

Sleutelfactor Toxiciteit



Achtergronddocument voor de opzoektabelen voor de relaties Landgebruik-scenario's, Stoflijsten en Bioassays

Achtergronddocument beschikbare kennis bij de sleutelfactor Toxiciteit

Auteurs:

Tessa Pronk (KWR Water)

Leo Posthuma (RIVM)

Contact: tessa.pronk@kwrwater.nl

Datum: 30 oktober 2021

Bij verwijzing naar deze notitie graag de volgende gegevens gebruiken:

Pronk, T. and L. Posthuma (2021). Achtergronddocument voor de opzoektabelen voor de relaties Landgebruik-scenario's, Stoflijsten en Bioassays. Achtergronddocument beschikbare kennis bij de sleutelfactor Toxiciteit. Versie 1, 30 oktober 2021. KIWK-Toxiciteit Notitie S5. Amersfoort, the Netherlands. Kennis Impuls Water Kwaliteit.

Bij dit document hoort een opzoektabel 'landgebruik-stoffen-bioassays', die is samengesteld door T. Pronk.



Highlights

1. De ecologische sleutelfactor Toxiciteit versie 2 (ESFT2) levert praktische hulpmiddelen om chemische verontreiniging te duiden en via maatregelen aan te pakken
2. Er bestaat een relatie tussen landgebruik en het gebruik en de emissies van bepaalde stoffen: dat levert “vingerafdrukken van stoffen”
3. Deze vingerafdrukken zijn in een opzoektabel samengevat
4. Er bestaat een relatie tussen stoffen, stoffeigenschaften en bioassays, waardoor bioassays op bepaalde stoffen wel, en op andere stoffen niet reageren
5. Deze relaties zijn in een opzoektabel samengevat
6. De twee opzoektabellen leveren belangrijke, handige informatie voor het waterbeheer:
 - a. De opzoektabel landgebruik→stoffenlijst geeft informatie over stoffen die mogelijk bedreigend zijn, en (dus) voor hun monitoring en de diagnose van hun eventuele rol
 - b. De opzoektabel stof→bioassay geeft informatie over bioassays die gevoelig zijn voor een stof
7. Beide tabellen kunnen omgekeerd gebruikt worden:
 - a. Als een stof wordt aangetroffen kan opgezocht worden welke bronnen mogelijk relevant zijn
 - b. Als een bioassay een respons toont, kan opgezocht worden welke stoffen er mogelijk relevant zijn
8. De opzoektabellen zijn ‘groei-documenten’ die door toenemende kennis kunnen worden geactualiseerd en uitgebreid



Inhoudsopgave

Highlights	2
Inhoudsopgave.....	3
1 Inleiding.....	4
1.1 Grote variatie in chemische verontreinigingen.....	4
1.2 Grip op de variatie: landgebruik.....	4
1.3 Handige toepassingen: opzoektabellen.....	4
1.3.1 Opzoektabel: relaties landgebruik – stoffen	4
1.3.2 Opzoektabel: relaties stoffen - bioassays.....	5
2 Methode en achtergrond van de Scenario-stoflijsten.....	6
3 Methode en achtergrond van de Stoffen - Bioassaylijsten	7
3.1 Beschrijving nut en werkwijze	7
3.2 Voorbeeld 1: ILOW RWZI gidsstoffen.....	8
3.3 Voorbeeld 2: scenario ‘Lelies (bol)’	9
Bronnen:	10
Colofon.....	11
Referenties.....	12



1 Inleiding

1.1 Grote variatie in chemische verontreinigingen

Vanwege de grote mogelijke variatie van het voorkomen van stoffen in ruimte en tijd is het in een watersysteemanalyse om concrete verwachtingen af te leiden van de stoffen die aangetroffen zouden kunnen worden, en van hun concentraties. Daarvoor biedt de KRW een systematische analyse, de zogenoemde DPSIR-causale analyse (EC, 2003; Posthuma et al., 2021). In een DPSIR-analyse verkent de waterbeheerder op systematische wijze welke gegevens er bestaan over de *Drivers* (bevolkingsdichtheid en typen economische activiteiten), de *Pressures* (de typerende stoffen passend bij de *Drivers*), de *Status* (de waterkwaliteit afgemeten aan abiotische drukfactoren) en de *Impacts* (de waterkwaliteit afgemeten aan de effectmaat, zoals de ecologische toestand en de zuiveringsopgave), en wat die – in samenhang – betekenen voor de afleiding van maatregelen (de *Respons*, R).

1.2 Grip op de variatie: landgebruik

Als de waterbeheerder kijkt naar de vormen van landgebruik en hun (te verwachte) dynamiek van lozingen van stoffen naar het watersysteem, dan kan *a priori* een verwachting afgeleid worden van de aard en dynamiek van de blootstelling aan stoffen. De ‘inspectie’ van een landschap aan de hand van scenario’s van landgebruik kan leiden tot de verwachting dat er bijvoorbeeld in een landbouwgebied in de winter een relatief constante relatief lage blootstelling aan chemische stoffen zal bestaan die ontstaat door lozingen van huishoudens, met in het groeiseizoen hogere tijdelijke pieken van blootstelling aan bestrijdingsmiddelen.

Bij ‘monitoring’ worden de parameters gemeten die uit een eerdere (DPSIR-) analyse zijn afgeleid, en die de vorm hebben van de stoffenlijsten voor het EU en het NL-niveau, maar die onterecht de lokaal vóórkomende stoffen negeren. Analyses – zowel van simulaties als van waarnemingen uit het veld – suggereren dat verschillende vormen van landgebruik verschillende “vingeafdrukken van stoffenmengsels” in benedenstroomse watersystemen veroorzaken.

De sleutelfactor toxiciteit (ESFT2) levert vanwege deze waarneming een opzoektabel, zodat waterbeheerders de stoffenlijsten die behoren bij verschillende vormen van landgebruik kunnen opzoeken.

In de ‘Scenario-stoflijsten’ zijn een aantal van deze stoflijsten opgesteld. Dit completeert de aanpak via aandachtstoffenlijsten, die tot heden de nadruk hebben gelegd op het Europese niveau (prioritaire stoffen, 45) en NL-specifieke stoffen (ca. 100), en door de Scenario-stoflijsten aangevuld worden met relevante aandachtstoffen voor meer lokale ruimtelijke niveaus. De scenario’s kunnen gaandeweg steeds verder gespecificeerd worden, en voorzien worden van typerende lijsten van belangrijke stoffen.

1.3 Handige toepassingen: opzoektabellen

1.3.1 Opzoektabel: relaties landgebruik – stoffen

ESFT2 levert als hulpmiddel een opzoektabel die gebaseerd is op waargenomen verbanden tussen landgebruik en stoffen. De tabel kan in twee richtingen gebruikt worden:

1. Het landgebruik is bekend, en de waterbeheerder kan afleiden:
 - a. Welke stoffen mogelijk gemonitord moeten worden
 - b. Welke stoffen mogelijk bijdragen aan effecten



2. Er is een stof aangetroffen, en de waterbeheerder kan nagaan welke bronnen er mogelijk zijn.

1.3.2 Opzoektabel: relaties stoffen - bioassays

ESFT2 levert als hulpmiddel een opzoektabel die gebaseerd is op waargenomen verbanden tussen stoffen en effecten in bioassays. De tabel kan in twee richtingen gebruikt worden:

1. De stof is bekend (of : wordt vermoed via de relatie landgebruik→stoffen), en de waterbeheerder kan afleiden:
 - a. Welke bioassays ingezet kunnen worden om effecten van de stoffen op te sporen
2. Er is een bioassay die een respons vertoont, en de waterbeheerder kan afleiden welke stoffen hieraan kunnen hebben bijgedragen (eventueel vervolgd door de opzoektabel stoffen→landgebruik, en het daardoor aanwijzen van mogelijke bronnen).



2 Methode en achtergrond van de Scenario-stoflijsten

De ‘scenario-Stoflijsten’ staan momenteel in een Excel bestand op de website van de ESFT2. Verschillende scenario’s kunnen hierin worden geselecteerd, en de stoffen die hiermee geassocieerd zijn worden getoond.

Tabel 1. Overzicht van huidige Scenario-stoflijsten

Thema	Scenario-stoflijst	Selectie	Bron:
Rivieren	Aansluiting op de Rijn vanuit Lobith, Aansluiting op de Maas vanuit Eijsden	<ul style="list-style-type: none"> Stoffen die bij de grensovergang met gemiddeld >0.1 µg/l of 0.1 mg/l Nederland instromen 	RIWA, 2016-2018
Afvalwater	Invloed van een Riolwaterzuiveringsinst allatie	<ul style="list-style-type: none"> Stoffen die in minstens 25 RWZI’s met gemiddelde >0.1 µg/l uitstromen 	Watson Database, 1990-2015
Landbouw	Invloed van landbouwtypen Appelteelt, Winterpeen, etc.	<ul style="list-style-type: none"> Stoffen die met >10 kilo in een bepaalde teelt in Nederland wordt gebruikt Stoffen die in het LM GBM qua voorkomen hoog uit de toetsing tegen JGMKN/MTR komen 	CBS, 2016 (gebruik) LM GBM 2018 (gemeten)



3 Methode en achtergrond van de Stoffen - Bioassaylijsten

3.1 Beschrijving nut en werkwijze

In de '[Scenario-Stoflijsten](#)' (in Excel) kunnen emissie scenario's worden geselecteerd, waardoor de hiermee geassocieerde stoffen worden getoond. Indien gewenst kunnen hiermee selecties van bioassays worden gemaakt. Deze zijn dan gebaseerd op informatie over de toxicologische effecten (voor zover bekend) van individuele stoffen die aanwezig zijn of verwacht worden. Per stof zijn bekende effecten onderzocht, waarbij een onderscheid kan worden gemaakt tussen ecotoxicologische effecten, humaan-relevante mechanismen en genotoxiciteit. Dit kan gebruikt worden voor een voorlopig advies over relevante bioassays die toegepast kunnen worden naast chemische metingen. Hieronder zijn 2 voorbeelden van het gebruik van de informatie in de '[Scenario-Stoflijsten](#)' bijgevoegd (ILOW RWZI gidsstoffen en scenario 'Lelies (bol)').

n.b. Voor een bioassay selectie voor stoffen *anders dan* de stoffen in de 'scenario-Stoflijsten' kan de bioassay '[Maatwerk-tool](#)' gebruikt worden. Deze '[Maatwerk-tool](#)' selecteert het meest relevante eindpunt voor de stof(fen) van interesse, waar dan een bioassay bij gezocht kan worden.

De aanwijzingen voor het gebruik van specifieke bioassays zijn gebaseerd op en versimpelde weergave van de toxicologische werkelijkheid, waarin nog in beperkte mate rekening gehouden kon worden met concentratie-afhankelijkheid en, in het geval van aanwijzingen voor genotoxiciteit bioassays, specifieke mechanismen. Daarom moeten deze aanwijzingen niet gezien worden als absolute uitkomsten, maar als ondersteuning voor de overwegingen bij het kiezen van een bruikbare set bioassays. De aanwijzing (voor een bepaalde bioassays, per stof) is **negatief** als er in de geraadpleegde databases informatie beschikbaar is over het ontbreken van activiteit. Als de verzamelde informatie aanwijst dat activiteit redelijkerwijs verwacht kan worden is de aanwijzing **positief**. In veel gevallen is voor specifieke stoffen (nog) geen informatie beschikbaar (**geen gegevens**). Het is belangrijk te realiseren dat op basis van deze verzamelde informatie bioassays voor een specifieke casus kunnen worden voorgesteld maar geen risico-uitspraken kunnen worden gedaan over mogelijke effecten op humane gezondheid of het milieu.

Omdat het om grote aantallen stoffen gaat is de benodigde informatie verkregen uit publieke en rijkgepulde databases: de NORMAN ecotoxicology database (www.norman-network.com/nds/ecotox/), CompTox Chemicals Dashboard (comptox.epa.gov/dashboard), en PubChem (pubchem.ncbi.nlm.nih.gov). De verzamelde gegevens kunnen in de toekomst worden aangevuld uit andere informatiebronnen, nieuwe gegevens en gerichte database- en literatuurstudies. De verzamelde ecotoxicologische informatie is vertaald naar een aanwijzing of voor stoffen effecten bekend zijn in *in vivo* bioassays watervlooiën en algen. De verzamelde humaan-mechanistische informatie is vertaald naar een aanwijzing of redelijkerwijs effecten verwacht kunnen worden in specifieke mechanistische (CALUX) testen. Dit is op basis van de 'hit-call' in analoge bioassays in ToxCast. Carcinogeniteit classificaties (zoals mogelijke, verwachte of bewezen carcinogeniteit) zijn vertaald naar een aanwijzing voor de toepassing van een of meerdere genotoxiciteit bioassays (hieronder valt niet de p53-CALUX omdat deze al onder de CALUX assays is opgenomen).

Omdat deze database '[Scenario Stoflijsten](#)' is opgebouwd op basis van een beperkt aantal informatiebronnen kan niet worden uitgesloten dat stoffen wel een effect geven in een bioassay, ook al zijn hier nog geen gegevens bekend. In specifieke gevallen kan van een individuele bekende of onbekende stof zoveel aanwezig zijn dat activiteit in een bioassay verwacht kan worden, ook al wordt



dit niet verwacht op basis van de hier verzamelde aanwijzingen. Omdat hier geen rekening is gehouden met concentratie-afhankelijkheid kan ook niet worden uitgesloten dat een watermonster geen effect geeft in de bioassay ondanks aanwezigheid van stoffen waarvan een effect in de bioassay bekend is.

3.2 Voorbeeld 1: ILOW RWZI gidsstoffen

Voor het STOWA/ILOW onderzoek naar medicijnresten in afvalwater zijn gidsstoffen gekozen (Bron: [STOWA 2020](#)). De aanwijzingen voor bioassays voor 11 gidsstoffen aanwezig in de ‘[Scenario Stoflijsten](#)’ worden als volgt samengevat:

Aanwijzing per bioassay per stof	4-methyl-1H-benzotriazol	5-methyl-1H-benzotriazol	benzotriazol	carbamazepine	claritromycine	diclofenac	hydrochloorthiazide	metoprolol	sotalol	sulfamethoxazol	trimethoprim
Daphnia Bioassay	neg	neg	neg	pos	?	pos	?	?	?	neg	neg
Algen Bioassay	?	?	neg	?	?	?	?	?	?	?	?
ER-CALUX	?	neg	pos	pos	?	?	pos	neg	?	?	?
anti-AR-CALUX	?	?	neg	neg	neg	?	neg	?	?	?	neg
AR-CALUX	?	neg	neg	neg	neg	?	neg	neg	?	?	neg
GR-CALUX	?	neg	neg	neg	?	?	neg	neg	?	?	?
PXR-CALUX	?	neg	neg	pos	?	?	pos	pos	?	?	?
DR-CALUX / PAH-CALUX	?	pos	pos	neg	?	?	neg	?	?	?	?
PPAR γ -CALUX	?	neg	neg	neg	?	?	pos	neg	?	?	?
PR-CALUX	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
anti-PR-CALUX	?	?	?	?	?	?	?	pos	?	?	?
NRF2-CALUX	?	?	neg	neg	?	?	neg	?	?	?	?
p53-CALUX met en zonder S9	?	?	pos	neg	neg	?	neg	?	neg	?	neg
Genotoxicity Bioassay	?	?	?	?	?	?	pos	?	?	neg	?



Voor een aantal bioassays worden aanwijzingen gevonden dat redelijkerwijs effecten verwacht kunnen worden van sommige gidsstoffen. Voor meerdere bioassays is geen eenduidige uitspraak mogelijk over de toepasbaarheid door het ontbreken van gegevens over effecten.

3.3 Voorbeeld 2: scenario 'Lelies (bol)'

De aanwijzingen voor de 40 stoffen die geassocieerd zijn met dit scenario in de excel sheet '[Scenario Stoflijsten](#)' worden als volgt samengevat:

Aanwijzing per bioassay	positief (%; n = 40)	negatief (%; n = 40)	geen gegevens (%; n = 40)
Daphnia Bioassay	32,5 ^a	67,5	0
Algen Bioassay	22,5	40	37,5 ^b
ER-CALUX	27,5	45	27,5
anti-AR-CALUX	40	32,5	27,5
AR-CALUX	10	65	25
GR-CALUX	5	67,5	27,5
PXR-CALUX	67,5	5	27,5
DR-CALUX / PAH-CALUX	22,5	50	27,5
PPAR γ -CALUX	52,5	20	27,5
PR-CALUX	2,5	5	92,5
anti-PR-CALUX	42,5	0	57,5
NRF2-CALUX	50	20	30
p53-CALUX met en zonder S9	17,5	52,5	30
Genotoxicity Bioassay	22,5	30	47,5

a. merendeel op basis van chronische ecotoxicologische metingen

b. voor klein deel: data ontoereikend

Op basis van het aantal wellicht actieve stoffen is geen duidelijk verschil tussen de toepasbaarheid van de Daphnia of Algen bioassay. Beide bioassays zouden kunnen worden toegepast. Slechts een klein aantal met dit scenario geassocieerde stoffen ($n \leq 10\%$) zijn redelijkerwijs verwacht actief in de AR-CALUX, GR-CALUX en PR-CALUX. Op basis hiervan zijn dit de eerste kandidaten om als bioassay weg te laten. Voor de PR-CALUX ontbreekt de kennis (nog) voor een groot deel van de stoffen of activiteit redelijkerwijs verwacht zou kunnen worden. Er zijn meerdere stoffen met dit scenario geassocieerd die een carcinogeniteit classificatie hebben waardoor de toepassing van een of meerdere genotoxiciteit bioassays op zijn plaats is.



Bronnen:

Voor rivieren hebben we de dataset van RIWA gebruikt. Deze dataset is beschikbaar op verzoek bij RIWA riwa@RIWA.org.

Voor afvalwater uit RWZI's hebben we de Watson database gebruikt. Deze dataset is te benaderen via de website van de emissieregistratie:

<http://www.emissieregistratie.nl/erpubliek/erpub/wsn/default.aspx>. Er is niet geselecteerd, alle data voor effluent en gehalte stoffen zijn gedownload.

Voor stoflijsten met betrekking tot gebruik in landbouw zijn de lijsten van het CBS gebruikt:

- Gebruik gewasbeschermingsmiddelen in de landbouw; werkzame stof, toepassing (gedownload in 2019)
https://opendata.cbs.nl/statline/portal.html?_la=nl&_catalog=CBS&tableId=84010NED&_the_me=234

Daarnaast zijn stoflijsten met betrekking tot het aantreffen in landbouw en getoetst aan de JG-MKN/MTR via het rapport 'Landelijk meetnet gewasbeschermingsmiddelen Land-en Tuinbouw, evaluatie 2018' (de Weert, 2019, Deltares). <https://www.uvw.nl/wp-content/uploads/2020/03/Landelijk-Meetnet-Gewasbeschermingsmiddelen-Land-en-Tuinbouw-2018.pdf?x45500>



Colofon

Deze notitie is geschreven in het kader van het project Toxiciteit van de Kennisimpuls Waterkwaliteit. In de Kennisimpuls werken Rijk, provincies, waterschappen, drinkwaterbedrijven en kennisinstituten aan meer inzicht in de kwaliteit van het grond- en oppervlaktewater en de factoren die deze kwaliteit beïnvloeden. Daarmee kunnen waterbeheerders en andere partijen de juiste maatregelen nemen om de waterkwaliteit te verbeteren en de biodiversiteit te vergroten.

In het programma brengen partijen bestaande en nieuwe kennis bijeen, en maken ze deze kennis (beter) toepasbaar voor de praktijk. Hiermee verstevigen ze de basis onder het waterkwaliteitsbeleid. Het programma is gestart in 2018 en duurt vier jaar. Het wordt gefinancierd door het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat, STOWA, waterschappen, provincies en drinkwaterbedrijven.

Deze notitie is opgesteld in het kader van het Kennis Impuls Water Kwaliteit project “Toxiciteit” door Tessa Pronk van KWR Water Research Institute en Leo Posthuma van RIVM. De inhoud is voorgelegd voor collegiale toetsing aan het kernteam en de gebruikersgroep van het project. Hun suggesties voor verbetering zijn in de eindversie verwerkt. De in deze notitie gepresenteerde kennis is gebaseerd op de meest recente inzichten in het vakgebied. Desalniettemin moeten bij toepassing ervan de resultaten te allen tijde kritisch worden beschouwd. De auteur(s) en STOWA kunnen niet aansprakelijk worden gesteld voor eventuele schade die ontstaat door toepassing van het gedachtegoed uit deze publicatie.



Referenties

- EC 2003 Common Implementation Strategy for the Water Framework Directive (2000/60/EC). Guidance Document No. 3. Analysis of Pressures and Impacts., EC, CIS-Working Group 2.1 - IMPRESS, Brussels, Belgium.
- Posthuma, L., Van Driezum, I., Van Gils, J. and Pronk, T. 2021 De DPSIR-aanpak van de kaderrichtlijn water (KRW) en toepassing en nut voor de Ecologische Sleutel Factor Toxiciteit (versie 2.0). Achtergronddocument beschikbare kennis bij de sleutelfactor Toxiciteit. Versie 1, 30 oktober 2021. . Kennis Impuls Water Kwaliteit (ed).

