

Signalering en *in silico* beoordeling van onbekende stoffen in drinkwaterbronnen

Renske Hoondert, Astrid Reus, Sanah Shaikh (KWR Water Research Institute), Femke Affourtit-van Driesten (RIVM), Peter van Diepenbeek (WML)

Drinkwaterbedrijven hebben soms te maken met tijdelijke innamebeperkingen van oppervlaktewater door hoge concentraties van verontreinigende stoffen. Dit artikel beschrijft aan de hand van twee casestudies het proces van signalering van (on)bekende stoffen tot risicobeoordeling en laat zien dat, door snel de implicaties voor de zuivering en mogelijke gezondheidsrisico's in kaart te brengen, adequaat gereageerd kan worden. Essentieel hiervoor is een goede samenwerking tussen drinkwaterbedrijven, drinkwaterlaboratoria, KWR en overheid en het op peil houden van kennis en ontwikkelingen van de benodigde technieken.

Drinkwater in Nederland wordt gewonnen uit grondwater en oppervlaktewater. Bewaking van deze bronnen is cruciaal om nu en in de toekomst drinkwater van goede kwaliteit te garanderen. Omdat de waterkwaliteit van de grote rivieren onder druk staat wordt deze nauwlettend gevolgd. De afgelopen jaren moest bij waterbedrijven die oppervlaktewater (Maas, Rijn of IJsselmeer) gebruiken als bron voor drinkwater de inname van dit oppervlaktewater meerdere malen tijdelijk geheel of gedeeltelijk stilgelegd worden. Aanleiding voor dergelijke innamestops (en – beperkingen) zijn, onder andere, overschrijdingen van concentraties van stoffen (een stof wordt boven de norm gemeten), een indicatie voor een onbekende stof waarvan de schadelijkheid onbekend is, een waarschuwing uit een grensmeetstation, of een calamiteit (preventieve stop). Ook kan een verhoogde troebelheid tot een innamestop leiden, zoals meermaals het geval was bij meetstation Haringvliet (Evides) in 2022 [1]. Er bestaat geen praktijkcode die beschrijft wanneer er tot een sluiting van de inname zou moeten worden overgegaan, dus ieder bedrijf heeft hier in de praktijk een eigen protocol voor. Een drinkwaterbedrijf dat beschikt over een grote buffer (in de vorm van een spaarbekken) kan het zekere voor het onzekere nemen en eerder tot een innamesluiting overgaan dan een drinkwaterbedrijf zonder reserves [2]. Sommige bedrijven kunnen tijdelijk overgaan tot het gebruik van grondwater (zoals WML). Dit water is echter veel harder, wat – hoewel het ongevaarlijk is – kan leiden tot klachten van consumenten.

Innamebeperkingen door verontreinigingen

De afgelopen jaren was een aantal innamestops of -beperkingen te wijten aan chemische waterverontreinigingen. Bij innamepunten langs de Rijn of aan het IJsselmeer was de drinkwaterproductie in 2022 en 2023 in totaal respectievelijk op 70 en 86 dagen verstoord, voornamelijk door te hoge chlorideconcentraties [3], [4]. Drinkwaterbedrijven die gebruikmaken van de Maas telden in 2022 meer innamestops: de normale bedrijfsvoering in dat jaar was cumulatief 233 dagen (variërend tussen 3 uur en 44 dagen per locatie) verstoord, op zeven innamepunten [1]. Zo zijn er in de zomer van dat jaar twee innamestops geweest nadat onbekende stoffen - waarvan de schadelijkheid niet direct duidelijk was - boven de signaleringsparameter van 1 µg/L in het oppervlaktewater werden aangetroffen. In 2023 zijn er ook innamestops en -beperkingen geteld bij drinkwaterbedrijven in het Maasgebied: in totaal hebben 53 innamestops de normale bedrijfsvoering

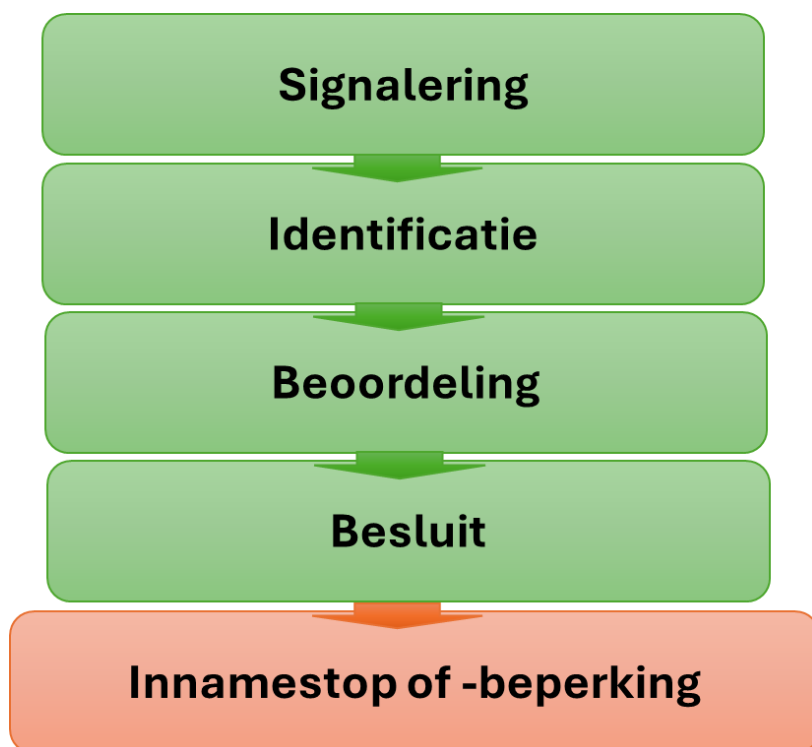
cumulatief voor in totaal 135 dagen verstoord (variërend tussen 1 uur en 9 dagen). Deze stops waren vooral te wijten aan verhoogde troebelheid van het water, verhoogde concentraties van de stof benzotriazool en verhoogde concentraties neophytadiëen [5]. Daarnaast zijn er enkele innamebeperkingen geweest nadat een van de biomonitoringssystemen alarm sloeg.

In dit artikel wordt aan de hand van twee casestudies beschreven hoe drinkwaterbedrijven (on)bekende stoffen in hun oppervlaktewaterbronnen in het vizier houden en nader laten onderzoeken waar nodig.

Signalering van bekende en onbekende verbindingen

Omdat het onmogelijk is om doelstofanalyses voor alle mogelijke stoffen in het watersysteem uit te voeren, worden in de drinkwaterpraktijk diverse ‘early warning’-systemen gebruikt om onbekende stoffen te signaleren die mogelijk schadelijk zijn voor de menselijke gezondheid. Er worden vooral chemisch-analytische methoden (non-target of suspect screening) gebruikt om onregelmatigheden in de kwaliteit van de oppervlaktewaterbronnen te signaleren. Zo wordt GC-screening (gaschromatografie met gekoppelde massaspectrometrische detector) ingezet om apolaire en matig polaire stoffen te identificeren, terwijl HPLC-UV en HILIC worden ingezet om (typisch) matig polaire tot polaire stoffen te identificeren. High-performance vloeistofchromatografie (HPLC) wordt hier gekoppeld aan een UV-detector en een massaspectrometer om stoffen van elkaar te scheiden en UV-spectra te meten [6]. Naast deze chemisch-analytische methoden gebruiken diverse drinkwaterbedrijven biologische methoden om de algehele waterkwaliteit te monitoren. Zo worden bij WML vlokreeften (*Daphnia*) en een mosselmonitor ingezet om fluctuaties in de waterkwaliteit te monitoren. Zowel vlokreeften als mossels vertonen afwijkend gedrag bij een verslechterde waterkwaliteit, wat een signaal is om de inname te sluiten en de oorzaak hiervan te onderzoeken.

Hoewel het volume aan vervuilende stoffen in oppervlaktewateren door de jaren heen is afgenomen door verbeterde wet- en regelgeving, is de diversiteit van (onbekende) verontreinigende stoffen alleen maar toegenomen [7]. De waterkwaliteit in Nederland is de slechtste van alle EU-lidstaten: slechts één procent van de Nederlandse wateren verdient het predicaat ‘goed’ volgens de huidige KRW-methodieken [8]. Ook kunnen door verbeterde chemische analysemethodes steeds lagere concentraties van stoffen worden aangetoond. Het is echter niet nodig om direct alarm te slaan als er met non-target screening lage concentraties van (onbekende) stoffen worden gemeten. Rijkswaterstaat stelt – in samenspraak met drinkwaterbedrijven die oppervlaktewater innemen – jaarlijks alarmwaarden vast voor Rijn- en Maaswater aan de grens. Daarnaast bestaat er een signaleringsparameter van 1 µg/L voor antropogene stoffen (stoffen die door de mens zijn gemaakt) [9]. Wanneer de biomonitoringssystemen een onbekende verontreiniging waarnemen, dient allereerst de identiteit van de verontreiniging te worden achterhaald door middel van geavanceerde chemisch-analytische methoden, gevolgd door een inschatting van mogelijke schadelijkheid voor mens en milieu (afbeelding 1).



Afbeelding 1. Workflow voor de identificatie en risicobeoordeling van stoffen die worden waargenomen in early warning-systemen voor chemische waterkwaliteit

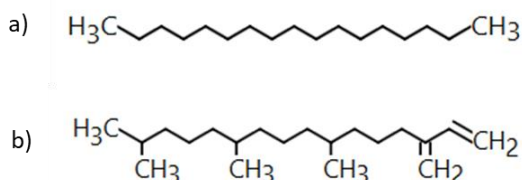
***In silico* beoordeling van gezondheidkundige effecten**

Als de identiteit van stoffen in het oppervlaktewater die de signaleringwaarde overschrijden bekend is, kan een risicobeoordeling plaatsvinden op basis van beschikbare toxiciteitsgegevens uit literatuur en databases. Een overschrijding van de signaleringswaarde hoeft immers nog niet te betekenen dat er een risico is voor de menselijke gezondheid. Zowel de schadelijkheid van de stof als de mate van blootstelling spelen hierbij een rol. Als er geen grenswaarden, zoals wettelijke normen of gezondheidkundige richtwaarden, beschikbaar zijn voor de geïdentificeerde stof, kan een indicatieve drinkwaterrichtwaarde afgeleid worden op basis van experimentele gegevens uit de literatuur. Voor nieuwe, opkomende stoffen is vaak nauwelijks informatie beschikbaar over toxicologische eigenschappen en mogelijk nadelige effecten voor de menselijke gezondheid en het milieu. Dat maakt het lastiger om een inschatting te maken van mogelijke risico's van stoffen in water voor de mens en het milieu. Het is vaak wel mogelijk om een veilige drempelwaarde voor de gezondheid af te leiden op basis van de threshold of toxicological concern (TTC). In de praktijk is het echter wenselijk om een nauwkeurigere inschatting van mogelijke risico's te maken op basis van de stofeigenschappen, zodat onnodige maatregelen en onrust kunnen worden voorkomen [10]. Als op basis van deze methoden een risico niet redelijkerwijs kan worden uitgesloten, of dit aanleiding is tot zorg of onduidelijkheid, kan de toxiciteit van de onbekende stof verder worden onderzocht in experimenteel toxicologisch onderzoek.

In het voorjaar en later in de zomer van 2022 nam drinkwaterbedrijf WML na afwijkend gedrag van mosselen hoge concentraties van een onbekende stof waar in de Maas, waarna de winning werd afgebouwd en werd overgegaan op de back-up van zowel freatisch als diep grondwater als alternatieve bronnen. Nadat AquaLab Zuid de stoffen had geïdentificeerd als neophytadien, en later ook n-heptadecaan (zie Afbeelding 2), heeft KWR een risicobeoordeling uitgevoerd (zie Afbeelding 3).

Voor beide stoffen bleken geen beleidsmatig vastgestelde normen of richtlijnen beschikbaar te zijn en waren er ook geen bestaande evaluaties of toxicologische profielen van nationale noch internationale instanties, RIVM, de European Food Safety Authority (EFSA) of de United States Environmental Protection Agency (US EPA). Daarom werd eerst geprobeerd om toxiciteitsgegevens te verzamelen op basis van experimentele data. Hiervoor werd gebruikgemaakt van nationale en internationale databases, zoals die van het European Chemicals Agency (ECHA) en de OECD eChemPortal. Deze toxiciteitsgegevens zijn essentieel om de toelaatbare dagelijkse inname (TDI) te kunnen bepalen. Tijdens deze zoektocht werd onder andere gekeken naar eigenschappen van de stoffen, zoals carcinogeniteit en mutageniteit. Mutageniteit houdt in dat een stof het DNA van cellen kan veranderen.

Voor n-heptadecaan noch neophytadien waren op dat moment geen (eco)toxiciteitsgegevens voorhanden. Om toch een voorspelling te kunnen doen van de carcinogeniteit/toxiciteit van de stof, is daarom gebruik gemaakt van structuur-activiteitsrelaties en read-acrossmethodes. Deze methode houdt in dat er gekeken wordt naar stoffen met een vergelijkbare chemische structuur en eigenschappen waarvoor wél experimentele gegevens beschikbaar zijn (zogenoeten analogen). Voor n-heptadecaan en neophytadien heeft KWR hiervoor de OECD QSAR Toolbox v4.6 [11] en VEGA HUB [12] gebruikt. Beide zijn vrij beschikbare tools die gebruikt worden door bedrijven, instituten, overheden en regelgevende instanties. Ze worden doorlopend verder ontwikkeld en bijgewerkt. Voor een robuuste voorspelling beveelt de International Council for Harmonization of Technical requirements for Human Use (ICH) in het kader van de wet- en regelgeving voor de toelating van geneesmiddelen aan om ten minste één statistisch en één *expert-rule based* model toe te passen. Twee van de gebruikte modellen in VEGA QSAR zijn statistisch (CAESAR en KNN/Read-across), en twee modellen zijn *expert rule-based* (ISS en SarPy/IRFMN), net als de relevante modellen in de QSAR Toolbox.



Afbeelding 2. Structuurformules van n-heptadecaan (a) en neophytadien (b), overgenomen uit de QSAR Toolbox

Op basis van structuurgelijke verbindingen (read-across) is mogelijke mutageniteit (terugmutatietest in bacteriën, Amestest) en carcinogeniteit (op basis van dierstudies) in bacteriën onderzocht. Veranderingen en beschadigingen van het DNA (mutageniteit, genotoxiciteit) kunnen uiteindelijk leiden tot tumorvorming en kanker. Wanneer er op basis van structuurkenmerken aanwijzingen waren voor genotoxische effecten (effecten op het DNA) anders dan mutageniteit, werd er een read-across uitgevoerd op het betreffende toxicologische eindpunt (bv. de eigenschap van een stof om de chromosomen te veranderen). De mutageniteit is als eerste gekozen omdat de structuuractiviteitsrelaties van mutagene stoffen inzichtelijk zijn [13], [14] en er relatief veel experimentele gegevens van de Amestest zijn in vergelijking met andere (genotoxiciteits)testen. Dit maakt de voorspelling robuuster. Daarnaast is gekozen voor het voorspellen van mogelijke carcinogeniteit omdat tumorvorming en de ontwikkeling van kanker grote impact hebben op de kwaliteit van leven. Voor de voorspelling van andere toxicologische effecten is de software op dit

moment nog onvoldoende ontwikkeld [15]. Andere effecten dan genotoxiciteit en carcinogeniteit zijn daarom niet op deze manier onderzocht.

In de *in silico*-beoordeling ('met een computer') van n-heptadecaan en neophytadien zijn verschillende methoden en tools gebruikt om hun carcinogeniteit en toxiciteit te voorspellen. De aanpak begon met het gebruik van Quantitative Structure–Activity Relationship (QSAR-) en read-acrossmodellen met de OECD QSAR Toolbox en het VEGA QSAR-platform. Deze modellen voorspellen gevaars- en effecteigenschappen op basis van de chemische structuur van een stof [16]. Voor n-heptadecaan sloegen deze modellen geen alarm voor mutageniteit. Het VEGA QSAR-platform voorspelde met goede betrouwbaarheid dat de stof niet mutageen is. Wat betreft carcinogeniteit voorspelden vier van de zes modellen in het platform dat n-heptadecaan niet carcinogeen is, terwijl de overige twee modellen een mogelijke carcinogeniteit aangaven, met lage betrouwbaarheid. Voor neophytadien waren de resultaten minder eenduidig. Hoewel de Toolbox geen alerts gaf voor carcinogeniteit, voorspelden sommige modellen in het VEGA QSAR-platform een mogelijke carcinogeniteit.

Op basis van de verwachte verwijderbaarheid tijdens drinkwaterproductie (die ook werd meegenomen in het onderzoek door KWR) en het ontbreken van aanwijzingen voor toxiciteit (genotoxiciteit/carcinogeniteit) werd in augustus 2022 door KWR geen direct gevaar voor de gezondheid verwacht bij inname van het oppervlaktewater en geproduceerde drinkwater [17], [18]. Na een gesprek met ILenT is toen besloten de inname te hervatten.

De uitkomsten voor n-heptadecaan en neophytadien uit de read-acrossanalyse van KWR werden later dat jaar geëvalueerd en bevestigd door het RIVM, in opdracht van de Inspectie Leefomgeving en Transport (ILT) [19], [20]. Uit brononderzoek bleek dat beide stoffen van natuurlijke oorsprong zijn, gelinkt aan algengroei in het geval van neophytadien en een plantaardig metaboliet (stof die wordt gevormd na omzetting van een stof) in het geval van n-heptadecaan [19], [20]. Deze natuurlijke oorsprong benadrukt het belang van specifieke monitoring voor algenbloei, wat vaker kan gaan voorkomen door klimaatverandering [21].



Afbeelding 3. Workflow voor toxicologische evaluatie van chemische stoffen in drinkwater. Geel gemarkeerd de in silico-benadering [19]

Samenwerking bij bedreiging van waterkwaliteit

Casussen zoals die met de onbekende stoffen die in 2022 in de Maas zijn aangetroffen, laten zien dat potentiële bedreigingen voor drinkwater met early warning en een risicogestuurde aanpak voor waterkwaliteitsmonitoring snel in beeld kunnen komen, en dat hier adequaat op gereageerd kan worden. Door snel de implicaties voor de zuivering en mogelijke gezondheidsrisico's in kaart te brengen, kan tijdig worden besloten of een innamestop opgeheven kan worden en de drinkwaterproductie ongehinderd voortgezet kan worden. Essentieel hiervoor is een goede samenwerking tussen drinkwaterbedrijven en hun laboratoria, KWR en overheid (RIVM, ILT, Rijkswaterstaat) en het op peil houden van kennis en ontwikkelingen van de benodigde technieken.

Brede opsporingstechnieken, zoals non-target screening, HPLC-UV en HILIC kunnen helpen om snel onbekende chemische parameters in het bronwater te identificeren. Bioassays en/of read-across kunnen helpen om een uitspraak te doen over de potentiële gezondheidskundige effecten van stoffen waarvoor geen toxicologische informatie beschikbaar is. Er kan niet zomaar worden aangenomen dat elke bedreiging in de toekomst goed kan worden beheerst. Onderzoek naar bronaanpak blijft dus belangrijk, net als het verkrijgen van inzicht in toekomstige ontwikkelingen die kunnen zorgen voor nieuwe en onbekende chemische verontreinigingen, bijvoorbeeld door de invloed van klimaatverandering op algenbloei.

Dankbetuigingen

Dit artikel bevat bijdragen van Stefan Kools, Patrick Bauerlein, Milou Dingemans (KWR) en Emiel Rorije (RIVM).

Referenties

1. RIWA-Maas (2023). *Jaarrapport 2022: De Maas*.
2. Van Dijk, J. (1992). 'Strategische keuzen van de waterfeidingbedrijven: Kwaliteit en/of kosten'. *H2O*, p. 582-582.
3. RIWA-Rijn (2023). *Jaarrapport 2022: De Rijn*.
4. RIWA-Rijn (2024). *Jaarrapport 2023: De Rijn*.
5. RIWA-Maas (2024). *Jaarrapport 2023: De Maas*.
6. Kolkman, A., E. Emke, G. Stroomberg, en Ketelaars, H. (2013). *HPLC-UV-screening: geharmoniseerde analysemethode voor efficiënte waterkwaliteitsbewaking*.
7. Drinkwaterplatform. *Oppervlaktewater: kwaliteit steeds verder onder druk*. <https://www.drinkwaterplatform.nl/themas/verontreiniging/oppervlaktewater-bron-drinkwater/>, geraadpleegd op 25 oktober 2024.
8. Didde, R. (2022). *Een dikke onvoldoende voor waterkwaliteit*. Wageningen World.
9. Van der Aa, N. et al. (2017). *Evaluatie signaleringsparameter nieuwe stoffen drinkwaterbeleid*.
10. Reus, A., M. Dingemans, R. Hoondert, C. Houtman, Van der Oost, R. (2022). 'QSAR en read-across-modellen voor waterkwaliteit'. *H2O-online*, 18 maart 2022.
11. Dimitrov, S., et al. (2016). 'QSAR Toolbox–workflow and major functionalities'. *SAR and QSAR in Environmental Research*. **27**(3): p. 203-219.
12. Benfenati, E., A. Manganaro, and G.C. Gini (2013). 'VEGA-QSAR: AI inside a platform for predictive toxicology'. in *PAI@ AI* IA*.
13. Ashby, J. (1985). 'Fundamental structural alerts to potential carcinogenicity or noncarcinogenicity'. *Environmental mutagenesis*. **7**(6): p. 919-921.
14. Benigni, R. and C. Bossa (2008). 'Structure alerts for carcinogenicity, and the Salmonella assay system: a novel insight through the chemical relational databases technology'. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. **659**(3): p. 248-261.
15. Reus, A., R.P.J. Hoondert, Yanagihara, M. (2023). *Evaluation of QSAR tools in combination with bioassays for transformation products and emerging substances*, BTO 2023.015.
16. Benigni, R., et al. (2019). 'Evaluation of the applicability of existing (Q) SAR models for predicting the genotoxicity of pesticides and similarity analysis related with genotoxicity of pesticides for facilitating of grouping and read across'. *EFSA Supporting Publications*. **16**(3): p. 1598E.
17. Hoondert, R.P.J., De Baat, M.L. M., Bäuerlein, P.S. (2022). *Mogelijke toxiciteit van neophytadiene*
18. Shaikh, S.M., Hoondert, R.P.J., Reus, A. (2022). *Toxicity assessment of n-heptadecane*
19. Rorije, E., Affourtit, F. (2022). *Advies Neophytadiene (CAS nr. 504-96-1) in de Maas*
20. Rorije, E., Affourtit, F. (2022). *Advies n-heptadecaan (CAS nr. 629-78-7) in de Maas*
21. Baken, K.A. (2018). *Tools for human health risk assessment of emerging chemicals*, BTO 2018.030