groen	Groen	D1
Maas Keizersveer (aug)	Groen	Geel	E1
Maas Keizersveer (okt)	Groen	Groen	E2
Hertogswetering (aug)	Rood	Groen	F1
Hertogswetering (okt)	Groen	Groen	F2
Beneden Dommel (aug)	Geel	Groen	G1
Beneden Dommel (okt)	Rood	Groen	G2
Aa (aug)	Geel	Geel	H1
Aa (okt)	Groen	Geel	H2
Reusel (aug)	Geel	Groen	I1
Boven Dommel (aug)	Geel	Groen	J1
Boven Dommel (okt)	Groen	Groen	J2
Geleenbeek (aug)	Rood	Geel	K1
Geleenbeek (okt)	Geel	Groen	K2
Geul (aug)	Groen	Groen	L1
Geul (okt)	Groen	Groen	L2
Maas Eijsden (aug)	Groen	Groen	M1
Maas Eijsden (okt)	Groen	Groen	M2

Legenda:

- Hoog
- Matig
- Laag
- Niet te beoordelen

KM *Kleine-molecuulfeatures*
P *Polymeerfeatures*

4. Conclusies

Hieronder worden de belangrijke conclusies uit het rapport samengevat.
De volgende stoffen zijn **dikgedrukt** weergegeven:

- Bestrijdingsmiddelen of hun afbraakproducten, die niet in de bestrijdingsmiddelenatlas staan. Meestal betekent dit dat er geen (betaalbare) doelstofanalysemethode bestaat
- Overige stoffen die niet zijn geanalyseerd in de Brede screening 2016.

4.1 Algemeen

I. In totaal zijn met de target screeningsmethode 312 verbindingen aangetroffen op de locaties in het Maasstroomgebied. Bijna 60% van de gevonden verbindingen kan geclassificeerd worden als geneesmiddel (incl. metabolieten), 30% kan geclassificeerd worden als bestrijdingsmiddel (incl. metabolieten). De overige verbindingen zijn vooral drugs en industriële verbindingen. Het grootste deel van de aangetroffen verbindingen (187) is nog niet eerder gemonitord met een doelstofanalyse.

4.2 Grondwater

II. In 29 grondwatermonsters zijn totaal 96 verbindingen aangetroffen, waarvan 44% in de categorie geneesmiddelen valt, 44% in de categorie bestrijdingsmiddelen en 7% in de categorie industriële stoffen. Gemiddeld bevat een grondwatermonster 10 verbindingen.

III. In totaal 8 stoffen worden in meer dan 25% van de grondwatermonsters aangetroffen. Het gaat om BAM, metolachloor-ESA en metolachloor-OA, melamine, 2,4-dinitrophenol, dimethylftalaat, terbutryn en azitromycine.

IV. Verbindingen die in weinig grondwatermonsters, maar met relatief hoge piekoppervlaktes worden aangetroffen zijn aceclidine, mefenorex, benzotriazole, 4-methylbenzotriazole, lidocaïne en mercaptobenzothiazole.

V. De meest verontreinigde grondwatermonsters op basis van kleine moleculen in de non-target screening lijken Heeswijk-Dinther, Heythuysen-Landbouw, Goirle, Landhorst, en Ravenstein. Grondwater op locaties Biest en Sittard-Landbouw lijken de meest schone monsters uit de non-target screening.

4.3 Oppervlaktewater & effluentwater

VI. In 11 oppervlaktewaterlocaties zijn totaal 230 stoffen aangetroffen, waarvan 58% in de categorie geneesmiddelen valt, 30% in de categorie bestrijdingsmiddelen, 7% in de categorie drugs en 4% in de categorie industriële stoffen. Gemiddeld bevat een oppervlaktewatermonster 68 verbindingen.

VII. In effluentmonsters van de RWZI's Asten en Oijen zijn 210 stoffen aangetroffen, waarvan 65% in de categorie geneesmiddelen valt, 25% in de categorie bestrijdingsmiddelen, 5% in de categorie drugs en 3% in de categorie industriële stoffen. Gemiddeld bevat een RWZI-monster 111 verbindingen. De RWZI monsters bevatten in de non-target screening de meeste stoffen.

VIII. De verbindingen die in oppervlaktewater en effluent het meest wijdverbreid en met de hoogste piekoppervlaktes zijn aangetroffen zijn industriële stoffen: benzotriazole en 4-methylbenzotriazole; en geneesmiddelen: carbamazepine, **cotinine**, **flecaïnide**, irbesartan, lidocaïne, gabapentine, irbesartan, metformine, metoprolol, **oxcarbazepine**, sotalol, **sulpiride**, tramadol, **telmisartan** en **venlafaxine**.

IX. Effluent- en oppervlaktemonsters in oktober genomen zijn schoner dan de monsters die in augustus op dezelfde locaties genomen zijn. Dit blijkt voor de meeste oppervlaktewatermonsters ook uit de doelstofanalyses en non-target screening. Alleen voor de effluenten en de Geleenbeek liggen de gemeten concentraties in oktober meer in hetzelfde bereik als in augustus.

X. Bij een clustering op basis van de gemeten piekoppervlaktes lijken de Boven Dommel, Beneden Dommel en de Geleenbeek het meest op de effluentmonsters. De relatief schoonste monsters zijn Gemaal de Pals, de Geul, Maas Eijsden en Maas Keizersveer.

XI. De meest verontreinigde oppervlaktewatermonsters op basis van de non-target screening zijn buiten de effluentmonsters om: Geleenbeek, Hertogswetering en Beneden Dommel. De relatief schoonste monsters zijn de Maas op Eijsden en de Geul.

XII. Locaties die opvallen door opvallend hoge piekoppervlaktes van verbindingen zijn de Boven Dommel waar in oktober hoge concentraties van de drugs MDMA en methedrone zijn aangetroffen en de Geleenbeek waar irbesartan in hoge concentraties aanwezig is. Dit laatste wordt ook bevestigd door de doelstofanalyses.

4.4 Opvallende waarnemingen

XIII. Grondwater Heythuysen-landbouw valt op doordat de metolachloor-metabolieten daarin in relatief hoge concentraties aanwezig zijn. Hetzelfde monster valt ook sterk afwijkend op in de non-target screening, omdat dit monster de meeste stoffen bevat van alle grondwatermonsters.

XIV. Grondwater Ravenstein en Landhorst komen op basis van samenstelling overeen met de relatief schone Maaswatermonsters, maar niet met andere grondwatermonsters. Deze monsters vallen tevens op in de non-target screening doordat ze veel kleine moleculen bevatten – iets dat typisch is voor oppervlaktewater.

XV. Een aantal monsters bevatten relatief veel (bio)polymeren gemeten in de non-target screening. Dit betreft voor grondwatermonsters met name Rips, Olland en Odiliapeel en voor oppervlaktewater met name de Aa, Keizersveer en Geleenbeek.

XVI. De metingen die op de innamepunten van de drinkwaterbedrijven zijn uitgevoerd met de target screeningsanalyses vertonen duidelijke overeenkomsten met de overige metingen in oppervlaktewater van de Maas. De top 10 verbindingen tonen een overlap. Verschillen worden vooral veroorzaakt doordat de screeningsdatabases van de drinkwaterlaboratoria deels andere stoffen bevatten.

5. Vooruitblik en aanbevelingen

I. Het wordt aanbevolen om de verbindingen die regelmatig aangetroffen zijn, maar nog niet met een doelstoffenanalyse gemeten zijn op te nemen in het monitoringspakket. Het gaat om dimethylftalaat in grondwater en cotinine, flecaïnide, oxcarbazepine, sulpiride, telmisartan en venlafaxine in oppervlaktewater en effluent. Voor de eerstvolgende brede screening zal uitgezocht moeten worden of voor deze stoffen een doelstof-analysemethode bestaat, of snel valt te ontwikkelen

II. Het wordt aanbevolen om drugs goed te monitoren omdat deze op een aantal locaties met hoge piekoppervlaktes zijn aangetroffen. Het gaat dan met name om MDMA, mefenorex en methedrone.

III. Het breder en vaker inzetten van screeningsanalyses kan beduidend meerwaarde bieden als vangnet voor stoffen die (nog) niet in doelstofanalyses zitten en om een beter beeld te geven van de algehele waterkwaliteit. De evaluatie van screeningsdata kan vervolgens op langere termijn ofwel in een brede-screeningcampagne worden uitgevoerd.

6. Literatuur

ARW (Arbeitsgemeinschaft Rhein-Wasserwerke, 2010 67. Jahresbericht 2010. ISSN:0343-0391

AstraZeneca (1992) Environmental Assessment of the Pharmaceutical Agent A014 https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/our-company/Sustainability/2017/Lidocaine.pdf

Bayer A, Asner R, Schüssler W, et al. (2014). Behavior of sartans (antihypertensive drugs) in wastewater treatment plants, their occurrence and risk for the aquatic environment. Environmental Science and Pollution Research, 21(18), 10830–10839

Bergheim M, Gieré R, Kümmerer K (2012) Biodegradability and ecotoxicitiy of tramadol, ranitidine, and their photoderivatives in the aquatic environment. Environ Sci Pollut Res 19:72–85

Brezina E, Prasse C, Meyer J, Mückter H, Ternes TA (2017) Investigation and risk evaluation of the occurrence of carbamazepine, oxcarbazepine, their human metabolites and transformation products in the urban water cycle. Environ Pollut 225: 261-269

Cleuvers M (2003) Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. Toxicology Letters 142 (3): 185-194

Drinkwaterbesluit (2011) Besluit van 23 mei 2011, houdende bepalingen inzake de productie en distributie van drinkwater en de organisatie van de openbare drinkwatervoorziening. Staatsblad van het Koninkrijk der Nederlanden 293

EFSA (2009) Conclusion on pesticide peer review regarding the risk assessment of the active substance fluopicolide. https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2903/j.efsa.2009.299r

FDA (2009) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/022399Orig1s000EA.pdf.

Ferrari B, Paxéus N, Giudice RL (2003) Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine, clofibric acid, and diclofenac. Ecotox Environ Saf 55: 359-370

Ferrari B, Mons R, Vollat B, Fraysse B et al. (2004) Environmental risk assessment of six human pharmaceuticals: are the current environmental risk assessment procesudres sufficient for the protection of the aquatic environment? Environ Tox Chem 23 (5): 1344–1354

Gartiser S, Hafner C, Happel O et al. (2011) Identifizierung und Bewertung ausgewählter Arzneimittel und ihrer Metaboliten (Ab- und Umbauprodukte) im Wasserkreislauf. Report UBA-FB FG II 3.6

Henning N, Kunkel U, Wick A, Ternes T (2018) Biotransformation of gabapentin in surface water matrices under different redox conditions and the occurrence of one major TP in the aquatic environment. Water Research 137: 290-300

Houtman CJ, Kroesbergen J, Lekkerkerker-Teunissen K, van der Hoek JP (2014) Human health risk assessment of the mixture of pharmaceuticals in Dutch drinking water and its sources based on frequent monitoring data. Science of The Total Environment 496C :54-62

INCHEM (1988) CARBAMAZEPINE - International Programme on Chemical Safety Poisons Information Monograph 100

Kase R, Eggen RIL, Junghans M, Götz C, Hollender J (2011) Assessment of Micropollutants from Municipal Wastewater- Combination of Exposure and Ecotoxicological Effect Data for Switzerland. In: Waste Water - Evaluation and Management, García Einschlag FS (Ed), ISBN: 978-953-307-233-3

Khan U, Nicell J (2015) Human Health Relevance of Pharmaceutically Active Compounds in Drinking Water. AAPS J 17(3): 558-85

Kiss A (2012) System studies on 1H-Benzotriazol and Tolyltriazoles in river water and wastewater: Sources, fate and risks. A thesis submitted to the Institute of Environmental Systems Research Department of Mathematics and Computer Science University of Osnabrück

Liebig M (2005): Untersuchungen zu Umweltrisikoabschätzungen von Humanpharmaka und Inhaltsstoffen von Körperpflegeprodukten vor dem Hintergrund europäischer Bewertungskonzepte. PhD thesis. Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main

Lienert J, Gudel K, Escher BI (2007) Screening Method for Ecotoxicological Hazard Assessment of 42 Pharmaceuticals Considering Human Metabolism and Excretory Routes. Environ Sci Technol 41: 4471-4478

Mingues L, Farcy E, Ballandonne C et al. (2014) A cute toxicity of 8 antidepressants: what are their modes of action? Chemosphere 108: 314-319

Pronk (2019) Modellering van de verspreiding van MDMA drugsafvallozingen via het riool met de KRW Verkenner. BTO 2019.059 | November 2019 (na 1 jaar openbaar beschikbaar)

Rijkswaterstaat (2010) Bronnenanalyse verbeterd voor geneesmiddelen, röntgencontrastmiddelen, bestrijdingsmiddelen, nonylfenolen en broomvlamvertragers. Projectnummer : 281974 Referentienummer : 13/99095799/MJH Opdrachtgever: Rijkswaterstaat Waterdienst

RIVM (2007) Geneesmiddelen in drinkwater en drinkwaterbronnen. Resultaten van het meetprogramma 2005/2006. RIVM Report 703719016/2007. Versteegh JFM, Van der Aa NGFM, Dijkman E

RIVM (2008) Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum – Melamine. Versie 03-10-2008. http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Algemeen_Actueel/Uitgaven/Milieu_Leefomgeving/Melamine

RIVM (2010) Drugs of abuse and tranquilizers in Dutch surface waters, drinking water and wastewater. Results of screening monitoring 2009. RIVM Report 703719064/2010. Van der Aa et al.

RIVM (2012) Specifieke verontreinigende en drinkwater relevante stoffen onder de Kaderrichtlijn water - Selectie van potentieel relevante stoffen voor Nederland. RIVM rapport 601714022/2012. Smit en Wuijts

RIVM (2013) Metabolieten van bestrijdingsmiddelen in ruwwater. Memo 7-10-2013. M/300004/01/AA

RIVM (2014) Environmental risk limits for pharmaceuticals. Derivation of WFD water quality standards for carbamazepine, metoprolol, metformin and amidotrizoic acid. RIVM Letter report 270006002/2014

RIVM (2015) Effecten van drugs op het waterecosysteem Verkenning van de ecologische risico's van 10 stoffen. RIVM Briefrapport 2015-0129. Smit

RIVM (2016) Water quality standards for melamine. A proposal in accordance with the methodology of the Water Framework Directive. C.E. Smit. RIVM Letter report 2018-0077.

RIVM (2018) Risicobeoordeling 42 opkomende stoffen in oppervlaktewaterbronnen voor drinkwaterbereiding Probleemstoffen op basis van Protocol monitoring en toetsing drinkwaterbronnen KRW. RIVM Briefrapport 2018-0080 R.C. van Leerdam et al.

RIWA Maas (2018) Jaarrapport 2017 De Maas

Scheurer M, Michel A, Brauch H-J, Ruck W, Sacher F (2012) Occurence and fate of the antidiabetic drug metformin and its metabolite guanylurea in the environment and during drinking water treatment. Water Research 46: 4790-4802

Scheurer M, Sacher F (2012) Das Antidiabetikum Metformin und sein Metabolit Guanyl-harnstoff – Vorkommen und Bedeutung für die Trinkwasserversorgung. 68. ARW-Jahresbericht 2011, DVGW-Technologiezentrum Wasser (TZW), Karlsruhe, p.109-124

Trautwein en Kümmerer (2011) Incomplete aerobic degradation of the antidiabetic drug Metformin and identification of the bacterial dead-end transformation product Guanylurea. Chemosphere 85(5): 765-73

Triebskorn R, Casper H, Scheil V, Schwaiger J (2007): Ultrastructural effects of pharmaceuticals (carbamazepine, clofibric acid, metoprolol, diclofenac) in rainbow trout (Oncorhynchus mykiss) and common carp (Cyprinus carpio). Anal Bioanal Chem 387: 1405-1416

Trimbos-instituut (2017) Nationale Drug Monitor. Jaarbericht 2017. ISBN/EAN 9789052537771

Verhagen F Th, Holsteijn A, Schipper M (2018) Feitenrapport Brede Screening bestrijdingsmiddelen en opkomende stoffen Maasstroomgebied 2016. Rapport RoyalHaskoningDHV. Referentie WATBF1729R001D00

WHO (World Health Organization) (2009) Toxicological and Health Aspects of Melamine and Cyanuric Acid Report of a WHO Expert Meeting. In collaboration with FAO Supported by Health Canada Health Canada, Ottawa, Canada 1–4 December 2008. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44106/1/9789241597951_eng.pdf

Wikström M, Thelander G, Nyström I, Kronstrand, R (2010) Two fatal intoxications with the new designer drug methedrone (4-methoxymethcathinone). Journal of Analytical Toxicology 34 (9): 594–598

7. Bijlagen

7.1 Lijst met monsterlocaties

Tabel 9. *Lijst met grondwaterlocaties*

Naam monsterpunt	Matrix	Opdrachtgever	HWL Sample Code	HWL ID	Datum monster	Meetpuntcode	X-coor. (m)	Y-coor. (m)	Maaiveld (m NAP)	TNO-code
Nuland	Grondwater	Provincie Noord Brabant[1]	EXT-PNB-OMWB-95	1163030	3-7-2019					B45B0121
Lith	Grondwater	Provincie Noord Brabant	EXT-PNB-OMWB-1864	1163048	3-7-2019					B45B0264
Haaren	Grondwater	Provincie Noord Brabant	EXT-PNB-OMWB-97	1163031	3-7-2019					B45C0212
Ravenstein	Grondwater	Provincie Noord Brabant	EXT-PNB-OMWB-1870	1163050	11-7-2019					B45F0995
Heeswijk-Dinther	Grondwater	Provincie Noord Brabant	EXT-PNB-OMWB-1866	1163049	11-7-2019					B45G0228
Odiliapeel	Grondwater	Provincie Noord Brabant	EXT-PNB-OMWB-104	1163032	11-7-2019					B45H0068
Landhorst	Grondwater	Provincie Noord Brabant	EXT-PNB-OMWB-106	1163033	11-7-2019					B46C0054
Baarle-Nassau	Grondwater	Provincie Noord Brabant	EXT-PNB-OMWB-150	1163040	16-7-2019					B50D0012
Gilze	Grondwater	Provincie Noord Brabant	EXT-PNB-OMWB-151	1163041	16-7-2019					B50E0197
Biest	Grondwater	Provincie Noord Brabant	EXT-PNB-OMWB-108	1163034	4-7-2019					B50F0155
Goirle	Grondwater	Provincie Noord Brabant	EXT-PNB-OMWB-1827	1163043	11-7-2019					B50F0438
Tilburg	Grondwater	Provincie Noord Brabant	EXT-PNB-OMWB-1828	1163044	18-7-2019					B50F0440
Oisterwijk	Grondwater	Provincie Noord Brabant	EXT-PNB-OMWB-1832	1163045	4-7-2019					B51A0138
Olland	Grondwater	Provincie Noord Brabant	EXT-PNB-OMWB-111	1163035	11-7-2019					B51B0104
Son	Grondwater	Provincie Noord Brabant	EXT-PNB-OMWB-112	1163036	17-7-2019					B51B0105
Nuenen	Grondwater	Provincie Noord Brabant	EXT-PNB-OMWB-1852	1163047	12-7-2019					B51E0131
Gemert	Grondwater	Provincie Noord Brabant	EXT-PNB-OMWB-116	1163037	11-7-2019					B51F0131
Rips	Grondwater	Provincie Noord Brabant	EXT-PNB-OMWB-121	1163038	11-7-2019					B52A0116
Overloon	Grondwater	Provincie Noord Brabant	EXT-PNB-OMWB-122	1163039	11-7-2019					B52B0191
Venray-Natuur	Grondwater	Provincie Limburg	EXT-PNB-PL-2204	1164115	23-8-2019	2204	197768	396177	19,45	B52B0299
Horst-Stad	Grondwater	Provincie Limburg	EXT-PNB-PL-2210A	1164108	28-8-2019	2210A	201321	385317	23,76	B52G3171
Eersel	Grondwater	Provincie Noord Brabant	EXT-PNB-OMWB-1841	1163046	16-7-2019					B57A0068
Budel	Grondwater	Provincie Noord Brabant	EXT-PNB-OMWB-413	1163042	12-7-2019					B57E0114
Weert-Stad	Grondwater	Provincie Limburg	EXT-PNB-PL-252	1164111	28-8-2019	252	177672	362787	33,65	B57F0086
Nederweert-Landbouw	Grondwater	Provincie Limburg	EXT-PNB-PL-253	1164112	28-8-2019	253	179239	367488	30,11	B57F0087
Heythuysen-Landbouw	Grondwater	Provincie Limburg	EXT-PNB-PL-256	1164113	28-8-2019	256	188889	358816	28,23	B58C0165
Sittard-Landbouw	Grondwater	Provincie Limburg	EXT-PNB-PL-394	1164114	27-8-2019	394	185166	334885	52,34	B60C0983
Sittard-Stad	Grondwater	Provincie Limburg	EXT-PNB-PL-2229	1164109	27-8-2019	2229	187429	335479	45,80	B60C1081
Schinnen-Natuur	Grondwater	Provincie Limburg	EXT-PNB-PL-2231	1164110	26-8-2019	2231	190130	328495	64,50	B60D1093

***De monsters zijn genomen en geleverd door de Omgevingsdienst Midden- en West-Brabant (i.o.v. de Provincie Noord Brabant)**

Tabel 10. *Lijst met oppervlaktewatermonsters en effluentmonsters*

Naam monsterpunt	Matrix	Opdrachtgever	HWL Sample Code	HWL ID	Datum monster	Meetpuntcode	X-coor.(m)	Y-coor.(m)	Bemonstering	Omschrijving
Maas Eijsden_aug	Oppervlaktewater	Rijkswaterstaat Zuid-Nederland	EXT-PNB-RWS-EIJSDPTN	1167883	26-8-2019					Eijsden Ponton, Maas rechteroever, km 5,2
Maas Eijsden_okt	Oppervlaktewater	Rijkswaterstaat Zuid-Nederland	EXT-PNB-RWS-EIJSDPTN	1167885	24-10-2019					Eijsden Ponton, Maas rechteroever, km 5,2
Maas Keizersveer_aug	Oppervlaktewater	Rijkswaterstaat Zuid-Nederland	EXT-PNB-RWS-KEIZVR	1167884	26-8-2019					Keiszersveer, Maas rechteroever, km 247,5
Maas Keizersveer_okt	Oppervlaktewater	Rijkswaterstaat Zuid-Nederland	EXT-PNB-RWS-KEIZVR	1167886	24-10-2019					Keiszersveer, Maas rechteroever, km 247,5
Geleenbeek _aug	Oppervlaktewater	Waterschap Limburg	EXT-PNB-WL-OGELE900	1167700	26-8-2019					Geleenbeek - Oud Roosteren
Geleenbeek_okt	Oppervlaktewater	Waterschap Limburg	EXT-PNB-WL-OGELE900	1167701	24-10-2019					Geleenbeek - Oud Roosteren
Geul_aug	Oppervlaktewater	Waterschap Limburg	EXT-PNB-WL-OGEUL900	1167699	26-8-2019					Geul - Bunde
Geul_okt	Oppervlaktewater	Waterschap Limburg	EXT-PNB-WL-OGEUL900	1167702	24-10-2019					Geul - Bunde
Aa_aug	Oppervlaktewater	Waterschap Aa en Maas	EXT-AQU-WSAM-140216	1166522	28-8-2019	140216	160182	406573	Steekmonster	Aa, Aa Heeswijk-Schijndel
Aa_okt	Oppervlaktewater	Waterschap Aa en Maas	EXT-AQU-WSAM-140216	1186004	24-10-2019	140216	160182	406573	Steekmonster	Aa, Aa Heeswijk-Schijndel
Hertogswetering_aug	Oppervlaktewater	Waterschap Aa en Maas	EXT-AQU-WSAM-340438	1166523	28-8-2019	340438	159958	420229	Steekmonster	Hertogswetering, weg Oss-Het Wild
Hertogswetering_okt	Oppervlaktewater	Waterschap Aa en Maas	EXT-AQU-WSAM-340438	1186005	24-10-2019	340438	159958	420229	Steekmonster	Hertogswetering, weg Oss-Het Wild
Molenbeek_okt	Oppervlaktewater	Waterschap Brabantse Delta	EXT-AQU-WSBD-240103	1186009	24-10-2019	240103	91542	388548	Steekmonster	Molenbeek 600 m benedenstrooms grens
Gemaal De Pals_aug	Oppervlaktewater	Waterschap Brabantse Delta	EXT-AQU-WSBD-890201	1166538	28-8-2019	890201	75406	396335	Steekmonster	Verkorting bij gemaal de pals
Gemaal De Pals_okt	Oppervlaktewater	Waterschap Brabantse Delta	EXT-AQU-WSBD-890201	1186010	24-10-2019	890201	75406	396335	Steekmonster	Verkorting bij gemaal de pals
Boven Dommel_aug	Oppervlaktewater	Waterschap De Dommel	EXT-AQU-WSDD-240011	1166524	28-8-2019	240011	157874	364282	Steekmonster	Boven Dommel, op de grens met België
Boven Dommel_okt	Oppervlaktewater	Waterschap De Dommel	EXT-AQU-WSDD-240011	1186006	24-10-2019	240011	157874	364282	Steekmonster	Boven Dommel, op de grens met België
Beneden Dommel_aug	Oppervlaktewater	Waterschap De Dommel	EXT-AQU-WSDD-240025	1166532	28-8-2019	240025	149008	408854	Steekmonster	Beneden Dommel, fietsbrug benedenstr. Knooppunt Vught
Beneden Dommel_okt	Oppervlaktewater	Waterschap De Dommel	EXT-AQU-WSDD-240025	1186008	24-10-2019	240025	149008	408854	Steekmonster	Beneden Dommel, fietsbrug benedenstr. Knooppunt Vught
Reusel_aug	Oppervlaktewater	Waterschap De Dommel	EXT-AQU-WSDD-240103	1166536	28-8-2019	240103	140842	387730	Steekmonster	Reusel, Beerseweg te Diessen
RWZI Asten_aug	Effluent	Waterschap Aa en Maas	EXT-AQU-WSAM-100050	1166529	28-8-2019	100050	179712	378133	VPM*	RWZI Asten, effluent totaal
RWZI Asten_okt	Effluent	Waterschap Aa en Maas	EXT-AQU-WSAM-100050	1186011	24-10-2019	100050	179712	378133	VPM*	RWZI Asten, effluent totaal
RWZI Oijen_aug	Effluent	Waterschap Aa en Maas	EXT-AQU-WSAM-302050	1166528	28-8-2019	302050	161997	424621	VPM*	RWZI Oijen, effluent totaal
RWZI Oijen_okt	Effluent	Waterschap Aa en Maas	EXT-AQU-WSAM-302050	1186007	24-10-2019	302050	161997	424621	VPM*	RWZI Oijen, effluent totaal

*** VPM = Volumeproportioneel monster**

7.2 Data in de Excel tool

De data achterliggend in dit rapport kan gemakkelijk bekeken worden via het programma dat hiervoor is ontwikkeld, en tevens meegeleverd met het rapport. **Let op:** de volledige functionaliteit van de Excel tool vereist toegang tot Macro's, waarvoor bij het openen van het bestand gevraagd om zal worden.

Indeling

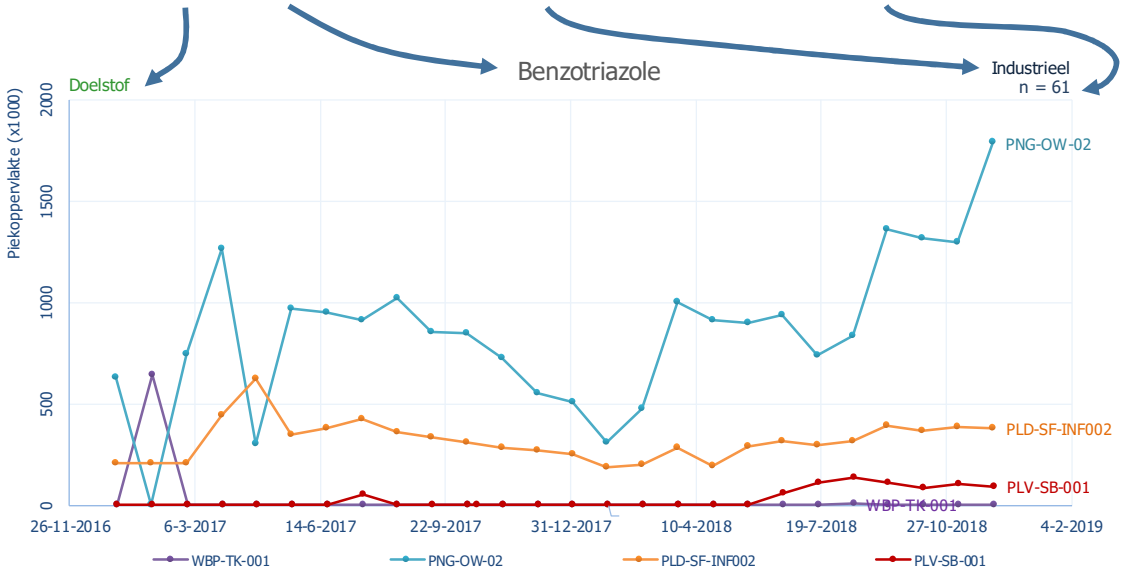
Voor het gebruik voor dataverkenning zijn enkel de tabbladen "Grafieken" en "Frequentietabel" nodig, aangegeven in blauw. Overige tabbladen worden voor het doel van verkenning niet gebruikt.

Dynamische Dataweergave	Beschrijvende Statistiek

Het tabblad "Grafieken" is opgedeeld in ruwweg twee delen: de 'Dynamische Dataweergave' en de 'Beschrijvende Statistiek'. De informatie van de 'Beschrijvende Statistiek' is toegelicht in dit rapport (Hoofdstuk 3.1) en heeft verder weinig interactiemogelijkheden. Hier zal dan ook enkel de Dynamische weergave toegelicht worden.

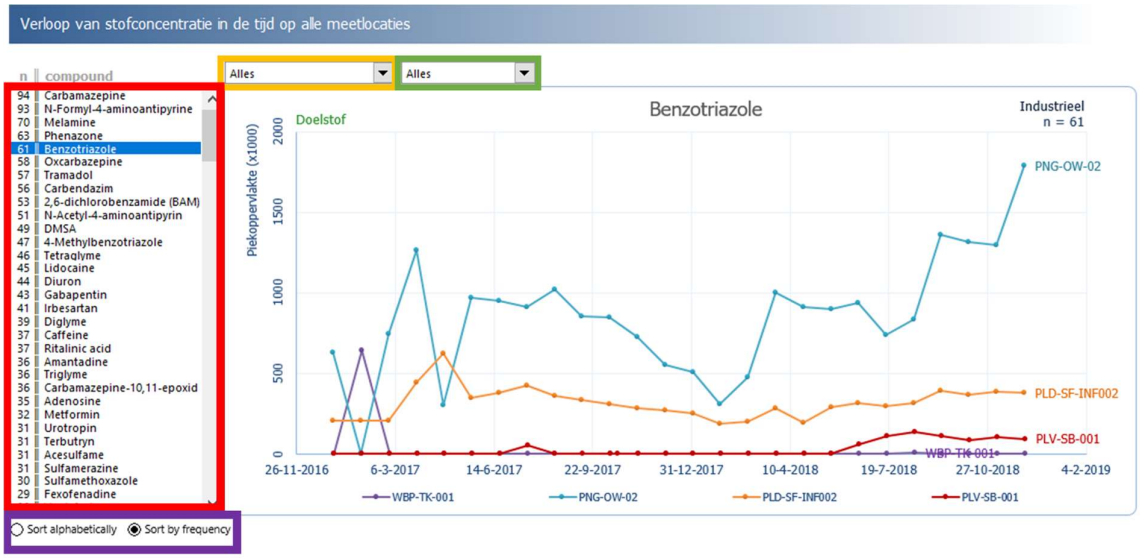
Concentratieprofiel

Het concentratieprofiel van één stof over een langere periode op meerdere monsterlocaties kan bekeken worden via het eerste onderdeel van de 'Dynamische Dataweergave'. De grafiek geeft aan hoe de piekoppervlakte/concentratie over de tijd is veranderd op de monsterlocaties. Per locatie is er een kleur aangewezen. Welke kleur bij welke monsterlocatie hoort is aangegeven in de grafiek met gekleurde tekst of onderaan de grafiek met een legenda. Bovenaan de grafiek staat informatie zoals: of het een doelstof is, de naam, bij welke groep de stof hoort en hoe vaak deze is aangetroffen.



Welke stof er bekeken wordt kan gemakkelijk aangepast worden via het **selectiescherm** aan de linkerkant van de grafiek (zie onderstaande afbeelding). Hier staan alle stoffen die zijn gevonden in de dataset gerangschikt. De lijst kan op de plek gefilterd worden, of de rangschikking worden aangepast, om zo specifieker te zoeken naar een type stof of wellicht een specifieke stof. Op dit moment zijn er drie hoofdmogelijkheden om de lijst aan te passen:

- **Sorteren op alfabet/frequentie:** Hierbij kan één van de twee opties geselecteerd worden, waarna de selectielijst opnieuw geïndexeerd wordt.
- **Filteren op stofgroep:** Hiermee wordt in de selectielijst enkel de stoffen weergegeven welke in de geselecteerde stofgroep (zoals geneesmiddelen) vallen.
- **Filteren op doelstof:** Hiermee wordt in de selectielijst enkel de stoffen getoond waar wel- of geen doelstofmethode voor is bij HWL.



Opvallendheid van stoffen

Ter aanvulling van het concentratieprofiel is het ook mogelijk om per monsterlocatie te bekijken welke stoffen hier aanwezig waren en in welke mate stoffen opvallen in deze monsterlocatie ten opzichte van de overige monsterlocaties. De opvallendheid van een stof op een monsterlocatie is uitgedrukt als de "Z-score" of "Z-factor". Deze score is het gevolg van een normalisatie waarbij resultaten die sterk afwijken van het gemiddelde (z = 1) een grotere z-score toebedeeld krijgen. Een uitleg van de mogelijk z-scores is gegeven in onderstaande tabel.

Een stof is 'dominant' in een monsterlocatie zodra deze bovengemiddeld vaak voorkomt, de hoogste gemiddelde concentratie vertoont in dit monsterpunt en de opvallendheid van deze stof uitsteekt boven diegene in andere monsterpunten.

Tabel C1: vertaling van z-scores naar implicaties

z-score	**gelijk aan 0**	**tussen 0 en 1**	**tussen 1 en 2**	**tussen 2 en 3**	**groter dan 3**
vertaling	Stof is niet gemeten	Gemiddelde waarneming	Verhoogde waarneming	Sterk verhoogde waarneming	Extreem verhoogde waarneming
betekenis	Op dit punt is de stof niet gemeten.	wijkt niet af van gemiddeld: komt overeen met het gemiddelde in andere monsterlocaties	wijkt iets af van gemiddeld: bovengemiddeld vaak gevonden specifiek op deze locatie, maar valt niet bijzonder op	wijkt sterk af van gemiddeld: bijzonder veel vaker aangetroffen op dit punt in hogere intensiteiten t.o.v. andere punten	wijkt extreem af van gemiddeld: komt haast alleen voor op dit punt met veel hogere intensiteiten dan bij de alle andere punten

Onderstaande afbeelding toont het dashboard van de opvallende stoffen.

Met de selectietool is het mogelijk om van monsterlocatie te wisselen. Hierbij wordt de tabel en het concentratieprofielplot geüpdatet.

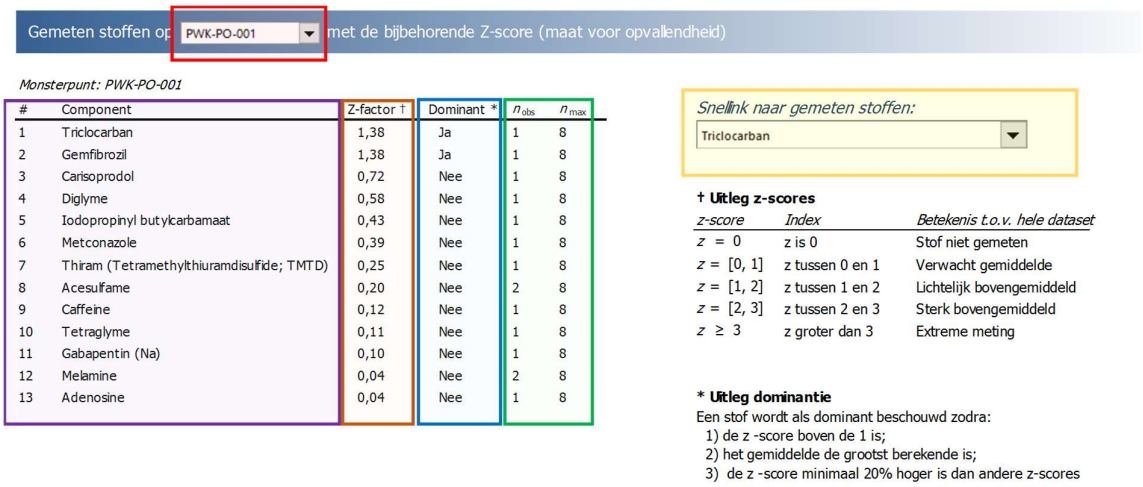
De componenten zijn alle gevonden stoffen in betreffende monsterpunt gerangschikt op grootste z-score (opvallendheid).

De z-factor is, zoals deels hierboven besproken en uitgelegd, de mate voor opvallendheid van deze stof in dit specifieke monster vergeleken met deze specifieke stof in elk ander monster.

De dominantie bepaalt of deze stof als 'uniek' kan worden beschouwd voor dit monsterpunt. Om dit label te krijgen dient hij sterk af te wijken van de andere monsterpunten.

De observatietabel geeft aan hoe vaak een stof is gevonden t.o.v. hoeveel metingen er zijn. Stoffen met een laag aantal metingen schieten vaker uit de in de z-score.

De snellink maakt het mogelijk om direct het concentratieplot up te daten met de meest relevante stoffen in de opvallendheidstabel zonder deze apart te hoeven opzoeken.



#	Component	Z-factor †	Dominant *	n_{obs}	n_{max}
1	Triclocarban	1,38	Ja	1	8
2	Gemfibrozil	1,38	Ja	1	8
3	Carisoprodol	0,72	Nee	1	8
4	Diglyme	0,58	Nee	1	8
5	Iodopropinyl butylcarbamaat	0,43	Nee	1	8
6	Metconazole	0,39	Nee	1	8
7	Thiram (Tetramethylthiuramdisulfide; TMTD)	0,25	Nee	1	8
8	Acesulfame	0,20	Nee	2	8
9	Caffeine	0,12	Nee	1	8
10	Tetraglyme	0,11	Nee	1	8
11	Gabapentin (Na)	0,10	Nee	1	8
12	Melamine	0,04	Nee	2	8
13	Adenosine	0,04	Nee	1	8

7.3 Hittemap van geselecteerde stoffen in alle monsterlocaties

Tabel 11. *Hittemap voor de aangetroffen stoffen die aan de volgende selectiecriteria voldoen: stoffen zijn in tenminste 8 monsters aangetroffen of hebben een piekoppervlakte van meer dan 500.000. De tabel behelst in totaal 92 stoffen die aan deze criteria voldoen.*

Stofnaam	Type	Doel?	RWZI Oijen okt	RWZI Oijen aug	RWZI Asten okt	RWZI Asten aug	Reusel aug	Beneden Dommel okt	Beneden Dommel aug	Boven Dommel okt	Boven Dommel aug	Gemaal De Pals okt	Gemaal De Pals aug	Molenbeek okt	Hertogswetering okt	Hertogswetering aug	Aa okt	Aa aug	Geul okt	Geul aug	Geleenbeek okt	Geleenbeek aug	Maas Keizersveer okt	Maas Keizersveer aug	Maas Eijsden okt	Maas Eijsden aug	Schimmen-Natuur	Sittard-Stad	Sittard-Landbouw	Heythuysen-Landb.	Nederweert-Landb.	Weert-Stad	Budel	Ersel	Horst-Stad	Venray-Natuur	Overbon	Rijps	Gemert	Nuenen	Son	Olland	Ostervijk	Tilburg	Gorle	Biest	Gilze	Baarle-Nassau	Landhorst	Odiliapeel	Heesvijk-Dinther	Ravenstein	Haaren	Lith	Nuland
BAM [1]	Pesticide**	Ja																																																						
Melamine	Industrieel	Ja																																																						
Carbamazepine	Pharm	Ja																																																						
Benzotriazole	Industrieel	Ja																																																						
Lidocaine	Pharm	Ja																																																						
Diuron	Pesticide	Ja																																																						
4-Methylbenzotriazole	Industrieel	Ja																																																						
Irbesartan	Pharm	Ja																																																						
Sotalol	Pharm	Ja																																																						
Tramadol	Pharm	Ja																																																						
2,4-Dinitrophenol	Pharm	Ja																																																						
Cotinine	Pharm	Nee																																																						
Gabapentin	Pharm	Ja																																																						
Metformin	Pharm	Ja																																																						
Oxcarbazepine	Pharm	Nee																																																						
Flecainide	Pharm	Nee																																																						
Telmisartan	Pharm	Nee																																																						
O,N-Didm'-tramadol [2]	Pharm**	Nee																																																						
O-dm'-tramadol [2]	Pharm**	Nee																																																						
Sulpiride	Pharm	Nee																																																						
Venlafaxine	Pharm	Nee																																																						
Fexofenadine	Pharm	Nee																																																						
Levocetirizine	Pharm	Nee																																																						
Metoprolol	Pharm	Ja																																																						
N-Formyl-4-AAP [3]	Pharm**	Nee																																																						
10,11-DHC [4]	Pharm**	Nee																																																						
Bisoprolol	Pharm	Ja																																																						
Temazepam	Pharm	Nee																																																						
Saccharin	Zoetstof	Nee																																																						
Celiprolol	Pharm	Nee																																																						
Lamotrigine	Pharm	Nee																																																						
N-Acetyl-4-AAP [3]	Pharm**	Nee																																																						
Ritalinic acid	Pharm**	Nee																																																						
Sulfamethoxazole	Pharm	Ja																																																						
Sulfapyridine	Pharm	Nee																																																						
Amantadine	Pharm	Nee																																																						
Cetirizine	Pharm	Nee																																																						
Oxazepam	Pharm	Ja																																																						
Terbutryn	Pesticide	Ja																																																						
Losartan	Pharm	Nee																																																						
Metolachlor ESA	Pesticide**	Ja																																																						
Atenolol	Pharm	Ja																																																						
Bentazone	Pesticide	Ja																																																						
Clopidogrel	Pharm	Nee																																																						
Ketamine	Drug	Nee																																																						
Carbendazim	Pesticide	Ja																																																						
Diclofenac	Pharm	Ja																																																						
Azithromycin	Pharm	Ja																																																						
Aliskiren	Pharm	Nee																																																						
Amisulpiride	Pharm	Nee																																																						
Deacetyldiltiazem	Pharm**	Nee																																																						
Norvenlafaxine	Pharm**	Nee																																																						
Phenytoin	Pharm	Nee																																																						
Propranolol	Pharm	Ja																																																						
Cyclamate	Zoetstof	Nee																																																						
Citalopram	Pharm	Nee																																																						
Fluconazole	Pharm	Nee																																																						
MDMA	Drug	Nee																																																						
Pantoprazole	Pharm	Nee																																																						
Terbuthylazine	Pesticide	Ja																																																						

[1] 2,6-dichlorobenzamide
[2] dm' = desmethyl
[3] AAP = aminoantipyrine
[4] 10,11-Dihydro-10,11-dihydroxycarbamazepine

** Metaboliet

Stofnaam	Type	Doel?	RWZI Oijen okt	RWZI Oijen aug	RWZI Asten okt	RWZI Asten aug	Reusel aug	Beneden Dommel okt	Beneden Dommel aug	Boven Dommel okt	Boven Dommel aug	Gemaal De Pals okt	Gemaal De Pals aug	Molenbeek okt	Hertogswetering okt	Hertogswetering aug	Aa okt	Aa aug	Geul okt	Geul aug	Geleenbeek okt	Geleenbeek aug	Maas Keizersveer okt	Maas Keizersveer aug	Maas Eijsden okt	Maas Eijsden aug	Schimmen-Natuur	Sittard-Stad	Sittard-Landbouw	Heythuysen-Landb.	Nederweert-Landb.	Weert-Stad	Budel	Eersel	Horst-Stad	Venray-Natuur	Overloon	Rips	Gemert	Nuenen	Son	Olland	Oisterwijk	Tilburg	Gorle	Biest	Gilze	Baarle-Nassau	Landhorst	Odiliapeel	Heeswijk-Dinther	Ravenstein	Haaren	Lith	Nuland
Caffeine	Pharm	Ja																																																							
Aceclidine	Pharm	Nee																																																							
Dimethomorph P2	Pesticide	Ja																																																						
Triglyme	Industrieel	Ja																																																						
Imidacloprid	Pesticide	Ja																																																						
Azoxystrobin	Pesticide	Ja																																																						
Mefenorex	Drug	Nee																																																						
Mercaptobenzothiazole	Industrieel	Nee																																																						
Metolachlor	Pesticide	Ja																																																						
Phentermine	Pharm	Nee																																																						
Prosulfocarb	Pesticide	Ja																																																						
Rivaroxaban	Pharm	Nee																																																						
Acesulfame	Zoetstof	Nee																																																						
Disopyramide	Pharm	Nee																																																						
EDDP	Pesticide	Nee																																																						
Metolachlor OA	Pesticide**	Ja																																																						
Thiabendazole	Pesticide	Ja																																																						
Atrazine	Pesticide	Ja																																																						
Dimethylphthalate	Industrieel	Nee																																																						
Diltiazem	Pharm	Nee																																																						
Ranitidine	Pharm	Nee																																																						
Proguanil	Pharm	Nee																																																						
Sitagliptin	Pharm	Nee																																																						
Triamterene	Pharm	Nee																																																						
Triphenylphosphine ox.	Industrieel	Ja																																																						
Urotropin	Industrieel	Ja																																																						
Fenamidone	Pesticide	Ja																																																						
Moxisylyte	Pharm	Nee																																																						
Metalaxyl	Pesticide	Ja																																																						
Paracetamol	Pharm	Ja																																																						
Mirtazapine	Pharm	Nee																																																						
Methedrone	Drug	Nee																																																						

7.4 Non-target screening gegevens voor specifieke featuregroepen

Code	**Naam**	Moleculen - **aantal**	Moleculen - **intensiteit**	Polymeren - **aantal**	Polymeren - **intensiteit**
01	Baarle-Nassau	91	2488	243	3900
02	Gilze	97	3874	250	5061
03	Tilburg	93	2699	140	675
04	Goirle	304	2654	78	758
05	Biest	82	1626	8	8677
06	Haaren	93	3263	5	12744
07	Oisterwijk	49	2500	6	10425
08	Eersel	107	4756	116	564
09	Lith	139	3773	8	9927
10	Nuland	97	2101	7	10127
11	Heeswijk-Dinther	324	2214	79	946
12	Olland	462	3826	356	6906
13	Son	115	4313	163	4349
14	Ravenstein	311	1652	34	2187
15	Nuenen	77	1872	73	901
16	Budel	98	3052	267	5740
17	Odiliapeel	383	2842	374	4146
18	Landhorst	327	1792	103	2934
19	Gemert	327	1757	113	1096
20	Rips	326	3746	396	15240
21	Overloon	266	1692	72	791
22	Venray-Natuur	211	1655	25	8520
23	Horst-Stad	174	1643	64	14558
24	Nederweert-Landbouw	242	722	8	1612
25	Weert-Stad	149	1233	9	1316
26	Heythuysen-Landbouw	305	3117	4	2304
27	Sittard-Landbouw	116	1095	5	2320
28	Sittard-Stad	83	2243	40	5967
29	Schinnen-Natuur	92	2039	12	1750
A1	RWZI Oijen (aug)	859	4408	39	3651
A2	RWZI Oijen (okt)	526	2028	32	3067
B1	RWZI Asten (aug)	827	3565	42	2493
B2	RWZI Asten (okt)	533	3457	51	3135
C1	Gemaal De Pals (aug)	757	2242	24	2377
C2	Gemaal De Pals (okt)	502	1240	31	2001
D1	Molenbeek (okt)	551	1597	44	1831
E1	Maas Keizersveer (aug)	432	1566	58	6321
E2	Maas Keizersveer (okt)	540	972	50	1018
F1	Hertogswetering (aug)	854	1857	56	3465
F2	Hertogswetering (okt)	546	1204	41	1729
G1	Beneden Dommel (aug)	801	1667	27	1773
G2	Beneden Dommel (okt)	548	4096	50	3386
H1	Aa (aug)	804	2077	79	8234
H2	Aa (okt)	569	1902	76	5198
I1	Reusel (aug)	771	2220	25	1775
J1	Boven Dommel (aug)	735	1578	44	1124
J2	Boven Dommel (okt)	531	1109	46	1455
K1	Geleenbeek (aug)	503	5374	47	9009
K2	Geleenbeek (okt)	519	2537	31	2898
L1	Geul (aug)	452	2138	31	2880
L2	Geul (okt)	474	1108	29	1930
M1	Maas Eijsden (aug)	388	1055	26	1362
M2	Maas Eijsden (okt)	443	691	30	1637