



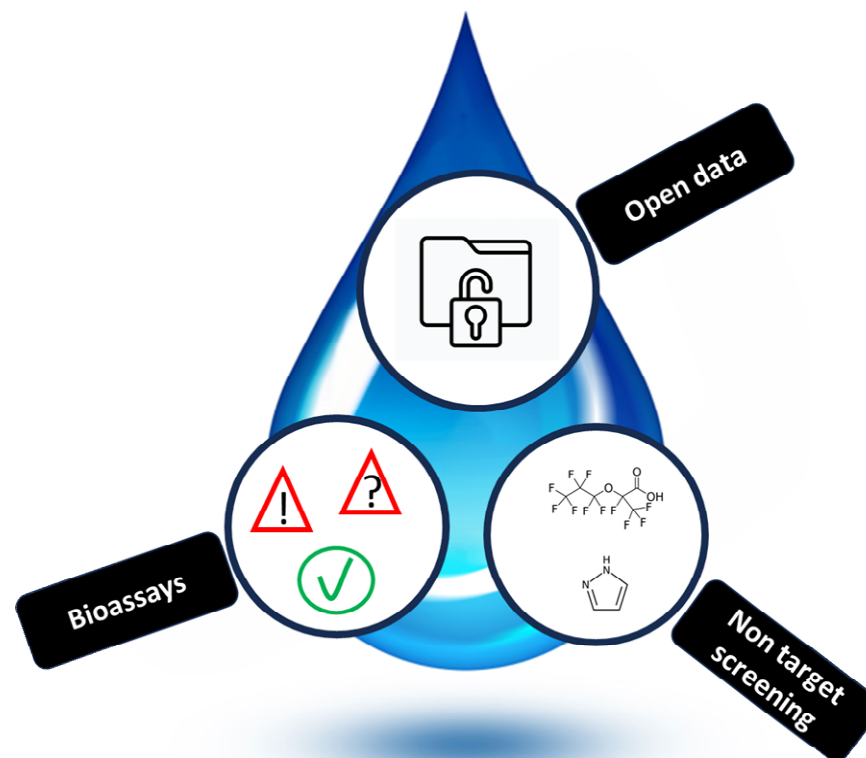
Onthullen van verholde stoffen in de waterketen

Samenvatting

De omvang en diversiteit van de productie van organische chemicaliën neemt al decennia toe. De emissie, blootstelling en/of effecten van deze chemicaliën zijn grotendeels onbekend (verhuld). Beter informatie van de producenten, kennis van omzettingsprocessen en geavanceerde analytische en toxicologische gereedschappen kunnen tezamen deze stoffen onthullen en daarmee de waterkwaliteit beter beoordelen. Dit document beschrijft hoe dat zou kunnen.

Consequenties voor u

	Laag	Middel	Hoog	Beknopte uitleg
Impact				Een breed spectrum van stoffen is in potentie aanwezig of/welke problematisch zijn is niet bekend. Dat is het probleem
Zekerheid				Overal zijn verholde stoffen of worden ze gevormd. In producten, afvalstromen en bronnen van drinkwater



Onthullen van verholde stoffen in de waterketen



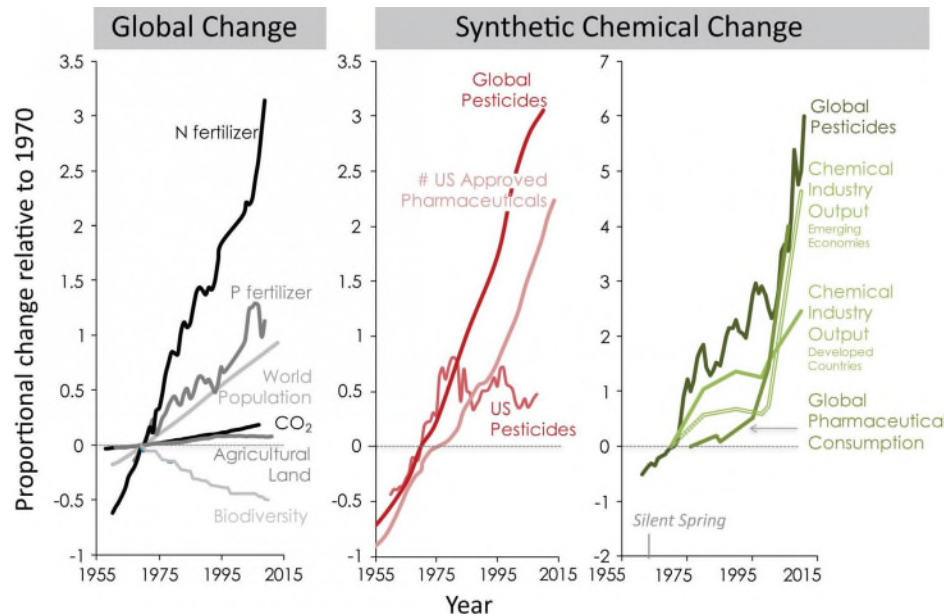
Figuur 1: Synthetische chemicaliën onderdeel van 'global change' (Bron (1))

Dit maakt de analyse van hun emissies naar het (water) milieu, gedrag in het milieu en potentieel risico voor mens en natuur lastig te bepalen.

Trendbeschrijving en achtergrond

Chemicaliën in het milieu

De omvang en diversiteit van de productie van organische chemicaliën neemt al decennia toe (1). Bovendien kunnen stoffen en deeltjes tijdens toepassing, emissies en in het milieu kunnen worden omgezet in andere stoffen of deeltjes (2).



De eigenschappen van deze omzettingsproducten kunnen verschillen van de moederstoffen. Dat maakt dat ook hun gedrag in de waterketen én hun effect op mens en milieu van die van de moederstoffen (kunnen) verschillen. Omzettingsproducten zijn bij de bepaling van de waterkwaliteit of analyse van risico's vaak slechter in beeld dan hun moederstoffen (3). Dit is bijvoorbeeld omdat ze onbekend zijn, niet worden onderzocht, niet (goed) meetbaar zijn (4) (5). De voorliggende trendalert sorteert de verholde stoffen. Dit zijn zowel moederstoffen als hun omzettingsproducten. Er wordt geschetst wanneer deze een probleem kunnen vormen voor de waterkwaliteit en beschrijft de instrumenten om deze stoffen en hun effecten te onthullen.

Omzetting en mineralisatie van organische stoffen

Organische stoffen zijn, onder de juiste omstandigheden en met voldoende tijd, te mineraliseren. Dat wil zeggen dat de stoffen afbreken tot CO₂, H₂O en anorganische verbindingen die worden gevormd uit de andere aanwezige elementen zoals N, P, S, Cl, I, F of Br. In de realiteit zijn de organische stoffen of hun omzettingsproducten onder de meeste milieuecondities vaak robuust of worden continue gebruikt en geëmitteerd waardoor in het milieu continue een breed spectrum aan moederstoffen en omzettingsproducten aanwezig is, ook stoffen die relatief snel kunnen worden afgebroken (6).



Persistentie als ontwerpcriterium voor organische stoffen

In veel gevallen wordt een (organische) stof of materiaal ontworpen voor de specifieke toepassing. Daarbij is snelle omzetting of verwerking meestal ongewenst. Veel toegepaste stoffen zijn daarom persistent. Vaak is dit persistenter dan strikt noodzakelijk voor hun toepassing. Het gevolg daarvan is dat stoffen die decennia geleden gebruikt en geëmitteerd zijn nog steeds in het milieu worden aangetroffen (7). Als reactie daarop worden bestrijdingsmiddelen en industriële stoffen in de milieuwetgeving ook beoordeeld op hun persistentie (8). Ze dienen binnen redelijke termijn af te breken om in diverse milieucapartimenten (9) om op de markt toegelaten te worden. Dit kan leiden tot conflicterende ontwerpcriteria. De meeste toepassingen van organische verbindingen zijn echter niet voor de eeuwigheid. Bovendien kunnen maatregelen worden genomen om omzetting tijdens de toepassing te beperken. Daardoor kunnen de ontwerpcriteria vaak worden verschoven naar 'voldoende persistent' voor toepassing en 'voldoende afbreekbaar' voor toelating en milieu.

De persistentie van de moederstoffen na emissie is echter sterk afhankelijk van de milieumcondities waardoor potentieel afbreekbare stoffen in sommige milieumatrices (bv. bodem sediment) of situaties (lage temperatuur, redox condities of pH) persistent blijken. De evaluatie van persistentie in de beoordeling van stoffen biedt daarom niet altijd voldoende bescherming van het milieu voor het brede, almaar groeiende spectrum aan organische stoffen dat wordt geproduceerd en toegepast. Bovendien speelt voor bestrijdingsmiddelen, biociden en industriële stoffen de persistentie een rol speelt in de toelating op de Europese markt, maar geldt dit niet voor humaan toegepaste geneesmiddelen (10). Bij humane geneesmiddelen bestaat wel een zeer uitgebreid beoordelingskader om de therapeutische werking en neveneffecten te

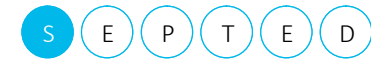
toetsen. Het beoordelingssysteem is niet altijd toegesneden op (persistente) omzettingsproducten. Waar voor bestrijdingsmiddelen ook relevante omzettingsproducten/metabolieten worden beoordeeld geldt dit niet voor industriële stoffen. Ten slotte heeft zelfs het beoordelen van de omzettingsproducten van bestrijdingsmiddelen heeft omissies omdat de degradatiestudies niet altijd representatief voor alle milieumcondities waarin bestrijdingsmiddelen worden toegepast. Het gevolg is dat de gevormde omzettingsproducten per situatie kunnen verschillen (11).

Het ontbreken van kennis en monitoring van moederstoffen en omzettingsproducten in de waterketen maakt dat dergelijke stoffen verhuld blijven voor de beoordeling van de waterkwaliteit. In de volgende paragraaf wordt aan de hand van een aantal voorbeelden beschreven waarom of in welke situatie deze stoffen niet altijd worden opgemerkt en dus verhuld blijven, en hoe ze dat wel kunnen worden.

Relevantie

Verholde organische stoffen

Organische microverontreinigingen kunnen om verschillende redenen in de waterketen onopgemerkt blijven en in de wet en regelgeving de dans ontspringen. We onderscheiden verschillende situatie en daarbij horende 'verholde' stoffen. Dit betreft zowel geproduceerde (moeder)stoffen als hun omzettingsproducten. Deze verschillende verholde stoffen hebben elk hun eigen kennisvragen en aanpak nodig.



Verholde impact van organische stoffen

Stoffen waarvan gebruik en emissie en zelfs het voorkomen in het milieu bekend is lijken niet ‘verhuld’ te zijn. Als deze stoffen op termijn echter problematischer voor mens en milieu blijken dan vooraf werd gedacht, was wel het ‘probleem’ wél verhuld. De historie ken diverse voorbeelden hiervan. Dit heeft geleid tot de uitfasering van diverse bestrijdingsmiddelen en industriële stoffen. Bijvoorbeeld chloorhoudende koolwaterstoffen zoals polychloorbiphenylen (PCBs, industriële stof), dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT, insecticide) vier decennia geleden, het afgelopen decennium de neonicotinoiden (insecticide) en de huidige discussie over de uitfasering van per- en polyfluoralkylstoffen (PFAS). Geneesmiddelen worden soms ook verboden of in hun toepassing beperkt. Daar geven echter de therapeutische werking, bijwerkingen en risico voor de gebruiker de doorslag, niet de gevolgen voor het (water)milieu.

De stoffen die in het verleden vanwege hun milieurisico zijn verboden hebben één belangrijke eigenschap gemeen. Ze zijn persistent, waardoor ze ver van hun toepassing worden aangetroffen en in het milieu kunnen ophopen waardoor mens en milieu aan deze stoffen kan worden blootgesteld.

Verholde organische stoffen in complexe producten

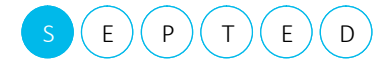
Producten gemaakt voor consumenten en professionals bevatten vaak vele tientallen stoffen. De complexiteit van dergelijke producten maakt de beoordeling van de stoffen in deze producten zeer lastig. Men ziet als het ware door de bomen het bos niet meer. Consumentenproducten zoals verzorgingsproducten bevatten vaak vele tientallen stoffen met verschillende functies voor het eindproduct, zoals geur, kleur, structuur, het waarborgen van de stabiliteit en houdbaarheid én stoffen die relevant zijn voor de

functie of toepassing van het product (12). Bovendien kan dezelfde stof, zoals een biocide, in verschillende producten zitten maar niet onder dezelfde beoordeling vallen, omdat niet de biocide-werking van de stof maar de biocide-claim van de fabrikant bepaalt of het product met de stof als biocide wordt getoetst (13, 14). Biociden zijn ontworpen om effecten te hebben op biologische systemen, daarom is de kans op een impact voor mens en milieu groot, ongeacht of ze door de fabrikant als biocide zijn aangemerkt. Deze situatie is vanuit het oogpunt van de bescherming van mens en milieu ongewenst.

Simpelere producten (met minder ingrediënten), betere informatie van recepturen en volumina van ingrediënten van fabrikanten (open data) en een strenger afwegingskader bij het toevoegen of vervangen van de ingrediënten helpt om een beter beeld te krijgen van deze stoffen. Een manier om de productsamenstelling te versimpelen kan met behulp van het zogenoemde ‘essential use’ concept (essentieel gebruik-concept (15, 16)). Daarin wordt afgewogen welke impact een stof(groep) op het milieu heeft en hoe (maatschappelijk) essentieel de toepassing van de stof (in een product) is. Als de resterende stoffen in de producten publiek beschikbaar worden gemaakt, is het voor milieuchemici en toxicologen makkelijker om te beoordelen naar welke stoffen aandacht behoeven.

Verholde omzettingsproducten

Zoals hierboven beschreven zijn niet alle moederstoffen in beeld. Hun omzettingsproducten zijn vaak nog lastiger in beeld te krijgen. De omzetting van stoffen is afhankelijk van de condities en matrices bij toepassing en in het milieu waar ze terecht komen. Factoren zoals temperatuur, (zon)licht chemische condities en reagentia (pH, redox conditie, aanwezigheid van reactieve moleculen) en biologische



activiteit (micro-organismen, enzymen etc.) hebben invloed op de omzetting, de omzettingroutes en daarmee op de omvang én samenstelling van de gevormde omzettingsproducten. Hieronder onderscheiden we verschillende typen verholde omzettingsproducten.

Functionele omzettingsproducten

Sommige stoffen worden ontworpen om bij toepassingen omgezet te worden. Dit geldt voor bijvoorbeeld bij het aanbrengen van coatings of lijmmaterialen die reageren of polymeriseren. Sommige bestrijdingsmiddelen en geneesmiddelen (pro-drugs and pro-pesticides) zijn zo ontworpen dat ze nadat ze in het milieu of in het organisme terecht komen worden omgezet in de werkzame stof (17). Bijvoorbeeld het geneesmiddel sulfasalazine, dat door bacteriën in de darmen van de patiënt wordt omgezet in een actieve ontstekingsremmer omdat orale inname van de actieve stof onvoldoende de darmen bereikt. Als dit niet goed in beeld is, is niet altijd direct duidelijk welke stof beoordeeld dient te worden of naar welke stof moet worden gezocht in het milieu.

Deze stoffen zijn ontworpen om omgezet te worden en relevante informatie als mate van omzetting en onder welke condities deze omzetting plaatsvindt is, als onderdeel van de productontwikkeling doorgaans bekend. Door deze informatie publiek beschikbaar te maken is het voor milieuchemici en toxicologen makkelijker om te bepalen waar men zich op moet richten.

Verborgene omzettingsproducten

Er bestaan echter ook stoffen die zijn ontworpen om te worden omgezet zodat ze als product voldoen aan wet en regelgeving. Dit geldt vooral voor stoffen waarbij de beoordelingscriteria van wet en regelgeving (te) veel conflicteren met de gewenste eigenschappen bij de beoogde toepassing. Een bekend voorbeeld hiervan zijn fluoro telomer sulfonates (FTS) een type PFAS precursor die wordt toegepast in (o.a.) blusschuim. FTS is de vervanger van PFOS (perfluorooctaansulfonaat) en PFOA (perfluorooctaan) dat de afgelopen decennia is verboden. FTS wordt bij toepassing echter snel omgezet in PFCAs (perfluorocarboxylzuren) PFCAs zijn net als PFOS en PFOA zeer persistent (18) en hebben dezelfde basisstructuur als PFOA, met een iets kortere fluorketen.

Het ontwerpen van een stof om aan regelgeving te voldoen waarbij de omzettingsproducten qua milieu impact en/of eigenschappen in wezen niet anders zijn dan de eerder verboden stof is een zogenoemde 'regrettable substitution' (spijtige vervanging) (19, 20). Dergelijke vervangingen dienen ten alle tijden voorkomen te worden. Het eerder genoemde 'essential use' concept kan hiervoor als beoordelingskader functioneren (15, 16).

Onbekende omzettingsproducten

Ten slotte bestaan nog veel meer industriële stoffen, geneesmiddelen en bestrijdingsmiddelen die onbedoeld kunnen leiden tot persistente omzettingsproducten. In dit geval is een van de producten in de cascade van omzettingsreacties 'toevallig' persistent onder de gegeven milieucondities. Met als gevolg dat juist deze stof zich in het milieu zal ophopen. Bijvoorbeeld guanyl ureum, een omzettingsproduct van het zeer veel gebruikte anti-diabetes geneesmiddel metformine. Guanyl ureum wordt gevormd in de rioolwaterzuiveringsinstallatie en in



het (water)milieu (21). Ook allerlei organische stoffen die gefluorideerde koolstofatomen bevatten zullen uiteindelijk, na veel omzettingstappen, leiden tot zeer persistente PFAS (22) zoals trifluorazijnzuur.

Deze onbekende (verholde) omzettingproducten en het bepalen van hun relevantie voor de waterkwaliteit is lastig. Innovatieve analysetechnieken zoals non target screening (het meten van een breed spectrum aan stoffen zonder deze vooraf te selecteren) gecombineerd met geavanceerde data analysetechnieken om deze data te interpreteren (23) en toxicologische modellen en bioassays om relevante stoffen of mengsels te prioriteren (24) (25) (26) zijn nodig om deze uitdaging het hoofd te bieden.

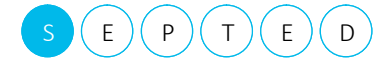
Verholde organische stoffen in de waterketen en tijdens waterbehandeling

Voor de productie van (drink)water en behandeling van afvalwater zijn bepaalde 'verholde' stoffen relevanter dan andere. Dit heeft te maken met de kans dat dergelijke stoffen tijdens de behandeling van afvalwater of productie van drinkwater niet worden verwijderd (of juist worden gevormd). Bij de beoordeling van gebruik en risico's van stoffen is het daarom relevant om juist die eigenschappen van stoffen mee te nemen die bepalen in hoeverre deze stoffen de diverse zuiveringstappen kunnen passeren (27) of juist hoeveel inspanning er geleverd moet worden om dergelijke stoffen te verwijderen (28). Het laatste decennium hebben Persistente Mobiele (Toxische) (PMT) stoffen is navolging van Persistente Bioaccumulatieve Toxische (PBT) stoffen meer aandacht gekregen (4, 29, 30). Dit helpt om juist deze (drink)water relevante stoffen te 'onthullen'.

De drinkwaterzuivering maakt gebruik van zowel biologische als geavanceerde oxidatieve technieken (31) om organische stoffen om te 'verwijderen' (omzetten). In rioolwaterzuiveringsinstallaties worden voornamelijk biologische processen gestimuleerd door beluchting, al worden er recent ook aanvullende geavanceerde technieken ingezet zoals toevoeging van actieve kool in het actieve slib systeem (32) of als laatste zuiveringsstap (33) en ozonbehandeling als laatste zuiveringsstap (34). In drinkwaterbehandeling worden diverse oxidatieve zuiveringsprocessen zoals ozonbehandeling of UV-peroxide behandeling toegepast en buiten Nederland is de toepassing van chloor in drinkwaterbehandeling (en distributienetten) zeer gangbaar. Deze technieken kunnen leiden tot een breed scala aan bekende en onbekende omzettingproducten van organische stoffen (31, 35). Het fungicide Tolyflfluonide wordt bijvoorbeeld omgezet in dimetylsufamide. Dit omzettingproduct kan bij aanwezigheid van bromide worden omgezet in het giftige nitrosomethylamine (36). Bij het beoordelen van stoffen en producten is het daarom van belang om te bestuderen of en hoe deze stoffen in de urbane waterketen terecht kunnen komen en wat er gebeurt als deze stoffen onderweg dergelijke zuiveringstechnieken tegen komen.

Toxiciteit van moederstoffen en hun omzettingproducten

Hierboven is beschreven dat omzettingproducten door hun onvoorspelbaarheid vaak 'verhuld' zijn en blijven. De vraag rijst of deze omzettingproducten ook een probleem vormen, of met andere woorden of deze stoffen leiden tot effecten en hoe deze effecten zich verhouden tot hun moederstoffen. Veel omzettingen onder zuurstofrijke condities leiden tot oxidatie reacties. Deze reacties maken de producten doorgaans beter in water oplosbaar dan hun moederstoffen, met als gevolg dat deze stoffen zich makkelijker met het water door het milieu bewegen en makkelijker door hogere organismen kunnen worden uitgescheiden. De gevolgen voor hun effect op levende



organismen is variabel. De meeste transformatieproducten van bestrijdingsmiddelen en geneesmiddelen zijn minder actief dan hun moederstofstoffen (37), er zijn echter uitzonderingen waarbij deze omzettingsproducten juist giftiger zijn zoals een metaboliet van de pijnstiller diclofenac voor gieren (38, 39) en het eerder genoemde voorbeeld van de getrapte omzetting van tolylfluamide in nitrosoamine (36).

Het biologisch effect van gevormde producten is op voorhand zeer lastig te voorspellen. Dit rest ons met een complex probleem omdat in veel situaties in het milieu of bij toepassing van zuiveringstechnieken niet bekend is wat wordt gevormd, en dat na geavanceerde analyses van wat wordt gevormd vaak niet bekend is of dit een probleem is (een effect te weeg kan brengen voor mens of milieu).

Toekomstvisie

De wedloop tussen ontwikkeling, toepassing en beoordeling van stoffen heeft tot een diversificatie van geproduceerde stoffen geleid. Deze stoffen worden bovendien vaak bedoeld of onbedoeld omgezet tijdens gebruik of in het milieu. Daarmee stellen ze de monitoring in het milieu, de toxicologische beoordeling en het beheersen van risico's voor mens en milieu voor een grote uitdaging. Hierboven zijn verschillende typen 'verholde' stoffen geschetst. Om een tipje van de sluier op te lichten zijn de volgende aspecten van belang.

Open data

Bij productie, beoordeling, toelating moeten producenten alle relevante gegevens overleggen die nodig zijn om blootstelling en effecten te kunnen schatten en daarmee het risico te beoordelen van zowel de moederstoffen als de omzettingsproducten. Gedrag en omzetting van deze stoffen in milieu en (drink)waterbehandeling zou

daarvan een onderdeel moeten zijn omdat dit een relevant proces is voor de blootstelling van mens en milieu. Bovendien zou alle data ook publiek beschikbaar moeten zijn zodat elke belanghebbende deze informatie kan gebruiken. Bedrijfsbelangen mogen niet boven maatschappelijke (milieu) belangen staan. Lessen uit het verleden laten zien dat het achterhouden van informatie voor maatschappij zeer schadelijk is, zoals recent aan het licht kwam bij Chemours in Dordrecht.

Essentieel gebruik

Om te voorkomen dat de complexiteit van producten en de omvang van chemicaliën op de markt almaar toeneemt en restrictief beleid op specifieke stoffen leidt tot zogenoemde 'regreable substitutions' (20) zou bij de toelating het essential use-concept toegepast moeten worden. Daarbij is de vraag is of de stof of het product een maatschappelijke meerwaarde heeft, en niet of het met de stand van de huidige kennis waarschijnlijk geen grote (maatschappelijke) schade oplevert.



Innovatieve analysetechnieken

De bovenstaande benaderingen zullen leiden tot minder ‘verholde’ stoffen. Dit vraagt echter politieke keuzes en aangepaste regelgeving. Bovendien zal het nooit alle verholde stoffen in beeld kunnen brengen. Geavanceerde chemische analysemethoden zoals UV screening (40) en non-target screening en suspect screening door middel van hoge resolutie massaspectrometrie (41) stellen ons in staat om (resterende) ‘verholde’ organische microverontreinigingen te meten (31, 42).

Bioassays analyseren (specifieke) toxische aspecten van complexe mengsels van stoffen (43, 44). Door bioassays in te zetten die verschillende effecten bestuderen kan inzicht verkregen worden in de toxiciteit van het bestudeerde monster (45). Hoewel het lastig blijft om de toxiciteit toe te schrijven aan individuele stoffen of stofgroepen, en bekende stoffen in het complexe mengsel vaak maar een klein deel van het gemeten effect kunnen verklaren (46) kan aanvullende fragmentering van stofmengsels inzicht geven in welke stofgroepen in het complexe mengsel de grootste toxicologische impact hebben (47). Bovendien biedt de techniek altijd de mogelijkheden om de (water)kwaliteit tussen locaties of voor en na (water)behandeling te vergelijken, en daarmee het rendement van zuivering of aanvullende maatregelen te evalueren (45).

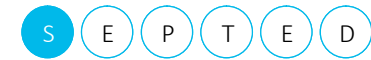
Geavanceerde data-analyse en artificiële intelligentie kan ook bijdragen om verholde stoffen te onthullen. Met geavanceerde data-analysegereedschappen kunnen grote of complexe datasets worden onderzocht en kunnen patronen in geaggregeerde data (voorkomen en trends van stoffen) worden ontdekt. Dit biedt de mogelijkheid om de complexe analysedata (1) beter te interpreteren en te identificeren (23, 48, 49), (2) relevante stoffen te selecteren (26) en op (3) basis van het vóórkomen één stof de

aanwezigheid van een andere stof (waarvoor gegevens ontbreken) te voorspellen. Dit helpt enerzijds emissieroutes of bronnen te identificeren en anderzijds voorspellende modellen te voeden (Pronk et al, In prep).

Tezamen kunnen geavanceerde chemische analysemethoden, bioassays en data-analysetechnieken de onbekende maar wel gemeten ‘verholde’ stoffen ‘onthullen’. Bovendien kunnen de technieken als forensisch instrument worden toegepast om de oorsprong van de vervuiling te traceren. Het vergt echter wel onderzoek en validatie om deze technieken toepasbaar te maken in de (routine) monitoring.

Conclusie

Zolang de beoordeling zich richt op individuele stoffen, loopt deze achter de feiten aan omdat er simpelweg te veel stoffen en transformatieproducten zijn om te monitoren en beoordelen. Aan de productiekant en markt-kant kunnen maatregelen worden genomen de grote en complexe set van antropogene stoffen te beperken. Uitgebreide toetsing van (vervangende) stoffen zal moeten voorkomen dat we later spijt krijgen van het vervangen van de ene problematische stof met de andere (19, 20). Diversificatie en vervanging van stoffen zal naast milieu impact ook moeten worden getoetst aan het maatschappelijke nut en de noodzaak. Is de toepassing essentieel (16)? Als dat niet het geval is, wordt de stof niet toegelaten, vanuit een voorzorgsprincipe, bijvoorbeeld onder de REACH wetgeving (15). Door bij de registratie en autorisatie chemische stoffen alle informatie publiek te maken en onderzoek naar omzettingsproducten verplicht te stellen, zoals dat voor bestrijdingsmiddelen al gebeurt, kan inzicht verkregen worden in welke stoffen kunnen worden gevormd onder milieuecondities en in zuiveringsprocessen. Dergelijke wet en regelgeving kan het (water) milieu beschermen en het aantal verholde problematische stoffen beperken.



Het zal echter nooit alle verholde stoffen onthullen. Vooral de vorming van onbekende transformatieproducten in milieu en tijdens waterbehandeling blijft lastig te voorspellen. Daarom is (verder ontwikkelen van) geavanceerde monitoring van stoffen en effecten met de eerder genoemde analytische, toxicologische en data-analysetechnieken nog steeds nodig om de resterende verholde stoffen te onthullen die door de mazen van het net (en de wet) vallen.

Meer informatie

Thomas ter Laak, Tessa Pronk, Patrick Bäuerlein, Milou Dingemans

Keywords

verholde stoffen, emissie, milieubeleid, organische microverontreinigingen, beoordeling waterkwaliteit, transformatieproducten, non target screening, bioassays, environmental forensics, milieuwetgeving

Literatuur

- BERNHARDT E. S., ROSI E. J., GESSNER M. O. Synthetic chemicals as agents of global change, *Frontiers in Ecology and the Environment* 2017: 15: 84-90.
- LAMBROPOULOU D. A., NOLLET L. M. L. Transformation Products of Emerging Contaminants in the Environment Chichester, UK: Wiley; 2014.
- TER LAAK T., BAKEN K., VAN LEERDAM T., SJERPS R., BÄUERLEIN P. Literature survey of transformation products in the water cycle, Nieuwegein: KWR; 2015.
- REEMTSMAT., BERGER U., ARP H. P. H., GALLARD H., KNEPPER T. P., NEUMANN M. et al. Mind the Gap: Persistent and Mobile Organic Compounds—Water Contaminants That Slip Through, *Environmental Science & Technology* 2016: 50: 10308-10315.
- MIE A., RUDÉN C. Non-disclosure of developmental neurotoxicity studies obstructs the safety assessment of pesticides in the European Union, *Environmental Health* 2023: 22: 44.
- MACKAY D., HUGHES D. M., ROMANO M. L., BONNELL M. The role of persistence in chemical evaluations, *Integrated environmental assessment and management* 2014: 10: 588-594.
- BOOIJ K., HOEDEMAEKER J. R., BAKKER J. F. Dissolved PCBs, PAHs, and HCB in pore waters and overlying waters of contaminated harbor sediments, *Environmental Science and Technology* 2003: 37: 4213-4220.
- EUROPEAN CHEMICALS AGENCY (ECHA). REACH - Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals, Brussels, Belgium: European Commission; 2014, p. REACH is the Regulation on Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals. It entered into force on 1st June 2007. It streamlines and improves the former legislative framework on chemicals of the European Union (EU).
- OECD. SIMULATION TESTS TO ASSESS THE BIODEGRADABILITY OF CHEMICALS DISCHARGED IN WASTEWATER (OECD 314), Helsinki, Finland: OECD; 2008.
- LOUISSE J., TER LAAK T. L., KOOLS S. A. E. Aanwezigheid en toegankelijkheid informatie geneesmiddelen, Nieuwegein: KWR; 2017, p. 39.
- FENNER K., CANONICA S., WACKETT L. P., ELSNER M. Evaluating pesticide degradation in the environment: Blind spots and emerging opportunities, *Science* 2013: 341: 752-758.
- ROSKAM G., SMIT E., TER LAAK T. L., ZWARTSEN A., DE BAAT M. L. Deltafact Kennisimpuls Waterkwaliteit - Consumentenproducten; 2021, p. 25.
- MOERMOND C. T. A., VAN DEN BROEKE J., TER LAAK T. L., ROESSINK I., ROEX E. W. M. De Ketenverkenner van de Kennisimpuls Waterkwaliteit: biociden, microplastics en consumentenproducten, H2O online 2021.
- TER LAAK T. L., PRONK T. E., VAN DEN BROEKE J., ROESSINK I., VAN DEN BERG S., BUDENDORF B. et al. monitoring van biociden in de waterketen, H2O Water Matters 2022.



15. FIGUIÈRE R., BORCHERT F., COUSINS I. T., ÅGERSTRAND M. The essential-use concept: a valuable tool to guide decision-making on applications for authorisation under REACH?, *Environmental Sciences Europe* 2023: 35.
16. COUSINS I. T., GOLDENMAN G., HERZKE D., LOHMANN R., MILLER M., NG C. A. et al. The concept of essential use for determining when uses of PFASs can be phased out, *Environmental Science: Processes and Impacts* 2019: 21: 1803-1815.
17. CASIDA J. Why Prodrugs and Pesticides Succeed, *Chemical research in toxicology* 2017: 30.
18. ROEST K., TER LAAK T. L., HUITING H., SIEGERS W., MEEKEL N., DE JONG C. et al. Performance of water treatment systems for PFAS removal, Brussels, Belgium: CONCAWE; 2021, p. 119.
19. TICKNER J., JACOBS M. M., MACK N. B. Alternatives assessment and informed substitution: A global landscape assessment of drivers, methods, policies and needs, *Sustainable Chemistry and Pharmacy* 2019: 13.
20. LEEUWEN K. v. Perverse incentives van milieubeleid. Substitutie van schadelijke stoffen met minder schadelijke stoffen. "Juich niet te vroeg", Nieuwegein, the Netherlands: KWR watercycle research institute; 2018, p. 6.
21. OOSTERHUIS M., SACHER F., TER LAAK T. L. Prediction of concentration levels of metformin and other high consumption pharmaceuticals in wastewater and regional surface water based on sales data, *Science of the Total Environment* 2013: 442: 380-388.
22. WILCOX M. Toxic 'forever chemicals' detected in commonly used insecticides in US, study finds, *Scientific American* 2022.
23. HELMUS R., VAN DER VELDE B., BRUNNER A. M., TER LAAK T. L., VAN WEZEL A. P., SCHYMANSKI E. L. patRoön 2.0: Improved non-target analysis workflows including automated transformation product screening, *Journal of Open Source Software* 2022: 7: 4029.
24. BEEN F., KRUIVE A., VUGHES D., MEEKEL N., REUS A., ZWARTSEN A. et al. Risk-based prioritization of suspects detected in riverine water using complementary chromatographic techniques, *Water Research* 2021: 204.
25. BRUNNER A. M., DINGEMANS M. M. L., BAKEN K. A., VAN WEZEL A. P. Prioritizing anthropogenic chemicals in drinking water and sources through combined use of mass spectrometry and ToxCast toxicity data, *Journal of Hazardous Materials* 2019: 364: 332-338.
26. MEEKEL N., VUGHES D., BÉEN F., BRUNNER A. M. Online Prioritization of Toxic Compounds in Water Samples through Intelligent HRMS Data Acquisition, *Analytical Chemistry* 2021.
27. TER LAAK T. L., PUIJKER L., KOOLS S. Opkomende stoffen, Nieuwegein, The Netherlands: KWR Watercycle Research Institute; 2016, p. 45.
28. PRONK T. E., HOFMAN-CARIS R. C. H. M., VRIES D., KOOLS S. A. E., TER LAAK T. L., STROOMBERG G. J. A water quality index for the removal requirement and purification treatment effort of micropollutants, *Water Science and Technology: Water Supply* 2021: 21: 128-145.
29. ARP H. P. H., BROWN T. N., BERGER U., HALE S. E. Ranking REACH registered neutral, ionizable and ionic organic chemicals based on their aquatic persistency and mobility, *Environmental Science: Processes and Impacts* 2017: 19: 939-955.
30. TER LAAK T. L., SJERPS R. M. A., KOOLS S. Classifying persistent mobile organic compounds: KWR Watercycle Research Institute; 2015, p. 40.
31. TISLER S., TÜCHSEN P. L., CHRISTENSEN J. H. Non-target screening of micropollutants and transformation products for assessing AOP-BAC treatment in groundwater, *Environmental Pollution* 2022: 309: 119758.
32. BERKHOF D., BOERSMA A., EVENBLIJ H., ROELEVELD P., KUJAWA-ROELEVELD K., S.S. et al. PACAS - POEDERKOOLDOSERING IN ACTIEFLIB VOOR VERWIJDERING VAN MICROVERONTREINIGINGEN, Amersfoort, The Netherlands: STOWA; 2018, p. 124.
33. BRUNSCH A. F., ZUBIETA FLOREZ P., LANGENHOFF A. A. M., TER LAAK T. L., RIJNAARTS H. M. Retention soil filters for the treatment of sewage treatment plant effluent and combined sewer overflow, *Science of the Total Environment* 2020: 699.



34. RÚA-GÓMEZ P. C., GUEDEZ A. A., ANIA C. O., PÜTTMANN W. Upgrading of wastewater treatment plants through the use of unconventional treatment technologies: Removal of lidocaine, tramadol, venlafaxine and their metabolites, *Water* 2012: 4: 650-669.
35. SCHOLLÉE J. E., BOURGIN M., VON GUNTEN U., MCARDELL C. S., HOLLENDER J. Non-target screening to trace ozonation transformation products in a wastewater treatment train including different post-treatments, *Water Research* 2018: 142: 267-278.
36. GUNTEN U. V., SALHI E., SCHMIDT C. K., ARNOLD W. A. Kinetics and Mechanisms of N-Nitrosodimethylamine Formation upon Ozonation of N,N-Dimethylsulfamide-Containing Waters: Bromide Catalysis, *Environmental Science & Technology* 2010: 44: 5762-5768.
37. ESCHER B. I., FENNER K. Recent advances in environmental risk assessment of transformation products, *Environmental Science and Technology* 2011: 45: 3835-3847.
38. GREEN R. E., TAGGART M. A., DAS D., PAIN D. J., SASHI KUMAR C., CUNNINGHAM A. A. et al. Collapse of Asian vulture populations: Risk of mortality from residues of the veterinary drug diclofenac in carcasses of treated cattle, *Journal of Applied Ecology* 2006: 43: 949-956.
39. MACULEWICZ J., KOWALSKA D., ŚWIACKA K., TOŃSKI M., STEPNOWSKI P., BIAŁK-BIELIŃSKA A. et al. Transformation products of pharmaceuticals in the environment: Their fate, (eco)toxicity and bioaccumulation potential, *Science of The Total Environment* 2022: 802: 149916.
40. BRANDT A., KOLKMAN A. Analyse van organische microverontreinigingen in water. HPLC-UV-screening 2010, Nieuwegein, The Netherlands: KWR Watercycle Research Institute; 2011, p. 24.
41. HOGENBOOM A. C., VAN LEERDAM J. A., DE VOOGT P. Accurate mass screening and identification of emerging contaminants in environmental samples by liquid chromatography-LTQ FT Orbitrap mass spectrometry, *J Chromatogr A* 2009: 1216: 510-519.
42. TER LAAK T., SJERPS R., VUGHS D., VAN LEERDAM J. A., TRAAS T., RORIJ E. et al. Suspect screening of REACH's high production volume chemicals in environmental samples SETAC Europe 25th Annual Meeting Barcelona, Spain; 2015.
43. BRUNNER A. M., TER LAAK T. L. Integration of non-target screening, statistical analyses and bioassays to globally assess chemical water quality, *Nieuwegein: KWR*; 2019, p. 60.
44. SCHRIKS M., VAN LEERDAM J. A., VAN DER LINDEN S. C., VAN DER BURG B., VAN WEZEL A. P., DE VOOGT P. High-resolution mass spectrometric identification and quantification of glucocorticoid compounds in various wastewaters in the Netherlands, *Environmental Science and Technology* 2010: 44: 4766-4774.
45. ESCHER B. I., ALLINSON M., ALTENBURGER R., BAIN P. A., BALAGUER P., BUSCH W. et al. Benchmarking Organic Micropollutants in Wastewater, Recycled Water and Drinking Water with In Vitro Bioassays., *Environ Sci Technol* 2014: 48: 1940-1956.
46. NEALE P. A., AIT-AISSA S., BRACK W., CREUSOT N., DENISON M. S., DEUTSCHMANN B. et al. Linking in Vitro Effects and Detected Organic Micropollutants in Surface Water Using Mixture-Toxicity Modeling, *Environmental Science and Technology* 2015: 49: 14614-14624.
47. BRACK W., AIT-AISSA S., BURGESS R. M., BUSCH W., CREUSOT N., DI PAOLO C. et al. Effect-directed analysis supporting monitoring of aquatic environments - An in-depth overview, *Science of the Total Environment* 2016: 544: 1073-1118.
48. BÄUERLEIN P. S., ERICH M. W., VAN LOON W. M. G. M., MINTENIG S. M., KOELMANS A. A. A monitoring and data analysis method for microplastics in marine sediments, *Mar Environ Res* 2023: 183.
49. HELMUS R., TER LAAK T. L., VAN WEZEL A. P., DE VOOGT P., SCHYMANSKI E. L. patRoom: open source software platform for environmental mass spectrometry based non-target screening, *Journal of Cheminformatics* 2021: 13.