

Onderzoek naar mogelijk zorgwekkende stoffen in Nederlands oppervlaktewater

Els Smit, Pim Wassenaar, Lise de Boer en Nicole Janssen (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu)

Waterbeheerders en drinkwaterbedrijven zetten zich in om mogelijk zorgwekkende stoffen zo vroeg mogelijk in beeld te krijgen. Het RIVM biedt daarvoor twee hulpmiddelen. Er is een lijst van potentieel Zeer Zorgwekkende Stoffen (pZZS) die onder de Europese stoffenwetgeving REACH zijn aangemerkt voor verder onderzoek. Daarnaast heeft het RIVM de ZZS similarity tool ontwikkeld om stoffen te screenen op zeer zorgwekkende gevaarseigenschappen. Door meetgegevens van effluent en oppervlaktewater te combineren met de pZZS-lijst en de ZZS similarity tool, is meer bekend over de aanwezigheid van mogelijk zorgwekkende stoffen in het Nederlandse watermilieu. Met zo'n vroege screening kunnen latere problemen worden voorkomen.

Het doel van het Nederlandse milieubeleid is om Zeer Zorgwekkende Stoffen (ZZS) uit de leefomgeving te weren. ZZS is een verzamelnaam voor stoffen met schadelijke eigenschappen voor mens en milieu. ZZS zijn kankerverwekkend, mutageen of giftig voor de voortplanting (de 'CMR'-stoffen, zie kader) of stoffen die slecht afbreekbaar zijn en zich opstapelen in de voedselketen (de 'PBT'- of 'vPvB'- stoffen). Stoffen waarvoor vergelijkbare zorgen gelden, zoals bijvoorbeeld hormoonverstoring, kunnen ook onder de definitie vallen [1]. Op de website Risico's van Stoffen houdt het RIVM een lijst bij van geïdentificeerde ZZS [2]. Maar hoe zit het met stoffen die mogelijk voldoen aan de ZZS-criteria, maar nog niet als ZZS zijn erkend? Bijvoorbeeld omdat bepaalde gegevens over een stof ontbreken, of omdat er nog niemand goed naar de stof heeft gekeken? Het RIVM heeft de pZZS-lijst en de ZZS similarity tool ontwikkeld om dit soort stoffen te herkennen.

Criteria voor ZZS

- kankerverwekkend (C; carcinogenic)
- mutageen (M; mutagenic)
- giftig voor de voortplanting (R; reprotoxic)
- persistent, bioaccumulerend én giftig (PBT; persistent, bioaccumulative and toxic)
- zeer persistent én zeer bioaccumulerend (vPvB; very persistent and very bioaccumulative)
- soortgelijke zorg, zoals hormoonverstorende stoffen (ED; endocrine disrupting)

Lijst van potentiële ZZS

Het RIVM houdt sinds 2018 een lijst bij van potentiële ZZS (pZZS). Op de pZZS-lijst staan stoffen die binnen het Europese REACH-kader op ZZS-eigenschappen worden onderzocht. Er staan momenteel ruim 300 stoffen en stofgroepen op de pZZS-lijst [2]. De lijst is dynamisch: stoffen waarover conclusies zijn getrokken gaan van de lijst af en als binnen REACH nieuwe stoffen worden onderzocht, komen die erbij. Omdat de pZZS voortkomen uit het Europese REACH-traject, is het niet op voorhand bekend of deze stoffen in Nederland worden gebruikt en geloosd. Dat laatste geldt overigens ook voor de ZZS-lijst. Dat de pZZS-lijst op REACH is gebaseerd, betekent ook dat potentieel zorgwekkende stoffen die niet onder REACH worden onderzocht, er nu niet op komen. Denk bijvoorbeeld aan stoffen die

'onbedoeld' gevormd worden tijdens een productieproces. Het RIVM onderzoekt samen met het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat (IenW) hoe de pZZS-lijst beter kan aansluiten op de Nederlandse situatie.

ZZS similarity tool

De ZZS similarity tool is een computerprogramma van het RIVM dat de chemische structuur van stoffen vergelijkt met de structuur van erkende ZZS [3], [4]. Een gelijkenis in structuur kan namelijk wijzen op vergelijkbare ZZS-eigenschappen. De tool verdeelt het molecuul in chemische fragmenten en kijkt of vergelijkbare fragmenten in bekende ZZS aanwezig zijn. Als de gelijkenis tussen een stof en een ZZS boven een grenswaarde valt, wordt de stof gemarkeerd. De tool zal zeker niet alle mogelijk zorgwekkende stoffen detecteren. Er kunnen stoffen gemist worden omdat de tool afhankelijk is van de variatie in structuren van de al bekende ZZS. Als een stof door de tool wordt herkend, betekent dat niet altijd dat die stof inderdaad een ZZS-zorg heeft. Kleine verschillen in structuur kunnen er namelijk voor zorgen dat stoffen juist heel verschillend werken. De ZZS similarity tool is dus een screeningsinstrument en de uitkomst is een signaal om verder naar zo'n stof te kijken. Uiteindelijk zal uit aanvullend (literatuur)onderzoek moeten blijken of een stof ook echt ZZS-eigenschappen heeft of niet.

Screening van waterdata

Om in de praktijk te kijken wat de pZZS-lijst en ZZS similarity tool kunnen toevoegen, heeft het RIVM drie databestanden gebruikt: 1) de Watson-database met 1337 stoffen die tenminste een keer zijn aangetoond in in- of effluenten van rioolwaterzuiveringsinstallaties (rwzi's); 2) de RIWA-database met 1364 stoffen die zijn geanalyseerd op minstens één van de meetlocaties in het Maas- en Rijnstroomgebied én die een CAS-nummer hebben; en 3) een databestand waarin de metingen van Nederlandse waterschappen zijn samengebracht voor een door STOWA gefinancierd project naar de ecotoxiciteit in Nederlands oppervlaktewater. Bij de vergelijking met de pZZS-lijst is alleen gekeken of pZZS zijn meegenomen bij de metingen en zo ja, of ze zijn aangetroffen. Er is niet gekeken naar concentraties of eventuele risico's voor de (drink)waterkwaliteit. De ZZS similarity tool is toegepast op de stoffenlijsten uit de Watson- en RIWA-database.

Klein aantal pZZS in meetprogramma's

Van de ruim 300 stoffen die op de pZZS-lijst staan, zijn er 24 tot 32 opgenomen in de meetprogramma's van Watson, RIWA en de waterschappen. In totaal gaat het om 44 unieke pZZS, waarvan er 37 zijn aangetroffen in (riool)water. Het aantal pZZS in de meetprogramma's is ongeveer 10 procent van het totale aantal pZZS. Het gaat hier vooral om bekende stoffen, zoals benzotriazol, 1,4-dioxaan en trifenylfosfaat, maar ook om een aantal minder bekende, zoals het geneesmiddel theophylline (1,3-dimethylxanthine). Het aantal onderzochte pZZS lijkt erg weinig, maar daarbij moet wel worden bedacht dat op de pZZS-lijst ook stoffen kunnen staan die helemaal niet worden geloosd in Nederland of de buurlanden. Bovendien zullen sommige pZZS op basis van hun fysisch-chemische eigenschappen eerder in de lucht of bodem te vinden zijn dan in water. Modelberekeningen zouden kunnen helpen om de stoffen uit de pZZS-lijst te filteren die met name relevant zijn voor het watercompartiment. Waterbeheerders en drinkwaterbedrijven zouden die informatie kunnen gebruiken bij het inrichten van projectmetingen of monitoringsprogramma's. Lopende landelijke

activiteiten, zoals de uitvraag naar emissies van (p)ZZS en het bezien van watervergunningen, zullen hopelijk meer relevante pZZS in beeld brengen. Daarnaast zullen met de toenemende aandacht voor persistente, mobiele en toxische stoffen (PMT) ook in het REACH-kader waarschijnlijk meer stoffen op de onderzoeksagenda komen (en daarmee ook op de pZZS-lijst) die met name relevant zijn voor oppervlakte- en drinkwater.

Grote groep stoffen met ZZS-gelijkenis

De ZZS similarity tool geeft voor zo'n 25 procent van de Watson- en RIWA-stoffen een signaal (tabel 1). Dat betekent dat rond de 300 stoffen een structurele gelijkenis vertonen met bestaande ZZS en mogelijk zorgwekkende eigenschappen hebben. Hiervan is zo'n 60 tot 70 procent ook tenminste één keer aangetroffen in rwzi's of oppervlaktewater. Een deel van de stoffen is al bekend als ZZS of pZZS (totaal ca. 10%), maar de ZZS similarity tool signaleert dus meer stoffen met een mogelijke zorg dan alleen de (p)ZZS. Aan de andere kant haalt de tool niet alle pZZS uit de datasets die in de evaluatie hierboven werden gevonden. Dat komt doordat er ook pZZS zijn die niet op een bestaande ZZS lijken en de tool pikt die stoffen niet op.

Tabel 1. Overzicht van de resultaten van de screening met de ZZS similarity tool. Het totaal aantal gescreende stoffen is lager dan het aantal stoffen in de dataset, omdat niet van alle stoffen de chemische structuur bekend is. Omdat één stof meerdere ZZS-zorgen kan hebben, hebben de aantallen in de kolommen deels betrekking op dezelfde stoffen. CMR = carcinogeen, mutageen of reprotoxisch. PBT/vPvB = (zeer) persistent, (zeer) bioaccumulerend en toxisch; ED = endocrine disrupting (hormoonverstorend)

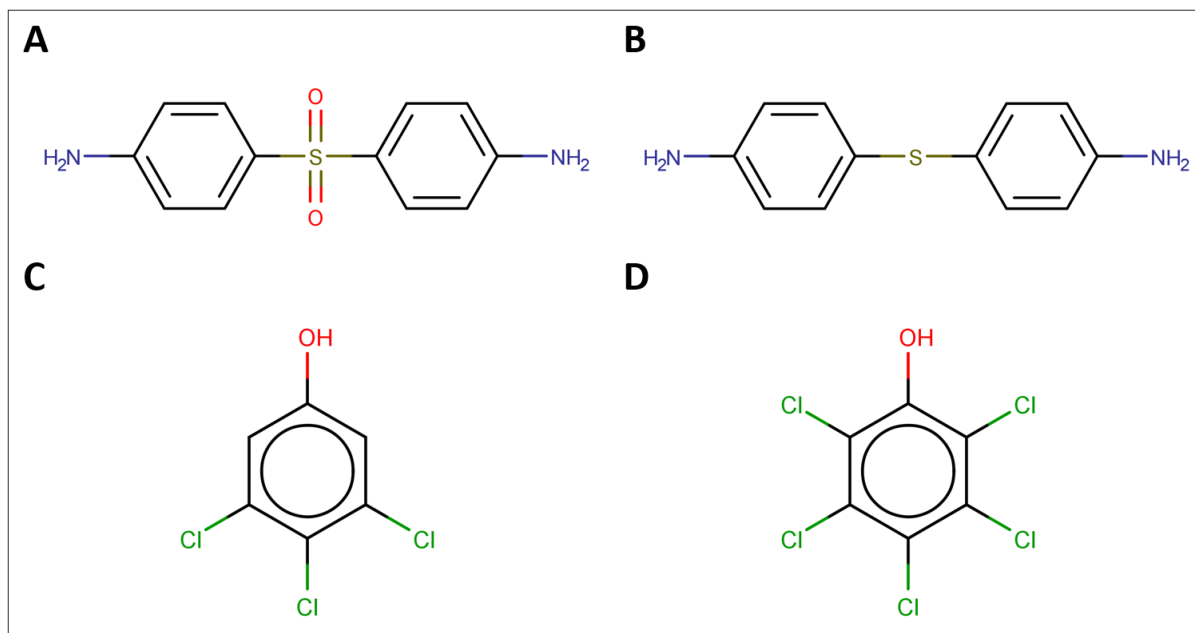
WATSON	CMR	PBT/vPvB	ED
Stoffen met mogelijke ZZS-zorg geanalyseerd	309	225	26
waarvan al ZZS	111	118	15
waarvan al pZZS	15	9	0
Stoffen met mogelijke ZZS-zorg aangetroffen	200	163	18
waarvan al ZZS	84	98	12
waarvan al pZZS	13	7	0
Stoffen niet structureel vergelijkbaar met ZZS	925	1009	1208
Totaal	1234	1234	1234

RIWA	CMR	PBT/vPvB	ED
Stoffen met mogelijke ZZS-zorg geanalyseerd	362	227	23
waarvan al ZZS	115	96	10
waarvan al pZZS	15	6	0
Stoffen met mogelijke ZZS-zorg aangetroffen	219	164	14
waarvan al ZZS	85	79	10
waarvan al pZZS	11	5	0
Stoffen niet structureel vergelijkbaar met ZZS	977	1112	1316
Totaal	1339	1339	1339

Meer ingezoomd op het type mogelijke ZZS-zorg, valt op dat een relatief groot deel van de mogelijke zorg te maken heeft met CMR- en PBT/vPvB-eigenschappen, terwijl de tool relatief weinig hormoonverstorende (ED-) stoffen signaleert. Dit heeft alles te maken met de werking van de tool zelf, die erkende ZZS als uitgangspunt neemt. Er zijn al veel verschillende stoffen als ZZS geïdentificeerd vanwege CMR- en/of PBT/vPvB-eigenschappen, maar nog relatief weinig vanwege hormoonverstoring. Daarom is de kans op een structuurgelijkenis voor de eerste twee soorten ZZS ook veel groter. Naarmate er meer stoffen als hormoonverstorend worden aangemerkt, zal de ZZS similarity tool er ook meer oppikken. Hierboven is de relevantie van PMT-stoffen al genoemd. Op dit moment onderzoekt het RIVM hoe stoffen op deze eigenschappen gescreend kunnen worden. Het RIVM werkt daarvoor samen met IenW en drinkwaterbedrijven.

Een paar stoffen uitgelicht

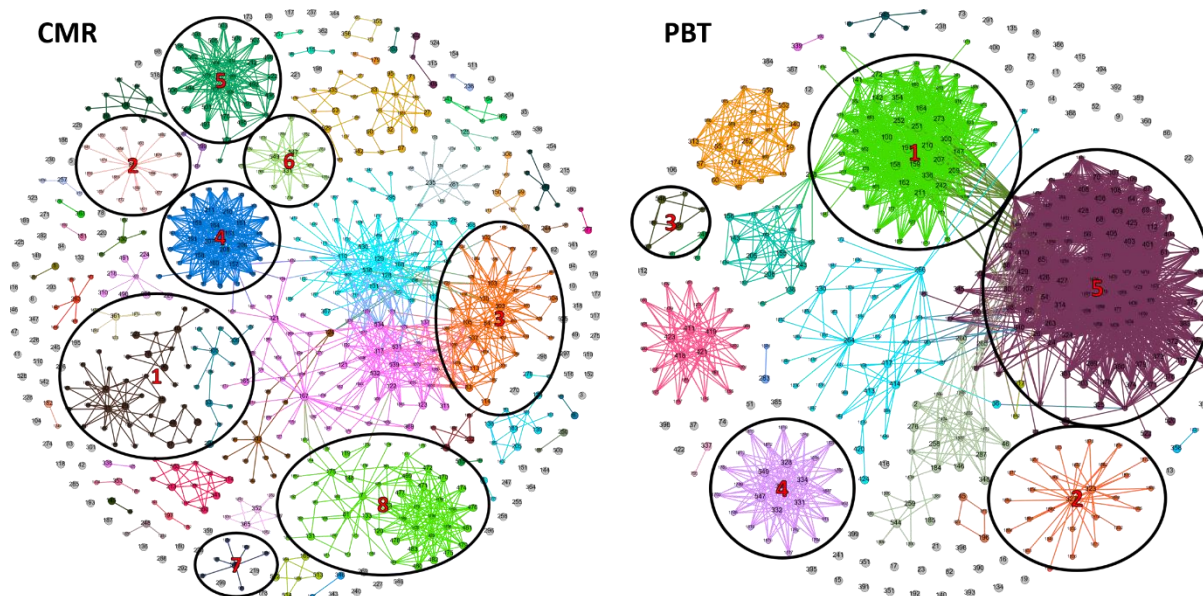
De ZZS similarity tool is een screeningsinstrument. Als een stof in de similarity tool boven komt drijven, is altijd een vervolgstap nodig. Twee voorbeelden van stoffen met een zeer grote gelijkheid zijn dapson en trichloorfenol (afbeelding 1). Dapson wordt toegepast bij de productie van producten als verf, lijm en harsen, maar het werkt ook als antibioticum. De stof lijkt erg op de ZZS 4,4'-thiodianiline. Dapson heeft op de pZZS-lijst gestaan vanwege hormoonverstorende eigenschappen, maar onder REACH was de conclusie dat er geen reden is voor maatregelen op dat punt. De ZZS-zorg die blijkt uit de vergelijking met 4,4'-thiodianiline is echter gerelateerd aan carcinogeniteit. Voor dapson zou daarom nog verder bekeken kunnen worden of dit aspect onder REACH ook al aan de orde is geweest en voldoende is afgedekt. Een ander voorbeeld is trichloorfenol. Deze stof is verwant aan pentachloorfenol, dat vroeger werd gebruikt als bestrijdingsmiddel en houtverduurzamingsmiddel en vanwege zijn PBT-eigenschappen op de ZZS-lijst staat. Trichloorfenol heeft geen registratie onder REACH en komt daardoor via die route niet op de pZZS-lijst. Het RIVM kan voor dit soort stoffen een stofadvies maken, waarin verder wordt ingegaan op de mogelijke ZZS-zorg. Als nader onderzoek de ZZS-zorg niet kan wegnemen, zouden waterbeheerders kunnen nagaan welke bronnen er zijn en welke maatregelen kunnen voorkomen dat de stof in het water terechtkomt.



Afbeelding 1. De stof dapson (A) lijkt op 4,4'-thiodianiline (B). Die stof is kankerverwekkend en is daarom aangemerkt als ZZS. Trichloorfenol (C) lijkt op pentachloorfenol (D). Pentachloorfenol is persistent, bioaccumulerend en toxisch (PBT)

Groepsaanpak

Naast het kijken naar individuele stoffen, kan de similarity tool ook helpen bij een groepsbenadering. De tool geeft aan op welke ZZS een bepaalde stof lijkt. Stoffen die allemaal op dezelfde ZZS(en) lijken, zouden mogelijk gegroepeerd kunnen worden, omdat ze een vergelijkbare structuur en vergelijkbare ZZS-zorg hebben. Als voorbeeld zijn de screeningsresultaten van de RIWA-dataset gevisualiseerd voor de CMR- en PBT/vPvB-zorg (afbeelding 2). De grotere punten zijn de ZZS en de kleinere de stoffen uit de RIWA-dataset. Als er een structurele gelijkenis is tussen een stof in de RIWA-dataset en een ZZS, is er een lijn getrokken tussen deze twee stoffen. Op deze manier ontstaan er clusters van stoffen die allemaal op vergelijkbare ZZS lijken. Verdere evaluatie moet uitwijzen of zo'n groep inderdaad uit structureel vergelijkbare stoffen bestaat, met vergelijkbare functionele groepen en een vergelijkbare biologische activiteit. Dit kan een reden zijn om bij eventuele maatregelen ook voor een groepsaanpak te kiezen en zo te voorkómen dat de ene probleemstof wordt ingeruild voor de andere.



Afbeelding 2. Clustering van stoffen met zorg vanwege CMR (links) en PBT/vPvB (rechts) voor stoffen in de RIWA-database. De kleuren geven verschillende stofgroepen aan en zijn hier genummerd. Links: 1. kleine gechloreerde en gebromeerde organische stoffen; 2. stoffen vergelijkbaar met 2-chloor-6-fluor-fenol; 3. nitrobenzenen; 4. PAK's; 5. ftalaten; 6. PFCA's; 7. PFSA's; 8. voornamelijk fenolen. Rechts: 1. PAK's; 2. gechloreerde fenolen; 3. PFSA's; 4. PFCA's; 5. gehalogeneerde aromaten. Een stof kan een link hebben met meerdere ZZS. De resultaten voor de Watson-database zijn nagenoeg hetzelfde

Conclusies

Dit artikel laat zien hoe de pZZS-lijst en de ZZS similarity tool meer inzicht kunnen geven in de aanwezigheid van (opkomende) zorgstoffen in rwzi's en oppervlaktewater. Beide methoden vullen elkaar aan. De pZZS-lijst bevat stoffen waarvoor onder REACH al het nodige onderzoek is gestart. Dit heeft het voordeel dat er voor een aantal stoffen op redelijk korte termijn duidelijkheid te verwachten is over de ZZS-zorg. Er moet wel rekening worden gehouden met de dynamiek van de lijst. Door nieuwe informatie gaan er stoffen af en komen er andere bij. De relevantie van de pZZS-lijst voor Nederlandse waterbeheerders zal groter worden naarmate er meer aandacht is voor stoffen die daadwerkelijk in Nederland worden geloosd en die door persistente en mobiele eigenschappen een bedreiging kunnen zijn voor de (drink)waterkwaliteit. De ZZS similarity tool is een hulpmiddel om grote groepen stoffen te screenen op mogelijke ZZS-eigenschappen en verder onderzoek te prioriteren. Waterbeheerders en drinkwaterbedrijven kunnen de pZZS-lijst en ZZS similarity tool gebruiken bij het verder inrichten van meetprogramma's en het RIVM kan hen daarbij ondersteunen. Voor bevoegde gezagen kan de pZZS-status en/of gelijkheid met erkende ZZS een extra onderbouwing zijn voor de informatieplicht voor producenten of gebruikers. Op deze manier kan een vroege screening latere problemen voorkomen.

Met dank aan RIWA, Deltares en STOWA voor het beschikbaar stellen van de databestanden.

Referenties

1. Poorter, L.R.M. de, Hogendoorn, E.A., Luit, R.J. (2011). *Criteria voor Zeer Zorgwekkende Stoffen*. Bilthoven: RIVM. Briefrapport 601357004/2011.
2. <https://rvs.rivm.nl/onderwerpen/Zeer-Zorgwekkende-Stoffen/Potentiele-ZZS>
3. Wassenaar, P.N.H., Rorije, E., Janssen, N.M.H., Peijnenburg, W.J.G.M., Vijver, M.G. (2019). 'Chemical similarity to identify potential Substances of Very High Concern – An effective screening method'. *Computational Toxicology*, 12: 100110.
4. <https://rvszoekstelsysteem.rivm.nl/ZzsSimilarityTool>