



BTO 2018.023 | Maart 2018

BTO en DPWE rapport

Meten is weten: Zeer
polaire stoffen in
bronnen van drinkwater

BTO

Meten is weten: Zeer polaire stoffen in bronnen van drinkwater

BTO 2018.023 | Maart 2018

Opdrachtnummer

400554 & 401742

Projectmanager

Stefan Kools (BTO) en Kirsten Baken (DPWE)

Opdrachtgever

BTO - Thematisch onderzoek - Nieuwe stoffen

Kwaliteitsborger(s)

Pim de Voogt en Annemarie van Wezel

Auteur(s)

Rosa Sjerps, Jochem Louisse, Pascal Kooij, Margo van de Kooi, Kirsten Baken en Annemieke Kolkman

Verzonden aan

Dit rapport is verspreid onder BTO-participanten.
Een jaar na publicatie is het openbaar.

Jaar van publicatie

2018

Meer informatie

Annemieke Kolkman

T 030 60 69 655

E annemieke.kolkman@kwrwater.nl

Postbus 1072
3430 BB Nieuwegein
The Netherlands

T +31 (0)30 60 69 511

F +31 (0)30 60 61 165

E info@kwrwater.nl

I www.kwrwater.nl



Watercycle
Research
Institute

BTO 2018.023 | Maart 2018 © KWR

Alle rechten voorbehouden.

Niets uit deze uitgave mag worden veeleenvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen, of enig andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

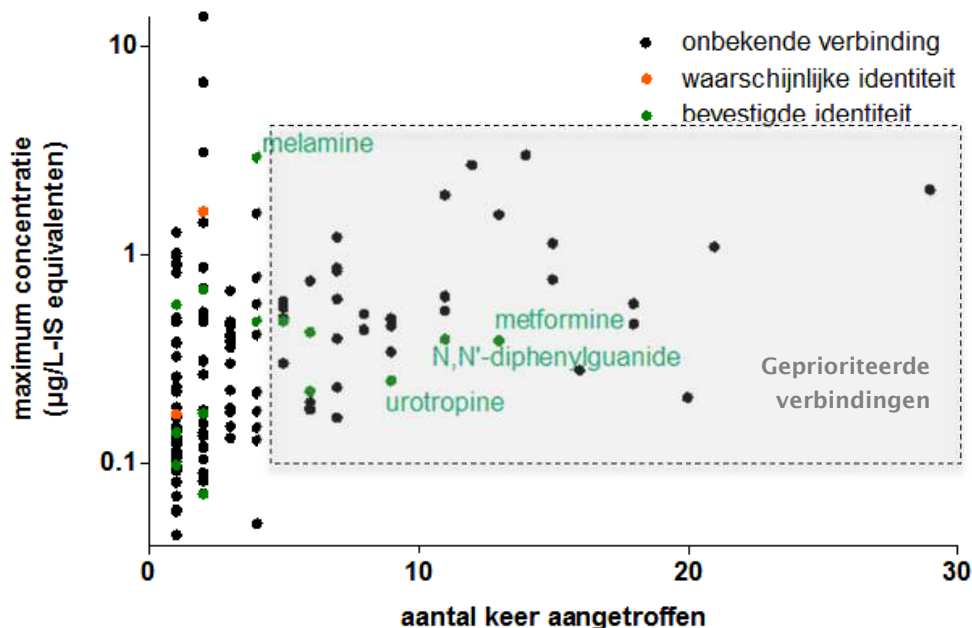
Keywords: zeer polaire stoffen,
HILIC, opkomende stoffen,

BTO en DPWE Managementsamenvatting

Nieuwe doelstof- en non-target HILIC analyses tonen aanwezigheid zeer polaire stoffen in Vlaamse en Nederlandse drinkwaterbronnen

Auteur(s) Rosa Sjerps, Pascal Kooij, Margo van de Kooij, Jochem Louisse, Kirsten Baken en Annemieke Kolkman

De verspreiding van zeer polaire stoffen in het milieu is groot, omdat zij goed uitspoelen naar grondwater en slecht worden verwijderd in zuiveringsinstallaties van afval- en drinkwater. Nieuw ontwikkelde chemische meetmethoden, doelstof- en non-target HILIC analyses, laten de aanwezigheid zien van zeer polaire stoffen in deze eerste inventarisatie in (bronnen van) drinkwater in Nederland en Vlaanderen. Deze tools kunnen worden ingezet om het gedrag van zeer polaire stoffen in de zuivering beter te begrijpen, om inzicht te krijgen in de verspreiding van zeer polaire stoffen in de watercyclus, en om nieuwe, nog onbekende zeer polaire stoffen te identificeren die de drinkwatervoorziening kunnen bedreigen.



Aangetroffen onbekende en bekende zeer polaire verbindingen geplot naar aantal keer aantreffen en maximaal aangetroffen concentratie (in interne standaard equivalenten per liter) in ruw en rein water

Belang: invullen van kennishiaten op het gebied van zeer polaire stoffen

De verspreiding van polaire stoffen in het milieu is groot, omdat zij goed uitspoelen naar grondwater en slecht worden verwijderd in zuiveringsinstallaties van afval- en drinkwater. Deze stoffen kunnen gemakkelijk in drinkwater terechtkomen en zijn daarom zeer relevant voor de drinkwatersector. Momenteel is er een tekort aan

informatie op het gebied van (i) modellering, (ii) analyse, (iii) monitoring, (iv) waterbehandeling en (v) regelgeving van zeer polaire stoffen in de waterketen. Met nieuwe meetmethoden voor deze lastig te analyseren en zeer polaire stoffen wordt het mogelijk hun voorkomen beter in beeld te brengen en de risico's voor de drinkwatervoorziening te evalueren.

Aanpak: meten is weten, in kaart brengen van voorkomen en risico's van zeer polaire stoffen

In het BTO onderzoek zijn analytisch-chemische meetmethoden ontwikkeld die een HILIC kolom inzetten voor het meten van zeer polaire stoffen. *Meten* met deze methoden leidt naar meer *weten* over de aanwezigheid van zeer polaire stoffen in de (bronnen voor) drinkwater. De ontwikkelde meetmethoden voor de chemische analyse van zeer polaire stoffen zijn verbeterd en toegepast binnen een monitoringscampagne in Nederland en Vlaanderen. Monsters van het ruwe water en het geproduceerde reine water zijn geanalyseerd met doelstof- en non-target-screening. Wanneer een stof werd aangetroffen, werd een humane risicobeoordeling uitgevoerd op basis van bestaande toxicologische gegevens om de risico's te duiden.

Resultaten: zeer polaire stoffen aangetroffen in bronnen en drinkwater

Deze eerste inventarisatie in Nederland en Vlaanderen laat de aanwezigheid zien van zeer polaire stoffen in (de bronnen voor) drinkwater. De hoogste concentraties in oppervlaktewater zijn gevonden voor metformine, melamine, urotropine en guanylureum. De aanwezigheid van melamine gaat gepaard met de aanwezigheid van de verwante stoffen melem en melam. De gevonden verwijderingsefficiëntie voor zeer polaire stoffen tijdens de drinkwaterzuivering varieert van 10% tot 97%. Door de relatief hoge concentraties in de grondstof (1-2 µg/L) blijven in het reine water nog wel sporen aanwezig. Een uitzondering is de stof dichloorazijnzuur, waarvan de concentratie toeneemt bij de toepassing van chlorering tijdens de zuivering.

Resultaten: non-target HILIC screening waardevol voor meten van nieuwe zeer polaire stoffen

De non-target screening laat de aanwezigheid van zeer polaire bekende en onbekende verbindingen zien. Met behulp van softwaretools kon van een aantal onbekende verbindingen de identiteit worden vastgesteld. Met referentiestandaarden is identiteit van 11 stoffen bevestigd.

Resultaten: meer onderzoek nodig naar toxiciteit van zeer polaire stoffen en mengseffecten

Voor de stoffen cyaanuurzuur, dichloorazijnzuur, N,N'-diffenylguanidine, melamine, melam,

urotropine, metformine, guanylureum en gabapentine kon een indicatieve gezondheidkundige richtwaarde worden afgeleid. In één drinkwatermonster lag de gemeten concentratie van dichloorazijnzuur boven de indicatieve gezondheidkundige richtwaarde, in dit geval is bij een levenslange dagelijkse blootstelling het gezondheidsrisico niet verwaarloosbaar. Voor het grootste deel van de stoffen kon geen betrouwbare gezondheidkundige richtwaarde worden afgeleid. Daarom is het noodzakelijk dat er meer inzicht komt in de gezondheidkundige relevantie van polaire stoffen in (drinkwater-) bronnen.

Aangezien in deze studie de stoffen melamine, melam, melem en cyaanuurzuur in een aantal oppervlaktewatermonsters samen zijn aangetroffen, en er aanwijzingen zijn dat deze stoffen elkaars effecten kunnen versterken, is het wenselijk dat er meer inzicht komt in de mengseffecten van deze stoffen, waardoor veilige niveaus voor een gecombineerde blootstelling kunnen worden vastgesteld.

Implementatie: kennisleemtes rond polaire stoffen vullen

Chemische doelstof- en non-target HILIC analyses blijken waardevol voor het bestuderen van zeer polaire stoffen in de watercyclus. Deze tools kunnen worden ingezet om het gedrag van zeer polaire stoffen in de zuivering beter te begrijpen, om inzicht te krijgen in de verspreiding van zeer polaire stoffen in de watercyclus, en om nieuwe, nog onbekende zeer polaire stoffen te identificeren. Veel informatie rondom deze stoffen ontbreekt nog. Er is meer inzicht nodig voor (i) de ontwikkeling van een combinatie van meetmethoden die een compleet beeld geeft van polaire en ionogene stoffen in water, zoals zure verbindingen, (ii) de opheldering van de structuur van aangetroffen onbekende verbindingen en (iii) beoordeling van de gezondheidkundige relevantie van zeer polaire stoffen in de watercyclus en hun mengseltoxiciteit.

Rapport

Dit onderzoek is beschreven in het rapport *Meten is weten: Zeer polaire stoffen in bronnen van drinkwater* (BTO2018.023).

Meer informatie

Annemieke Kolkman

T 030 60 69 655

E annemieke.kolkman@kwrwater.nl

KWR

PO Box 1072

3430 BB Nieuwegein

The Netherlands



Watercycle
Research
Institute

Samenvatting

Zeer polaire stoffen zijn relevant voor de drinkwatersector omdat deze stoffen gemakkelijk in drinkwater terecht kunnen komen. De verspreiding van polaire stoffen in het milieu is groot, omdat zij goed uitspoelen naar grondwater en slecht worden verwijderd in zuiveringsinstallaties van afval- en drinkwater. Momenteel is er een tekort aan informatie op gebied van (i) modellering, (ii) analyse, (iii) monitoring, (iv) waterbehandeling en (v) regelgeving van zeer polaire stoffen in de waterketen.

Afgelopen jaren zijn binnen het BTO onderzoek nieuwe meetmethoden ontwikkeld voor deze lastig te analyseren stoffen. Deze methoden zijn nog volop in ontwikkeling. Door te meten, hopen we meer te weten te komen over de aanwezigheid van zeer polaire stoffen in (bronnen van) drinkwater.

In deze studie trachten we het vóórkomen van zeer polaire stoffen beter in kaart te brengen en hun risico's voor de humane gezondheid te evalueren. De ontwikkelde methoden voor het meten van quaternaire ammonium verbindingen en zeer polaire stoffen met HILIC screening zijn toegepast binnen een monitoringscampagne in Nederland en Vlaanderen. Monsters zijn genomen van het ruwe water en het geproduceerde reine water en geanalyseerd met doelstof- en non-target-screening.

Deze eerste inventarisatie in (bronnen van) drinkwater in Nederland en Vlaanderen laat de aanwezigheid zien van zeer polaire stoffen. De hoogste concentraties in oppervlaktewater zijn aangetoond voor metformine, melamine, urotropine en guany lureum. Het voorkomen van melamine gaat gepaard met het voorkomen van de verwante stoffen melem en melam. De verwijderingsefficiëntie van de zeer polaire stoffen tijdens drinkwaterzuivering varieert tussen de 10% en 97%. Door de relatief hoge concentraties in de grondstof (1-2 µg/L) blijven in het reine water de sporen nog wel aanwezig. Een uitzondering is de stof dichloorazijnzuur, waarvan de concentratie toeneemt bij de toepassing van chlorering tijdens de zuivering. De non-target screening laat de aanwezigheid van zeer polaire bekende en onbekende verbindingen zien. Met behulp van software tools kon van een aantal onbekende verbindingen de identiteit worden vastgesteld. Met referentie standaarden is identiteit van 11 stoffen bevestigd.

Een humane risicobeoordeling is uitgevoerd voor de zeer polaire stoffen aangetroffen in drinkwater of in bronnen van drinkwater. Hierbij is gebruik gemaakt van bestaande toxicologische gegevens. Voor de stoffen cyaanuurzuur, dichloorazijnzuur, N,N'-difenylguanidine, melamine, melam, urotropine, metformine, guany lureum en gabapentine kon een indicatieve gezondheidkundige richtwaarde worden afgeleid. De (indicatieve) gezondheidkundige richtwaarden voor de stoffen die in deze studie werden gedetecteerd, zijn van dezelfde orde-grootte als de richtwaarden die in eerder onderzoek zijn afgeleid voor een bredere selectie van drinkwaterrelevante stoffen. In één drinkwatermonster lag de gemeten concentratie van dichloorazijnzuur boven de indicatieve gezondheidkundige richtwaarde en is bij een levenslange dagelijkse blootstelling het gezondheidsrisico niet verwaarloosbaar klein. Voor het grootste deel van de stoffen kon geen betrouwbare gezondheidkundige richtwaarde worden afgeleid en daarom is het noodzakelijk dat er meer inzicht komt in de gezondheidkundige relevantie van polaire stoffen in (drinkwater-) bronnen.

Aangezien in deze studie de stoffen melamine, melam, melem en cyanuurzuur in een aantal oppervlaktewatermonsters samen zijn aangetroffen, en er aanwijzingen zijn dat deze stoffen elkaars effecten kunnen versterken, is het wenselijk dat er meer inzicht komt in de mengseffecten van deze stoffen, waardoor veilige niveaus voor een gecombineerde blootstelling kunnen worden vastgesteld.

We adviseren om de analytisch chemische tools zoals HILIC non-target screening verder te ontwikkelen om het voorkomen van zeer polaire stoffen te bestuderen in de watercyclus. Deze tools kunnen worden ingezet om het gedrag van zeer polaire stoffen in de zuivering beter te begrijpen, om inzicht te krijgen in de verspreiding van zeer polaire stoffen in de watercyclus, en om nieuwe onbekende zeer polaire stoffen te identificeren. Specifiek zal de methode moeten worden geoptimaliseerd om onbekende stoffen te identificeren en de zeer polaire bekende en onbekende negatief geladen verbindingen te meten.

Inhoud

1	Introductie	6
1.1	Zeer polaire stoffen	6
1.2	Analyse zeer polaire stoffen	6
1.3	Doel project	7
1.4	Leeswijzer	8
2	Monstercampagne en methoden	9
2.1	Monstercampagne	9
2.2	Analyse van quaternaire ammoniumverbindingen	11
2.3	HILIC screening voor zeer polaire stoffen	11
2.4	Toxicologische risicobeoordeling	13
3	Resultaten doelstofanalyses van zeer polaire stoffen	16
3.1	Quaternaire ammonium verbindingen	16
3.2	Voorkomen zeer polaire stoffen	16
3.3	Effect van drinkwaterzuivering op zeer polaire stoffen	20
3.4	Zeer polaire stoffen die samen voorkomen	22
3.5	Conclusie	24
4	Resultaten HILIC non-target screening	25
4.1	Resultaten HILIC non-target screening	25
4.2	Vergelijking resultaten doelstofanalyse en non-target screening	25
4.3	Somconcentratie	26
4.4	Prioriteren aangetroffen <i>features</i>	27
4.5	Verdere identificatie van geprioriteerde onbekende zeer polaire stoffen.	31
4.6	Bevestiging van identiteit	31
4.7	Conclusie	32
5	Toxicologische risicobeoordeling van zeer polaire stoffen	34
5.1	Resultaten	34
5.2	Conclusie en discussie	46
6	Conclusie en aanbevelingen	49
7	Dankwoord	51
8	Referenties	52
	Bijlage I Resultaten quaternaire ammonium verbindingen	55

Bijlage II Resultaten HILIC doelstoffen methode	57
Bijlage III HILIC non-target screening - De Watergroep	63
Bijlage IV HILIC non-target screening - WMD	66
Bijlage V HILIC non-target screening - WB Groningen	67
Bijlage VI HILIC non-target screening - Oasen	68
Bijlage VII HILIC non-target screening - Vitens	69
Bijlage VIII HILIC non-target screening - Waternet	70
Bijlage IX HILIC non-target screening - PWN	73
Bijlage X HILIC non-target screening - Dunea	76
Bijlage XI HILIC non-target screening - Brabant Water	78
Bijlage XII HILIC non-target screening - WML	79
Bijlage XIII HILIC non-target screening - Evides	81
Bijlage XIV Somconcentraties HILIC non-target screening	83
Bijlage XV Bevestiging identiteit van onbekende verbindingen	84

1 Introductie

1.1 Zeer polaire stoffen

Zeer polaire stoffen zijn zeer relevant voor de drinkwatersector omdat deze stoffen gemakkelijk in drinkwater terecht kunnen komen (Sjerps *et al.*, 2016). De verspreiding van polaire stoffen in het milieu is groot, omdat zij goed uitspoelen naar grondwater en relatief slecht worden verwijderd in zuiveringsinstallaties van afval- en drinkwater. Voorbeelden van zeer polaire stoffen zijn polaire transformatieproducten, polaire bestrijdingsmiddelen, polaire geneesmiddelen zoals metformine en het afbraakproduct guanylureum, antibiotica, quaternaire ammoniumverbindingen en andere ionogene stoffen.

Momenteel is er een tekort aan informatie over zeer polaire stoffen in de waterketen. Het artikel van Reemtsma *et al.* (2016) beschrijft de kennisleemtes rondom de (i) modellering, (ii) analyse, (iii) monitoring, (iv) waterbehandeling en (v) en regelgeving van zogeheten PMOCs, ofwel 'persistent mobile organic compounds'. Meer informatie over de groep stoffen die PMOCs vertegenwoordigen en het classificeren van PMOCs is beschreven door ter Laak *et al.* (2015) en door Arp *et al.* (2017).

1.2 Analyse zeer polaire stoffen

Zeer polaire stoffen zijn moeilijk te analyseren omdat ze met huidige technieken lastig zijn te scheiden met een chromatografische kolom. Reguliere waterkwaliteitsmonitoring maakt gebruik van screening met C18 chromatografie. Zeer polaire stoffen ($\log D < 0$) adsorberen niet of slecht aan deze kolom (de stationaire fase), waardoor ze onvertraagd in de detector komen (dode volume) en door matrix effecten vervolgens niet gedetecteerd worden. Binnen het BTO onderzoek is een non-target screening methode ontwikkeld voor zeer polaire stoffen die gebruik maakt van nieuwe chromatografische methoden voor het scheiden en detecteren van de polaire verbindingen, zoals HILIC (hydrophilic interaction liquid chromatografie) (Vughs *et al.*, 2015 en Ter Laak *et al.*, 2018).

1.2.1 Analysemethoden

De toegepaste methoden voor het analyseren van zeer polaire stoffen zijn recent ontwikkeld binnen BTO, en bestaan uit:

1. Chemische analyse van quaternaire ammoniumverbindingen (Vughs en Kolkman, 2014)
2. Screening van zeer polaire stoffen met HILIC gekoppeld aan hoge resolutie massaspectrometrie (Vughs *et al.*, 2015 en Ter Laak *et al.*, 2018)

Hieronder staat een korte omschrijving van beide analysemethoden.

1.2.2 Analyse quaternaire ammoniumverbindingen

Quaternaire ammonium verbindingen (quats) zijn stoffen die veelvuldig worden toegepast in de landbouw, industrie, medische en huishoudelijke sector als herbicide, biocide, desinfectant, antifouling en persoonlijke verzorgingsproducten.

De permanente lading op het stikstofatoom en de grote diversiteit van de verbindingen (>100) compliceert de kwantitatieve en kwalitatieve analyse van deze verbindingen. Door de diversiteit aan verbindingen zijn er twee methoden ontwikkeld voor de doelstofanalyse van

de quats. Beide methoden maken gebruik van vloeistof chromatografie gekoppeld aan massa spectrometrie (LC-QToF-MS) en verschillen in het type chromatografische kolom. De eerste methode, geschikt voor de meer hydrofobe quats is gebaseerd op een 'reversed phase' (RP) chromatografie met een C18 kolom. De tweede methode, geschikt voor de meer polaire quats, is gebaseerd op HILIC. De methoden zijn in meer detail beschreven in het BTO rapport 2014.036 (Vughs en Kolkman, 2014). Bij beide methoden wordt de QToF (quadropole time of flight) ingezet als hoge resolutie massaspectrometer met een goede gevoeligheid en selectiviteit. Een beperkte voorbewerking is nodig, vanwege de directe injectie van het monster voor de analyse. Bij de toepassing van de methode werd één quat veelvuldig aangetoond in bronnen van drinkwater: tetrapropylammonium (TPA) in concentraties tot 0,05 µg/L (Vughs en Kolkman, 2014).

1.2.3 Analyse zeer polaire stoffen met HILIC screening

HILIC gekoppeld aan hoge resolutie massaspectrometrie is een nieuwe methode voor het screenen van bekende en onbekende zeer polaire en ionogene verbindingen (Vughs *et al.*, 2015 en ter Laak *et al.*, 2018). De ontwikkelde HILIC non-target screening (Orbitrap Fusion in 2018, voorheen QToF) kan worden ingezet voor doelstofanalyse en voor non-targetanalyse. In de doelstofanalyse zijn momenteel 38 stoffen opgenomen.

HILIC is een bijzondere vorm van 'normal phase'-vloeistofchromatografie, waarbij gebruik wordt gemaakt van een polaire stationaire fase (de LC-kolom) in combinatie met een mobiele fase die meestal bestaat uit een mengsel van een met water-mengbaar organisch oplosmiddel en een kleine hoeveelheid water. Elutie van de componenten vindt plaats door de hoeveelheid water in de mobiele fase te verhogen. In het algemeen is de elutievolgorde met HILIC omgekeerd ten opzichte van RP chromatografie, namelijk van de minst polaire stof naar de meest polaire stof.

Over het precieze scheidingsmechanisme van HILIC bestaat nog enige discussie. In het algemeen wordt aangenomen dat er een twee-lagensysteem ontstaat: (i) de polaire stationaire fase met daaromheen een waterige laag tegenover (ii) de organische mobiele fase. De stoffen die over de kolom worden geleid verdelen zich over deze fasen als functie van polariteit en oplosbaarheid, gelijk aan vloeistof-vloeistof chromatografie. Naast verdeling kunnen o.a. elektrostatische interacties (ion uitwisseling), waterstofbruggen, dipool-dipool-interacties en hydrofobe interacties een rol spelen in de retentie van stoffen.

1.3 Doel project

De themagroep Nieuwe stoffen heeft in de afgelopen jaren nieuwe stoffen gesignaleerd (Sjerps *et al.*, 2013; Sjerps *et al.*, 2015), geprioriteerd (Sjerps *et al.*, 2014; Sjerps *et al.*, 2016), en innovatieve methoden voor de risicobeoordeling van stoffen ontwikkeld en toegepast (Baken *et al.*, 2015). Daarnaast zijn in Themagroep Nieuwe Meetmethoden en Sensoring nieuwe analytisch chemische meetmethoden ontwikkeld voor diverse stofgroepen, zoals quaternaire ammonium verbindingen (Vughs en Kolkman, 2014), en andere zeer polaire stoffen (Vughs *et al.*, 2015, ter Laak *et al.*, 2018).

Het onderhavige project beoogt inzichten uit beide themagroepen te verbinden, om kennishiaten in te vullen en inzicht te krijgen in de aanwezigheid (of afwezigheid) van nieuwe zeer polaire of ionogene stoffen en de risico's daarvan op de humane gezondheid. Hiervoor is een monitoringscampagne in Nederland uitgevoerd voor deze zeer polaire stoffen, en indien deze werden aangetroffen, is een risicobeoordeling uitgevoerd.

Deze rapportage combineert de resultaten van twee projecten, namelijk (i) Het BTO-project 'Meten is Weten' en (ii) het DWPE project 'Screening op (kleine) polaire stoffen door de

zuiveringen heen in koude en warme periode'. Binnen het BTO-project worden 45 monsters van drinkwater en bronnen van drinkwater genomen in een bemonsteringscampagne in Nederland en Vlaanderen. Alle monsters zijn geanalyseerd met een doelstoffenmethode voor polaire quaternaire ammoniumverbindingen (quats) en heet deel van de monsters werd gescreend op zeer polaire stoffen met een HILIC target en non-target methode. Voor het DPWE-project zijn binnen de monitoringscampagne vijf locaties van de duinwaterbedrijven zowel in het voorjaar als in het najaar bemonsterd en geanalyseerd op zeer polaire stoffen met HILIC screening.

Dus door te *meten*, hopen we meer te *weten* te komen over de aanwezigheid van zeer polaire stoffen in (bronnen van) drinkwater en de risico's op humane gezondheid.

1.4 Leeswijzer

Hoofdstuk 2 beschrijft de monstercampagne, de toegepaste analytisch chemische methoden en de methoden voor toxicologische risicobeoordeling. De resultaten van de doelstofanalyses van zeer polaire stoffen staan beschreven in Hoofdstuk 3. In dit hoofdstuk wordt ook aandacht geschonken aan zuiveringseffecten en seizoensvariatie. In Hoofdstuk 4 worden de resultaten van de HILIC non-target screening beschreven alsmede de structuuropheldering en bevestiging van identiteit van nieuwe aangetroffen zeer polaire stoffen. Van de aangetroffen zeer polaire stoffen is een risicobeoordeling uitgevoerd die wordt beschreven in Hoofdstuk 5. Tenslotte, worden in Hoofdstuk 6 de conclusies beschreven en worden er aanbevelingen gegeven voor vervolgonderzoek.

2 Monstercampagne en methoden

Het onderzoek omvatte de volgende activiteiten:

1. Monstercampagne van ruw- en reinwater in Nederland en Vlaanderen;
2. Analyse watermonsters op aanwezigheid van semi-polaire en polaire quaternaire ammoniumverbindingen met een LC-MS doelstoffen methode;
3. Analyse watermonsters met non-target en target HILIC screening methode;
4. Identiteit vaststellen en bevestigen maximaal acht van de meest voorkomende onbekende stoffen gemeten met non-target HILIC screening;
5. Risicobeoordeling van de 17 aangetroffen stoffen (doelstoffen en geïdentificeerde stoffen).

De onderdelen zijn verder toegelicht in de volgende paragrafen.

2.1 Monstercampagne

Deze rapportage combineert de resultaten van twee projecten: het BTO-project 'Meten is Weten' en het DWPE project 'Screening op (kleine) polaire stoffen door de zuiveringen heen in koude en warme periode'. Voor beide projecten zijn monsters genomen door de waterlaboratoria van ruw- en reinwater van de tien Nederlandse waterbedrijven en één Vlaams waterbedrijf (Tabel 2-1). De monsters, grotendeels genomen in de periode maart-april 2017 voor het BTO-project, bestaan uit:

1. 45 monsters voor de analyse van quaternaire ammoniumverbindingen
2. 29 monsters voor de analyse van HILIC screening, waarvan vijf locaties zowel bemonsterd zijn in het voorjaar als het najaar voor het DWPE project (Screening op (kleine) polaire stoffen door de zuiveringen heen in koude en warme periode').

TABEL 2-1 SPECIFICATIES MONSTERNAME MAART/APRIL EN SEPTEMBER 2017 VOOR MEETCAMPAGNE QUATS EN HILIC SCREENING (AANGEGEVEN MET ✓). VOOR HET DPWE-PROJECT ZIJN VIJF MONSTERS GENOMEN IN ZOWEL HET VOORJAAR ALS HET NAJAAR (AANGEGEVEN MET DPWE).

Datum	Matrix	Omschrijving	Waterbedrijf	Quats	HILIC
03-04-2017	GW	Welschap - RUW	Brabant Water	✓	
03-04-2017	DW	Welschap - REIN	Brabant Water	✓	
03-04-2017	GW	Lith - RUW	Brabant Water	✓	✓
03-04-2017	DW	Lith - REIN	Brabant Water	✓	✓
27-03-2017	GW	WPC ZELE - RUW	De Watergroep	✓	✓
27-03-2017	DW	WPC ZELE - REIN	De Watergroep		✓
27-03-2017	OW	WPC BLANKAART - RUW	De Watergroep	✓	✓
27-03-2017	OW	WPC BLANKAART - REIN	De Watergroep	✓	✓
27-03-2017	OW	Innamepunt Brakel - RIVIER	Dunea	✓	✓ (DPWE)
28-03-2017	OW	Meijendell - INF	Dunea	✓	
28-03-2017	DF	Meijendell - RUW	Dunea	✓	
28-03-2017	DF	Berkheide - RUW	Dunea	✓	
27-03-2017	DW	Scheveningen - REIN	Dunea	✓	✓

Datum	Matrix	Omschrijving	Waterbedrijf	Quats	HILIC
28-03-2017	OW	Keizersveer - RIVIER	Evides	✓	✓ (DPWE)
28-03-2017	OW	Petrusplaat - RUW	Evides	✓	
28-03-2017	DW	Kralingen - REIN	Evides	✓	✓
28-03-2017	GW	Deugdorp - RUW	Evides	✓	
30-03-2007	OF	Zs Lekkerkerk - RUW	Oasen	✓	✓
30-03-2017	DW	Zs Lekkerkerk - REIN	Oasen	✓	✓
27-03-2017	OW	Ijsselmeer Andijk - RUW	PWN	✓	✓ (DPWE)
27-03-2017	OW	Andijk - Effluent WPJ	PWN	✓	
28-03-2017	OW	Andijk - Toevoer duin (na passage UV/H2O2)	PWN	✓	
28-03-2017	OW	Andijk - Toevoer UV/H2O2-AKF	PWN	✓	
27-03-2017	DW	Bergen - REIN	PWN	✓	✓
27-03-2017	GW	Laren - RUW	PWN	✓	
30-03-2017	OF	Pb. Vechterweerd - RUW	Vitens	✓	
30-03-2017	DW	Pb. Vechterweerd - REIN	Vitens	✓	
30-03-2017	GW	Pb. Tull en 't Waal - RUW	Vitens	✓	
30-03-2017	DW	Pb. Tull en 't Waal - REIN	Vitens	✓	
30-03-2017	GW	Pb. Heumersoord - RUW	Vitens	✓	✓
30-03-2017	DW	Pb. Heumersoord - REIN	Vitens	✓	✓
27-03-2017	OW	Lekkanaal - RIVIER	Waternet	✓	✓ (DPWE)
27-03-2017	DF	Leiduin - RUW	Waternet	✓	
27-03-2017	DW	Leiduin - REIN	Waternet	✓	✓
28-03-2017	OW	Bethunepolder - POLDER	Waternet	✓	¹
27-03-2017	DW	Weesperkarspel - REIN	Waternet	✓	
30-03-2017	GW	PS Noordbargeres - RUW	WBD	✓	✓
27-03-2017	DW	PS Noordbargeres - REIN	WBD	✓	✓
27-03-2017	OW	PS De Punt (OW) - RIVIER	WBG	✓	✓
27-03-2017	DW	PS De Punt (OW en GW) - REIN	WBG	✓	✓
03-04-2017	OW	Heel Lateraal kanaal - RIVIER	WML	✓	✓
03-04-2017	OW	Heel De Lange Vlieter - RIVIER	WML	✓	
03-04-2017	DW	Heel levering Helden - REIN	WML	✓	✓
03-04-2017	OF	Heel - RUW (Watergalgenberg)	WML	✓	
03-04-2017	OF	Heel - RUW (De Reut + Langven)	WML	✓	
03-04-2017	GW	Roosteren - RUW	WML	✓	
11-09-2017	OW	Innamepunt Brakel - RIVIER	Dunea		✓ (DPWE)
11-09-2017	OW	Ijsselmeer Andijk - RUW	PWN		✓ (DPWE)
11-09-2017	OW	Lekkanaal - RIVIER	Waternet		✓ (DPWE)
12-09-2017	OW	Bethunepolder - POLDER	Waternet		✓ (DPWE)*
11-09-2017	OW	Keizersveer - RIVIER	Evides		✓ (DPWE)
		Totaal		45	29

¹Door omstandigheden is het monster 'Bethunepolder' enkel in het najaar bemonsterd voor HILIC screening.

2.2 Analyse van quaternaire ammoniumverbindingen

De volgende polaire quaternaire ammonium verbindingen worden geanalyseerd met de ontwikkelde HILIC methode: tetraethylammonium, tetrapropylammonium, tetrabutylammonium, tetrapentylammonium, chloormequat en mepiquat (Vughs en Kolkman, 2014).

2.3 HILIC screening voor zeer polaire stoffen

De HILIC screening methode voor analyse van zeer polaire stoffen in water wordt in detail beschreven in BTO 2015.076 door Vughs *et al.* (2015) en in BTO.2018.022 door ter Laak *et al.*, (2018). Het watermonster wordt ingedampt en vervolgens weer opgelost in dezelfde hoeveelheid van een mengsel acetonitril/water (95/5, v/v). Op deze manier wordt het monster niet geconcentreerd, maar wordt de samenstelling van het oplosmiddel aangepast, nodig om het monster direct te injecteren op een HILIC kolom. Vervolgens wordt het monster geanalyseerd met HILIC chromatografie gekoppeld aan een hoge resolutie massa spectrometer (Orbitrap Fusion, ThermoFisher Scientific, Bremen, Duitsland). Een procedure blanco in de vorm van een monsterfles gevuld met ultrapuur water wordt op dezelfde manier voorbehandeld en geanalyseerd. Voor 38 doelstoffen wordt een standaard meegenomen (Tabel 2-2) voor kwalificatie en (semi)-kwantificatie doeleinden. De watermonsters zijn allemaal in duplo opgewerkt en geanalyseerd. De gerapporteerde concentratie is het gemiddelde van de duplo's.

2.3.1 Dataverwerking doelstofanalyse

Data processing voor doelstofanalyse werd uitgevoerd met Xcalibur software (versie 2.2) Identificatie van de stoffen werd gedaan door de accurate massa van het moleculair ion (max 5ppm extractie window), twee accurate MS2 fragmenten (max 5ppm extractie window) en de retentietijd (maximale afwijking 0,2 min) van de signalen van de doelstoffen in de matrix te vergelijken die in de standaard referentie oplossingen.

2.3.2 Dataverwerking non-target screening

Met behulp van Compound Discoverer software (versie 2.1.0.398, ThermoFisher Scientific, Bremen, Duitsland) werd de data uitgewerkt als non-target screening. Enkel de data verkregen met positieve ionisatie zijn uitgewerkt omdat de gebruikte HILIC screeningsmethode vooral geschikt is voor deze modus, en minder voor stoffen die geanalyseerd worden in negatief ionisatie modus. Dit werd eerst gedaan voor alle watermonsters van één waterbedrijf. Een *feature* werd pas gerapporteerd als de intensiviteit minimaal vijf maal hoger is in het monster vergeleken met de procedure blanco en de intensiteit de minimale grenswaarde van 10^6 counts overschrijd. In de rapportage werd daarnaast de top 50 (ongeveer) van aangetroffen *features* met de hoogste concentratie opgenomen. De minimale threshold is relatief hoog gezet, om de interpretatie te vergemakkelijken in deze eerste inventarisatie naar het voorkomen van onbekende nieuwe zeer polaire stoffen. In een later stadium kan overwogen worden om te screenen met een lagere threshold.

In de non-target screening wordt vaak gesproken over het aantreffen van *features*. Hiermee wordt bedoeld een accurate massa en een bijbehorende retentietijd, een unieke combinatie voor een bepaalde stof, die het vergelijk tussen monsters mogelijk maakt.

De intensiteit van elke stof is omgerekend naar interne standaard equivalenten. De werkelijke concentratie kan echter van een andere orde grootte zijn (Sjerps *et al.*, 2016, Van

Leerdam *et al.*, 2017). Sjerps *et al.* (2016) liet zien dat de response factor van 53 referentiestoffen wel tot 4 ordegroottes kan verschillen; 80% viel binnen een ordegrootte van 2. Omdat de interne standaarden vaak goed ioniseren, kan de concentratie van de onbekende verbindingen uitgedrukt in interne standaard equivalenten worden onderschat ten opzichte van de werkelijke concentratie.

Van de aangetroffen *features* werd met behulp van de Compound Discoverer software de meest waarschijnlijke brutoformule vastgesteld. Vervolgens voerde de software een (MS1 en MS2) database search uit in mzCloud, de KWR doelstoflijst van 38 polaire stoffen (Tabel 2-2), en in ChempSpider om de identiteit van de *features* te achterhalen. De hits zijn allemaal handmatig beoordeeld. Vervolgens is de workflow die is beschreven in het BTO rapport 2017.073 (Vughs *et al.*, 2017) toegepast, om de structuur van de onbekende zeer polaire stoffen op te helderen.

2.3.3 Bevestiging van de identiteit van een onbekende verbinding

Bevestiging van de identiteit van een onbekende stof met een referentiestandaard is gedaan door de referentiestandaard op dezelfde manier te analyseren als de watermonsters met de HILIC non-target screening methode beschreven in paragraaf 2.3. Een identiteit wordt bevestigd bij overeenkomende retentietijd, en als de accurate massa in MS1 en het MS2 spectrum van de referentiestandaard en de onbekende polaire verbinding in het watermonster overeenkomen.

TABEL 2-2 DE 38 DOELSTOFFEN WAARVAN DE STANDAARD WORDT MEEGENOMEN IN DE HILIC SCREENING.

Stof	CAS-nummer	Stofgroep
Positieve ionisatie modus		
acefaat	30560-19-1	organofosfaat pesticiden
methamidofos	10265-92-6	organofosfaat pesticiden
omethoate	1113-02-6	organofosfaat pesticiden
maleïnehydrazide	123-33-1	andere polaire pesticiden
gemcitabine	95058-81-4	geneesmiddel, farmostatica
ammelide	645-93-2	triazine
cotinine	486-56-6	metaboliet nicotine
iopamidol	60166-93-0	röntgencontrastmiddel
iopromide	73334-07-3	röntgencontrastmiddel
5-fluorocytosine	2022-85-7	antischimmelmiddel
niacin	59-67-6	vitamine B3
cyromazin	66215-27-8	polaire pesticide, insecticide, triazine
melem	1502-47-2	triazine
melamine	108-78-1	triazine
cytarabine	147-94-4	chemotherapie geneesmiddel
cytosine	71-30-7	DNA base
ammeline	645-92-1	triazine
diatrizoate	737-31-5	röntgencontrastmiddel
iohexol	66108-95-0	röntgencontrastmiddel
tetrapropylammonium (TPA)	meerdere	quaternaire ammoniumverbinding
guanylureum	141-83-3	metaboliet van geneesmiddel

Stof	CAS-nummer	Stofgroep
Positieve ionisatieodus		
melam	3576-88-3	triazine
tryptofaan	73-22-3	aminozuur
metformine	657-24-9	geneesmiddel
fenylalanine	63-91-2	aminozuur
chlormequat	7003-89-6	groeiregulator, quaternaire ammoniumverbinding
gabapentine	60142-96-3	geneesmiddel, anti-epileptica
tyrosine	60-18-4	aminozuur
n-methyldiethanolamine	105-59-9	oplosmiddel
mepiquat	15302-91-7	groeiregulator, quaternaire ammoniumverbinding
amprolium	121-25-5	diergeneesmiddel, antibioticum
urotropine	100-97-0	industriële stof
Negatieve ionisatieodus		
ethylsulfaat	540-82-9	metaboliet van ethanol
trifluormethaansulfonzuur	1493-13-6	industriële stof
naftaleen-1,5-disulfonzuur	81-04-9	sulfonzuur
cyaanuurzuur	108-80-5	triazines
5-fluorouracil	51-21-8	kankermedicijn
dichloorazijnzuur	79-43-6	desinfectiebijproducten

2.4 Toxicologische risicobedoordeling

Er is voor 17 stoffen een toxicologische risicobedoordeling uitgevoerd volgens onderstaande werkwijze.

2.4.1 Classificatie carcinogeen, mutageen (genotoxisch) en reprotoxisch

Voor alle geselecteerde stoffen werd bekeken of er een International Agency for Research on Cancer (IARC) classificatie beschikbaar is, waarbij voor indeling in groep 1 een bewezen carcinogeniteit voor mensen geldt, stoffen in 2A waarschijnlijk carcinogeen zijn voor mensen, 2B duidt op mogelijke carcinogeniteit voor mensen, stoffen in groep 3 niet classificeerbaar zijn vanwege onvoldoende toxiciteitsgegevens en stoffen in groep 4 waarschijnlijk niet carcinogeen zijn voor mensen. Ook werd gecontroleerd of de stoffen voorkomen op de SZW-lijst van kankerverwekkende, mutagene en voor de voortplanting giftige (CMR = Carcinogeen Mutageen Reprotoxisch) stoffen (versie juli 2017). Daarnaast werd gecontroleerd of de stoffen op de lijst van zeer zorgwekkende (ZZS) stoffen (<https://rvs.rivm.nl/zoeksysteem/ZZSlijst/TotaleLijst>) of op de lijst van potentiële ZZS stoffen (https://www.rivm.nl/rvs/Stoffenlijsten/Zeet_Zorgwekkende_Stoffen/Potentiële_ZZS) voorkomen.

2.4.2 Gezondheidskundige richtwaarden

Voor de geselecteerde stoffen voor risicobedoordeling werd eerst onderzocht of er gezondheidskundige richtwaarden voor drinkwater zijn gepubliceerd door de Nederlandse overheid (Drinkwaterbesluit, Regeling materialen en chemicaliën drink- en warm tapwatervoorziening, RIVM), de World Health Organization (WHO), de U.S. Environmental Protection Agency (EPA), de U.S. Geological Survey (USGS), Health Canada, de National Health and Medical research Council (Australië) en de Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHA) in Californië.

2.4.3 Indicatieve gezondheidkundige richtwaarden

Wanneer er geen officiële gezondheidkundige richtwaarden beschikbaar waren, werden indicatieve gezondheidkundige richtwaarden voor drinkwater afgeleid op basis van beschikbare informatie over aanvaardbare dagelijkse blootstelling (ADI: Acceptable Daily Intake; TDI: Tolerable Daily Intake; RfD: Reference Dose of DNEL: Derived No-Effect Level). Hiervoor werd de TERA (Toxicology Excellence for Risk Assessment) International Toxicity Estimates for Risk (ITER) Database geraadpleegd, waarin informatie van de WHO International Programme on Chemical Safety (IPCS), U.S. EPA, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), Health Canada, IARC, en het RIVM is opgenomen. Wanneer geen informatie over de aanvaardbare dagelijkse blootstelling aanwezig was in de database werd nagegaan of aanvaardbare dagelijkse blootstellingen zijn afgeleid door wetenschappelijke agentschappen zoals de European Food Safety Authority (EFSA), de European Medicines Agency (EMA) of de U.S. EPA (via Integrated Risk Information System, IRIS).

De aanvaardbare dagelijkse blootstelling is meestal afgeleid van de hoogste dosis die geen effecten liet zien (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) in dierstudies met chronische (2 jaar) blootstelling, met toepassing van onzekerheidsfactoren voor inter- en intraspecies verschillen. In plaatst van een NOAEL kan ook een BMDL10-waarde uit een dierstudie worden gebruikt voor het afleiden van een aanvaardbare dagelijkse blootstelling. De BMDL10 is de ondergrens van het 90%-betrouwbaarheidsinterval (tweezijdig) van de BMD10 (de benchmark dosis (BMD) die een 10% effect geeft. Voor genotoxische carcinogenen kunnen geen veilige blootstellingsniveaus worden bepaald. Gezondheidkundige richtwaarden worden afgeleid op basis van een concentratie in drinkwater die bij levenslange blootstelling een verwaarloosbaar extra kankerrisico oplevert (WHO: 1 op de 100 000 levenslang blootgestelde mensen, NL: 1 op de 1 000 000 levenslang blootgestelde mensen (De Backer en Bautmans, 2015; De Poorter et al., 2015)). Deze wordt doorgaans afgeleid door middel van een lineaire extrapolatie van de dosis uit een dierstudie met een bepaalde kankerincidentie naar een dosis met het verwaarloosbaar risico bij mensen.

Wanneer er geen informatie over de aanvaardbare dagelijkse blootstelling beschikbaar is, kan een indicatieve aanvaardbare dagelijkse blootstelling worden afgeleid op basis van toxiciteitsdata uit dierstudies. Daartoe werd nagegaan of zulke gegevens aanwezig zijn in databases zoals de TOXNET databases van de US National Institute of Health (NIH). Ook werd de website van de European Chemical Agency (ECHA) geraadpleegd. Wanneer geen gegevens uit een chronische toxiciteitsstudie aanwezig waren, is gekeken of gegevens uit een sub-chronische studie (90 dagen blootstelling) aanwezig waren. In dat geval is een extra onzekerheidsfactor toegepast voor het afleiden van de indicatieve aanvaardbare dagelijkse blootstelling. Voor geneesmiddelen kan een indicatieve aanvaardbare dagelijkse blootstelling ook worden afgeleid op basis van de gemiddelde dagelijkse onderhoudsdosering voor de belangrijkste indicatie van een geneesmiddel bij volwassenen (Defined Daily Dose: (DDD)) of de laagste therapeutische dosis (LTD) volgens het WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. Hieruit wordt een indicatieve aanvaardbare dagelijkse blootstelling afgeleid met toepassing van een onzekerheidsfactor van 100 met de aanname dat de DDD of LTD gelijk is aan de Lowest Observed Adverse Effect Level (LOAEL) (RIVM, 2007). Voor het afleiden van een indicatieve gezondheidkundige richtwaarde is in de huidige studie gebruik gemaakt van een (standaard) allocatie van de totale blootstelling naar de drinkwaterroute van 20% en een lichaamsgewicht van 70 kg en een drinkwaterconsumptie van 2L/dag (indicatieve gezondheidkundige richtwaarde (mg/L) = (indicatieve) aanvaardbare dagelijkse blootstelling (mg/kg lichaamsgewicht/dag) * 0.2 * 70 (kg) / 2 (L)).

Het moet worden opgemerkt dat de betrouwbaarheid van een indicatieve gezondheidkundige richtwaarde lager is, wanneer deze is afgeleid van een indicatieve

aanvaardbare blootstelling dan wanneer deze is afgeleid van een aanvaardbare blootstelling die is vastgesteld door een daartoe bevoegde instantie, zoals het RIVM, de EFSA of de WHO.

2.4.4 Benchmarkquotiënten

Wanneer (indicatieve) gezondheidkundige richtwaarden voorhanden waren, zijn vervolgens benchmarkquotienten (BQs) berekend, door de concentratie die was aangetroffen van een stof in de drinkwatermonsters, te delen door de (indicatieve) gezondheidkundige richtwaarde van die stof. Als de BQ >1 in drinkwater, dan is de concentratie hoger dan de indicatieve gezondheidkundige richtwaarde en wordt geconcludeerd dat er bij levenslange blootstelling het gezondheidsrisico niet verwaarloosbaar is. Wanneer de BQ <1, dan is de concentratie in water lager dan de indicatieve gezondheidkundige richtwaarde en zijn er, ook bij een levenslange dagelijkse blootstelling, geen negatieve gezondheidseffecten te verwachten. Wanneer de BQ lager is dan 1, maar hoger dan 0,1 vereisen deze stoffen aandacht, aangezien bij een relatief kleine verandering van de waterkwaliteit de BQ boven 1 uit kan komen. Voor deze stoffen is bijvoorbeeld regelmatige monitoring aan te raden en mitigerende maatregelen, indien mogelijk.

2.4.5 Threshold of Toxicological Concern

Wanneer geen gegevens beschikbaar waren om een indicatieve gezondheidkundige richtwaarde af te leiden, is in deze studie gebruik gemaakt van de TTC (Threshold of Toxicological Concern) aanpak om een eerste uitspraak te doen over mogelijke gezondheidsrisico's van de stoffen. De TTC geldt als blootstellingsniveau met een verwaarloosbaar gezondheidsrisico en is een conservatieve generieke drempelwaarde die gebruikt wordt voor stoffen waarvoor toxiciteitsgegevens ontbreken (Puijker *et al.*, 2016). Voor niet-genotoxische stoffen in drinkwater is een TTC van 0,1 µg/L afgeleid en voor genotoxische stoffen in drinkwater is de TTC 0,01 µg/L (Mons *et al.*, 2013). Om de TTC-aanpak toe te passen, moet dus bekend zijn of de stof genotoxisch is of niet. Dit wordt bij voorkeur afgeleid van gegevens uit dierstudies, maar men gebruikt hier ook gegevens uit *in vitro* studies voor. Wanneer deze gegevens niet beschikbaar zijn, kan op basis van structuurkenmerken worden geschat of een stof genotoxische eigenschappen bezit. In deze studie is daarvoor gebruik gemaakt van een aantal complementaire software tools: de OECD QSAR Toolbox v4.1, ToxTree ('structural alerts') en VEGA (QSAR) via AMBIT2 v3.1.0 en ToxRead ('read across' en QSARS) (voor meer informatie zie Baken, 2018). M.b.v. de OECD QSAR Toolbox werden de stoffen op basis van hun structuur tevens ingedeeld op voorspelde toxische potentie, waarbij stoffen in Cramer class I weinig toxisch zijn, Cramer class II duidt op matige toxiciteit en Cramer class III de meest toxische stoffen bevat.

3 Resultaten doelstofanalyses van zeer polaire stoffen

In dit hoofdstuk staan de resultaten van de doelstofanalyses van de monitoringscampagne beschreven, namelijk de resultaten van de analyse van de semi-polaire en polaire quaternaire ammoniumverbindingen en van zeer polaire doelstoffen uit de HILIC screening.

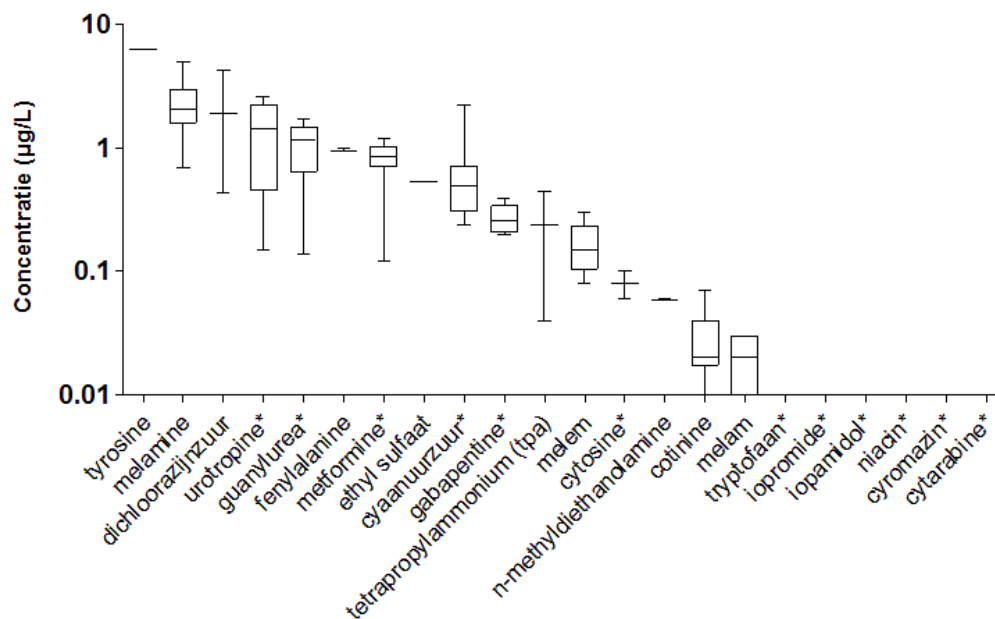
3.1 Quaternaire ammonium verbindingen

Van de zes geanalyseerde quaternaire ammoniumverbindingen is enkel tetrapropylammonium (TPA) aangetroffen boven de rapportagegrens, in één van de 45 monsters. De stof is aangetroffen in het monster van het Lekkanaal (voorjaar) in een concentratie van 0,038 µg/L. Met de HILIC doelstofmethode werd TPA in een gelijke concentratie aangetroffen in hetzelfde monster (zie paragraaf 3.2). De overige quaternaire ammoniumverbindingen tetraethylammonium, tetrapropylammonium, tetrabutylammonium, tetrapentylammonium, chlormequat en mepiquat zijn niet aangetroffen in de 45 monsters bemonsterd voor deze analyse.

In de meetronde uit 2014 (Vughs *et al.*, 2015) werd TPA eveneens aangetroffen in het Lekkanaal in een concentratie van 0,04 µg/L. TPA werd in 2014 ook aangetroffen in het IJsselmeer te Andijk (0,04 µg/L), het drinkwater te Andijk (0,02 µg/L), en in het duinfiltraat te Leiduin (0,03 µg/L), terwijl in deze meetronde in 2017 de concentraties op deze locaties niet konden worden gekwantificeerd (<0,02 µg/L).

3.2 Voorkomen zeer polaire stoffen

Er zijn 16 van de 38 doelstoffen gekwantificeerd met de HILIC screening (Figuur 3-1) en zes stoffen werden aangetoond onder de rapportagegrens, maar konden niet worden gekwantificeerd (in Figuur 3-1 aangegeven met *). De aangetroffen concentraties van alle 38 doelstoffen zijn opgenomen in Bijlage I.



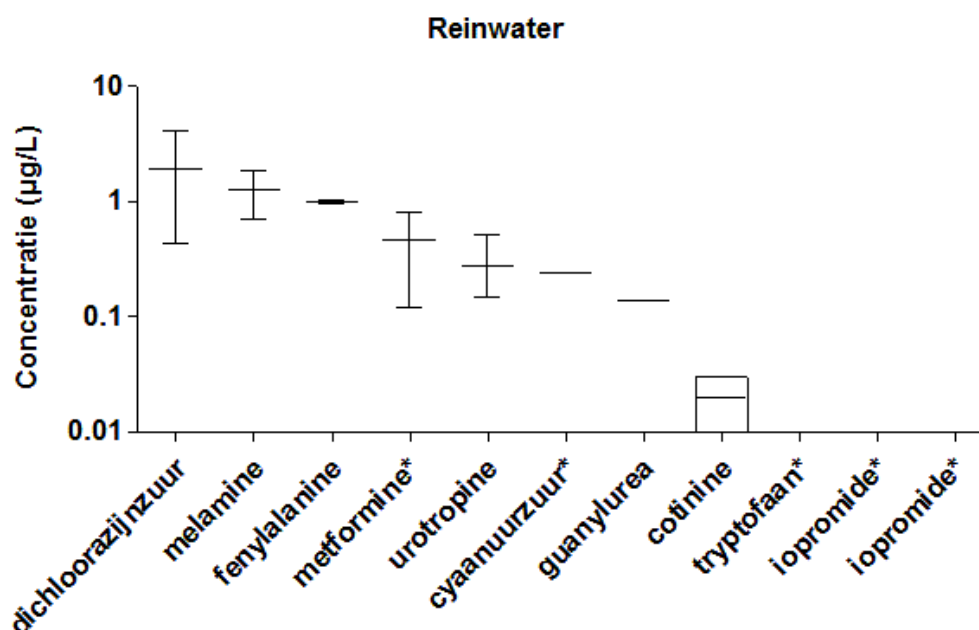
FIGUUR 3-1 GEDETECTEERDE CONCENTRATIES VAN ZEER POLAIRE STOFFEN IN ALLE MONSTERS, GERANGSCHIKT VOLGENS MEDIANE CONCENTRATIE. STOFFEN AANGEGEVEN MET EEN (*) ZIJN IN BEPAALDE MONSTERS AANGETOOND ONDER DE RAPPORTAGEGREN. BOX EN WHISKERS GEVEN RESPECTIEVELIJK HET 25-75 PERCENTIEL EN DE MINIMUM-MAXIMUM CONCENTRATIE WEER.

De meeste stoffen met de hoogste concentraties zijn aangetroffen in de 12 monsters oppervlaktewater. Stoffen aangetroffen in concentraties hoger dan 1 µg/L in oppervlaktewater zijn de polaire stoffen melamine, urotropine, metformine en guanylureum. Daarnaast werd tyrosine eenmalig aangetroffen in het IJsselmeer in een concentratie van 6,3 µg/L. Tyrosine is een aminozuur en een onderdeel van het natuurlijk organisch materiaal (NOM). De stof is opgenomen in de methode-ontwikkeling vanwege zijn polaire eigenschappen. Toch kan een hoge concentratie tyrosine effecten hebben voor drinkwaterproductie vanwege de omzetting naar bijproducten (Richardson *et al.*, 2007).

In de het monster van oeverfiltraat (Lekkerkerk) werd maar één stof aangetroffen boven de rapportagegrens, namelijk cotinine, een metabooliet van nicotine. Deze stof vonden we van alle stoffen het vaakst terug, in concentraties tussen 0,01-0,07 µg/L, in zowel oppervlaktewater, grondwater en drinkwater.

In de drie grondwatermonsters zijn enkel cotinine (0,01 en 0,07 µg/L), en het aminozuur fenylalanine (0,95 µg/L) gedetecteerd; de DNA-base cytosine en het aminozuur tryptofaan zijn aangetoond in de grondwatermonsters onder de rapportagegrens.

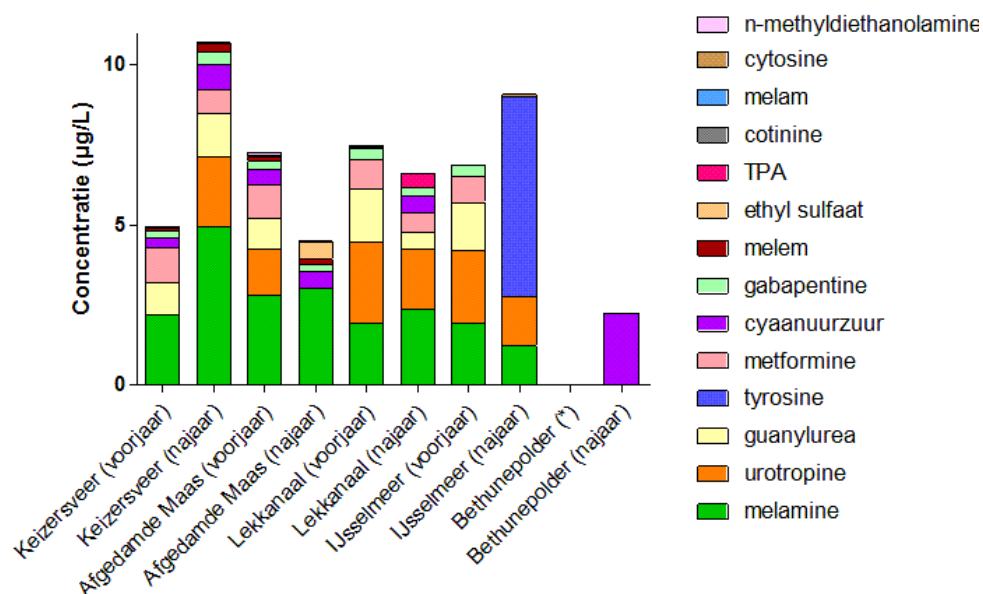
In de twaalf drinkwatermonsters zijn acht stoffen gedetecteerd en drie stoffen aangetoond onder de rapportagegrens (Figuur 3-2). Zeven van de acht stoffen zijn aangetroffen in concentraties hoger dan 0,1 µg/L en melamine, dichloorazijnzuur en fenylalanine in concentraties hoger dan of gelijk aan 1 µg/L.



FIGUUR 3-2 GEDETECTEERDE CONCENTRATIES VAN ZEER POLAIRE STOFFEN IN REINWATER. VOOR VERDERE UITLEG, ZIE FIGUUR 3-1.

De monsters genomen in het voorjaar en in het najaar verschillen van samenstelling voor de geanalyseerde polaire stoffen (Figuur 3-3 en Tabel 3-1). De oorzaak van deze verschillen is niet direct duidelijk. De somconcentratie van het monster te Keizersveer was hoger in het najaar vergeleken met het voorjaar, terwijl in de afgedamde Maas de somconcentratie hoger was in het voorjaar. In de Maas te Keizersveer werd het verschil met name veroorzaakt door de hogere aangetroffen concentraties van melamine en urotropine in het najaar. De aanwezigheid van urotropine kon in het monster uit het voorjaar worden aangetoond onder de rapportagegrens ($<1 \mu\text{g/L}$). In de afgedamde Maas konden metformine en guanylureum wel worden gekwantificeerd ($1 \mu\text{g/L}$), terwijl beide stoffen in het najaar enkel werden aangetoond onder de rapportagegrens ($<0,5 \mu\text{g/L}$).

Op de overige twee locaties bleef de somconcentratie ongeveer gelijk. Op de locatie IJsselmeer (Andijk) is tyrosine in het voorjaar niet aangetroffen boven de rapportagegrens ($5 \mu\text{g/L}$), terwijl in het najaar een concentratie van $6,3 \mu\text{g/L}$ werd gevonden. Tyrosine is net als tryptofaan en fenylalanine een aminozuur en onderdeel van NOM. Deze stoffen met hele polaire eigenschappen zijn met name in de HILIC screening opgenomen om de methode te ontwikkelen en te optimaliseren, net als de DNA-base cytosine. Deze stoffen zijn niet antropogeen, maar kunnen tijdens de zuivering omgezet worden in bijproducten (Richardson *et al.*, 2007).



FIGUUR 3-3 AANGETROFFEN CONCENTRATIES VAN ZEER POLAIRE STOFFEN IN OPPERVLAKTEWATER IN VOORJAAR EN NAJAAR. (*) DOOR OMSTANDIGHEDEN IS HET MONSTER 'BETHUNEPOLDER' ENKEL IN HET NAJAAR BEMONSTERD VOOR HILIC SCREENING.

TABEL 3-1 AANGETROFFEN CONCENTRATIES IN OPPERVLAKTEWATER, VOORJAAR EN NAJAAR VERGELEKEN.

Stof	Keizersveer		Afgedamde Maas		Lekkanaal		IJsselmeer		Bethunepolder najaar ¹
	Voorjaar	Naajaar	Voorjaar	Naajaar	Voorjaar	Naajaar	Voorjaar	Naajaar	
melamine	2,2	4,9	2,8	3,0	1,9	2,3	1,9	1,2	<0,50
urotropine	<1,0*	2,2	1,4	<1,0*	2,6	1,9	2,3	1,5	<1,0
guanylureum	1,0	1,4	0,98	<0,50*	1,7	0,53	1,5	<0,50	<0,50
tyrosine	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	6,3	<5,0
metformine	1,1	0,74	1,0	<0,50*	0,92	0,59	0,82	<0,50*	<0,50
cyaanuurzuur	0,33	0,76	0,48	0,56	<0,20*	0,51	<0,20*	<0,20	2,2
gabapentine	0,23	0,39	0,25	0,20	0,34	0,27	0,34	< 0,20*	< 0,20
melem	0,08	0,30	0,13	0,17	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
ethylsulfaat	<0,05	<0,05	<0,05	0,53	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
tetrapropyl-ammonium	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	0,04	0,44	<0,02	<0,02	<0,02
cotinine	0,04	0,01	0,06	0,02	0,02	0,02	<0,01	<0,01	<0,01
melam	0,01	0,03	0,02	0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
cytosine	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05*	<0,05	<0,05	<0,05	0,06	<0,05*
n-methyl-diethanolamine	<0,05	<0,05	0,06	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
tryptofaan	<5,0*	<5,0*	<5,0*	<5,0*	<5,0*	<5,0*	<5,0*	<5,0*	<5,0*
iopromide	<0,20*	<0,20*	<0,20*	<0,20*	<0,20*	<0,20*	<0,20*	<0,20	<0,20
iopamidol	<0,20	<0,20	<0,20*	<0,20	<0,20*	<0,20*	<0,20*	<0,20	<0,20

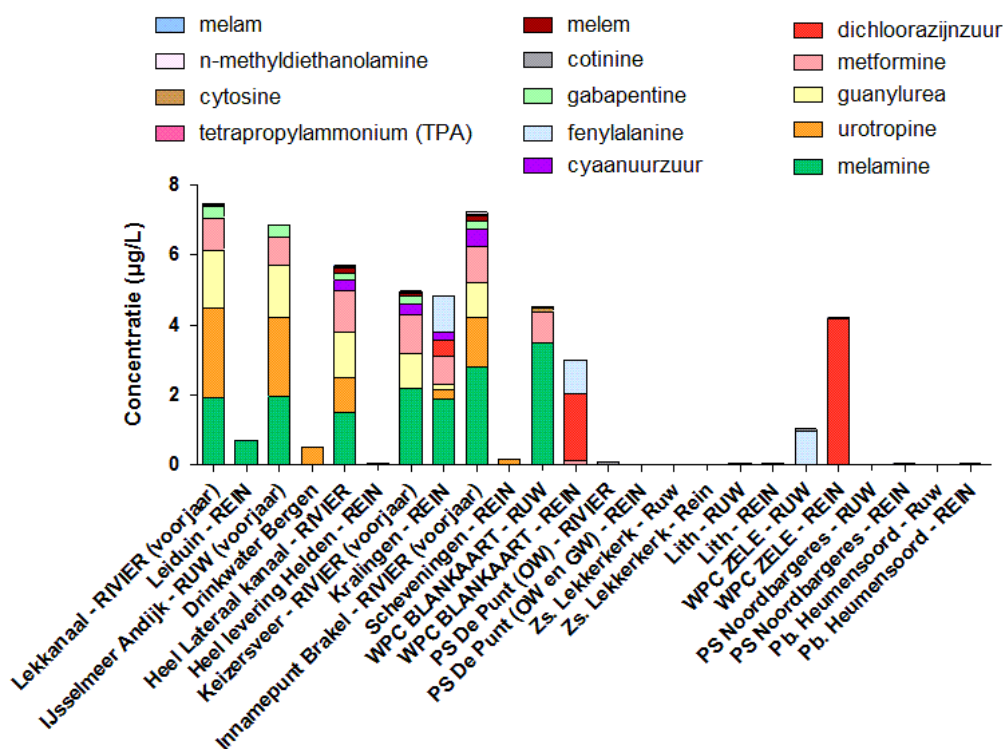
¹Door omstandigheden is het monster Bethunepolder enkel bemonsterd in het najaar voor HILIC screening.

*stof is aangetoond onder de rapportagegrens.

3.3 Effect van drinkwaterzuivering op zeer polaire stoffen

De concentraties van de geanalyseerde stoffen zijn lager in reinwater vergeleken met de grondstof, behalve voor dichloorazijnzuur (zie Figuur 3-4).

Op drie locaties wordt dichloorazijnzuur aangetroffen in het reine water (0,4-4 µg/L) en niet in de grondstof (<0,1 µg/L): Kralingen (Evides), Blankaart en Zele (beide De Watergroep). Dichloorazijnzuur ontstaat bij desinfectie met gechloreerde desinfectiemiddelen om bacteriologisch betrouwbaar drinkwater te produceren. Bij deze stap reageren de desinfectiemiddelen met het aanwezige natuurlijk organische materiaal (NOM), zoals humuszuren waardoor desinfectiebijproducten ontstaan. Op de locatie Kralingen wordt in een groot gedeelte van het jaar transportchlorering toegepast op de ruwwaterleidingen van het oppervlaktewater naar de productielocaties om hechting en aangroei van mossellarven te voorkomen. Op de locaties Blankaart en Zele wordt chlorering toegepast op het reine water voor het water het distributienet ingaat. De verwijderingsefficiëntie van de overige stoffen is zeer variabel (10% - 97%), of soms niet te bepalen door gemeten concentraties lager dan de rapportagegrens (Tabel 3-2). Door de relatief hoge concentraties in de grondstof (1-2 µg/L) blijven in het reine water sporen aanwezig van enkele stoffen in concentraties van 0,1-1 µg/L. Dit is het geval voor de stoffen: melamine, urotropine, guanylureum en metformine. Daarvan komt melamine voor in reinwater in concentraties hoger dan 1 µg/L.



FIGUUR 3-4 AANGETROFFEN CONCENTRATIES VAN ZEER POLAIRE STOFFEN IN RUW WATER EN REIN DRINKWATER.

De stof cotinine is het vaakst aangetroffen in drinkwater in concentraties van 0,01-0,03 µg/L. De verwijderingspercentages verschillen daarnaast ook sterk per locatie ook afhankelijk van de toegepaste technologie en watermatrix. Daarnaast is het aminozuur fenylalanine op twee locaties aangetroffen in een concentratie rond 1 µg/L. Cyanuurzuur is een keer aangetroffen in het reine water van Kralingen (0,24 µg/L) en één keer aangetoond onder de rapportagegrens in het reine water van Blankaart (<0,02).

Het drinkwatermonster van Kralingen (Evides) bevat de meeste zeer polaire stoffen in vergelijking met de andere monsters, acht stoffen in vergelijking tot geen tot drie stoffen. Op locatie Kralingen wordt het drinkwater geproduceerd uit oppervlaktewater, zonder behandeling door bodempassage. Er wordt chloordioxide in lage dosering toegepast na koolfiltratie als na-desinfectiestap (bij deze stap worden geen chloorverbindingen gevormd) en daarnaast wordt een groot gedeelte van het jaar transportchlorering toegepast op de ruwwaterleidingen van het oppervlaktewater naar de productielocaties om hechting en aangroei van mossellarven te voorkomen.

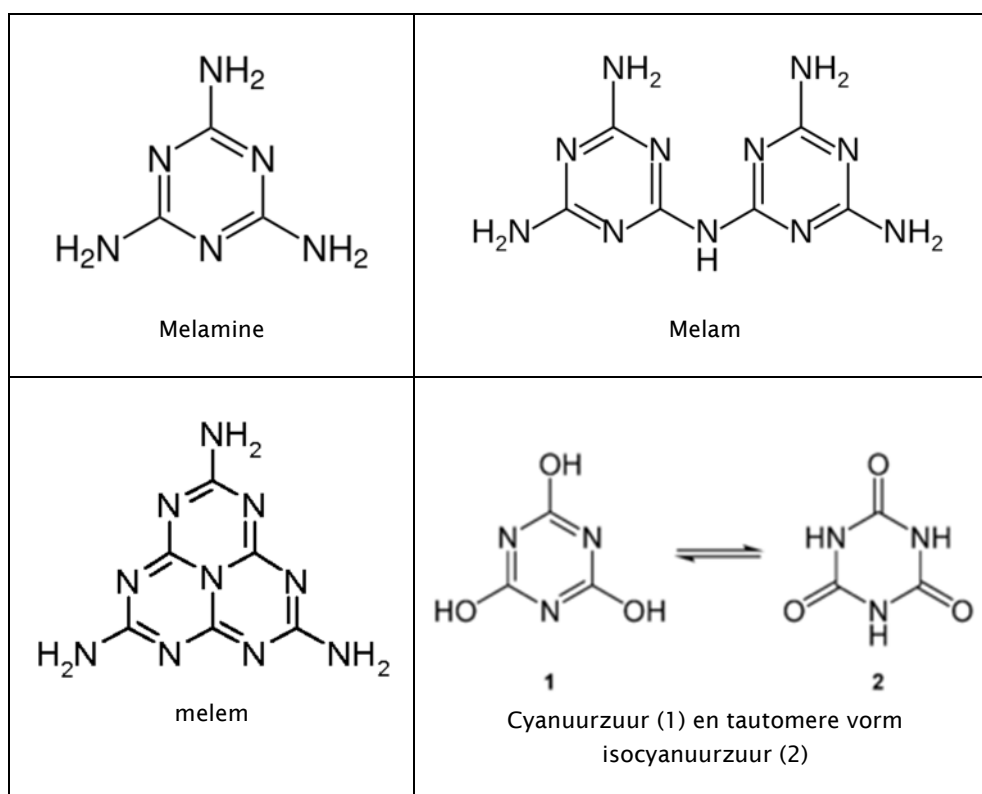
3.4 Zeer polaire stoffen die samen voorkomen

Melamine, melem, melam en cyaanuurzuur behoren tot de triazines, een groep van stoffen gekarakteriseerd door één of meerdere benzeenring(en), waarin drie koolstofatomen zijn vervangen door stikstofatomen (Figuur 3-5).

Melamine is een grondstof voor de productie van melamine-harsen en coatings voor bijvoorbeeld lijm, keukengerei en laminaatvloeren. De stof wordt in hoeveelheden tussen 100.000 en 1.000.000 ton per jaar geproduceerd in Europa (ECHA, 2018). De stof is met name bekend geworden door het melamineschandaal in 2008, waarbij Chinese baby's melkpoeder hadden geconsumeerd dat melamine bevatte. De stof was aan het melkpoeder toegevoegd om het eiwitgehalte hoger te doen lijken.

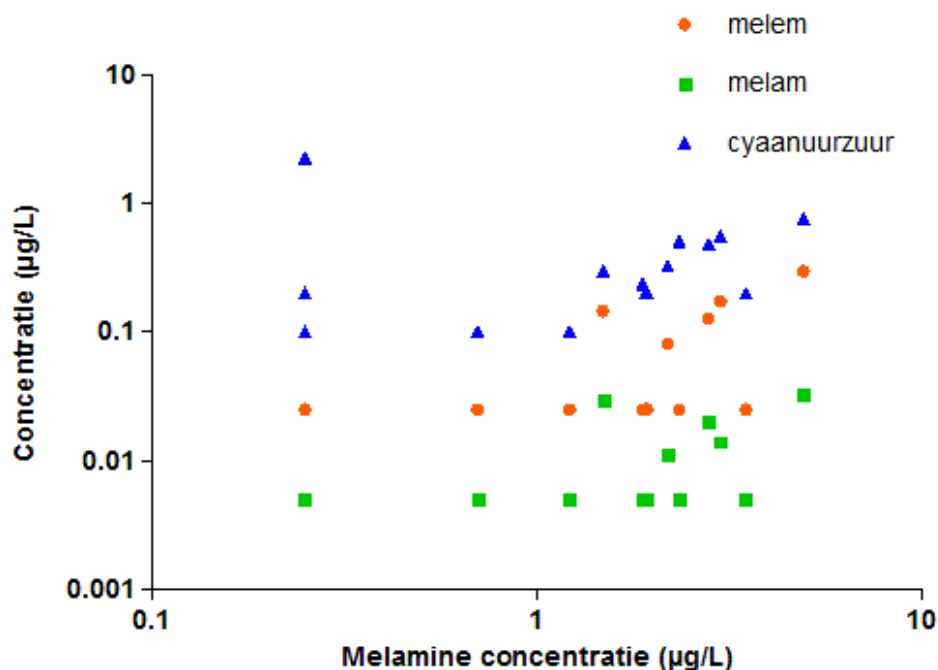
Melam is een condensatie product van melamine en een grondstof voor de productie van melamine. Melem bestaat uit drie gecombineerde triazine ringen. Melam en melem zijn stabiel dan melamine bij hoge temperaturen en fungeren als vlamvertragers.

Cyanuurzuur is een structurele analoog van melamine en komt voor als een onzuiverheid tijdens de productie van melamine. De stof wordt onder andere toegepast als chloorstabilisator in zwembaden omdat het chloor bindt en langzaam loslaat. Cyanuurzuur in combinatie met melamine vormt d.m.v. waterstofbruggen complexen die toxisch relevant zijn (WHO 2008).



FIGUUR 3-5 STRUCTUURFORMULES VAN MELAMINE, MELAM, MELEM EN CYANUURZUUR

Wanneer de aangetroffen concentraties van melamine worden vergeleken met de aangetroffen concentraties van melem, melam en cyanuurzuur, zien we dat ze een soortgelijk patroon volgen (Figuur 3-6). De aangetroffen concentraties van melamine, melem en melam zijn onderling significant gecorreleerd ($p < 0,01$). De concentraties van cyanuurzuur correleren niet significant met melamine, melem en melam ($p > 0,01$). In het monster van de Bethunepolder komt cyanuurzuur in een hoge concentratie voor ($2,2 \mu\text{g/L}$), terwijl melamine, melem en melam niet werden aangetroffen boven de rapportagegrens. In alle andere monsters zijn de stoffen wel onderling gecorreleerd.



FIGUUR 3-6 CONCENTRATIES VAN MELEM, MELAM EN CYANUURZUUR GEPLT TEGEN DE CONCENTRATIES VAN MELAMINE. CONCENTRATIES ONDER DE RAPPORTAGEGRENEN ZIJN GEPLT ALS DE HALVE RAPPORTAGE GRENEN IN DRINKWATER (CYANUURZUUR: 0,1 µG/L, MELEM: 0,025 µG/L, MELAM: 0,005 µG/L) EN AANGEToONDE STOFFEN ALS DE RAPPORTAGE GRENEN (CYANUURZUUR: 0,2 µG/L).

3.5 Conclusie

Deze inventarisatie van polaire stoffen in Nederland en Vlaanderen met nieuwe meetmethoden laat zien dat deze stoffen aanwezig zijn in (bronnen van) drinkwater. De hoogste concentraties in oppervlaktewater zijn aangetoond voor metformine, melamine, urotropine en guanilureum. Het voorkomen van melamine gaat gepaard met het voorkomen van de verwante stoffen cyaanuurzuur, melem en melam. De monsters van oppervlaktewater genomen in het voorjaar en in het najaar verschillen qua samenstelling voor de geanalyseerde polaire stoffen, een observatie waarvoor op dit moment geen duidelijke verklaring is te geven. De verwijderingsefficiëntie van de zeer polaire stoffen tijdens drinkwaterzuivering is variabel. Door de relatief hoge concentraties in de grondstof (1-2 µg/L) blijven in het reine water de sporen nog wel aanwezig. Een uitzondering is de stof dichloorazijnzuur, waarvan de concentratie toeneemt bij de toepassing van chlorering tijdens de zuivering.

4 Resultaten HILIC non-target screening

De 29 watermonsters (ruw en rein) die zijn geanalyseerd met de HILIC screening, zijn naast de doelstofanalyse (Hoofdstuk 3) ook bewerkt in een non-target screening benadering. De resultaten hiervan staan in dit hoofdstuk beschreven.

4.1 Resultaten HILIC non-target screening

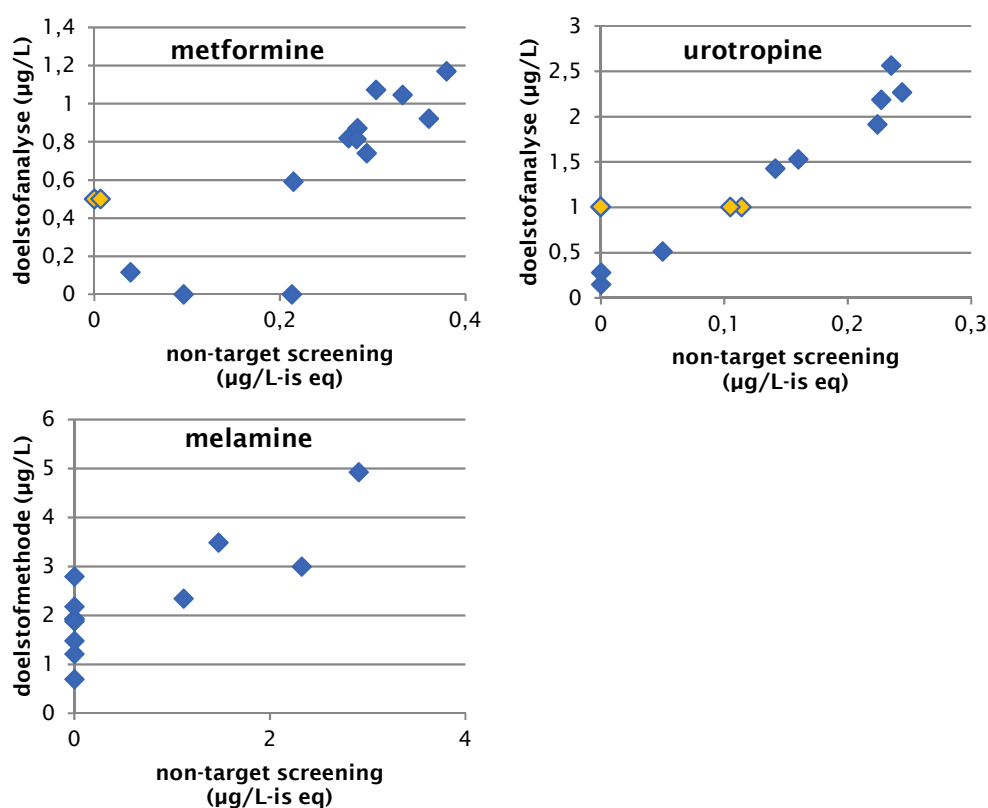
In de Bijlagen III t/m XIII staan de resultaten, de aangetroffen *features*, van de HILIC non-target screening per waterleidingbedrijf. Het viel op dat in deze dataset de spreiding tussen de duplo monsters vaak hoog was, d.w.z. meer dan 50% spreiding in de aangetroffen concentraties tussen de duplo monsters (aangegeven met blauwe vakjes in de Bijlagen). Dit is meer dan we bij de 'normale' C18 non-target screening zien. Ook bij de ultrapuur water blanco's zien we soms een grote spreiding in de data. Het verdient extra aandacht in vervolgonderzoek om een goede blanco bepaling voor deze screening te ontwikkelen en de spreiding in de non-target HILIC data te verkleinen. Voor de HILIC doelstofanalyse is deze spreiding heel laag, en liggen de concentraties van aangetroffen stoffen in de duplo monsters dicht bij elkaar. In de Bijlagen wordt per *feature* de meest waarschijnlijke brutoformule, en indien mogelijk de stofnaam en het bijbehorende CAS-nummer weergegeven. Dit is de stofnaam die op basis van ingestelde criteria door de software wordt gegeven (mzCloud en ChemSpider search), en er is aangegeven of een stof bevestigd is met een referentiestandaard (zie ook paragraaf 4.6).

Om het voorkomen van de onbekende zeer polaire stoffen die zijn aangetroffen in ruw en rein water van de individuele bedrijven te duiden en te prioriteren, zijn de non-target resultaten van de individuele waterleidingbedrijven samengevoegd.

4.2 Vergelijking resultaten doelstofanalyse en non-target screening

Drie *features* uit de HILIC non-target screening werden ondubbelzinnig bevestigd met de referentiestandaard uit de doelstoffen methode: melamine, urotropine en metformine. De resultaten van de doelstofanalyse en de non-target HILIC screening komen voor metformine en urotropine goed overeen (Figuur 4-1). In twee monsters wordt metformine gedetecteerd met non-target screening terwijl dit niet het geval was met de doelstofmethode.

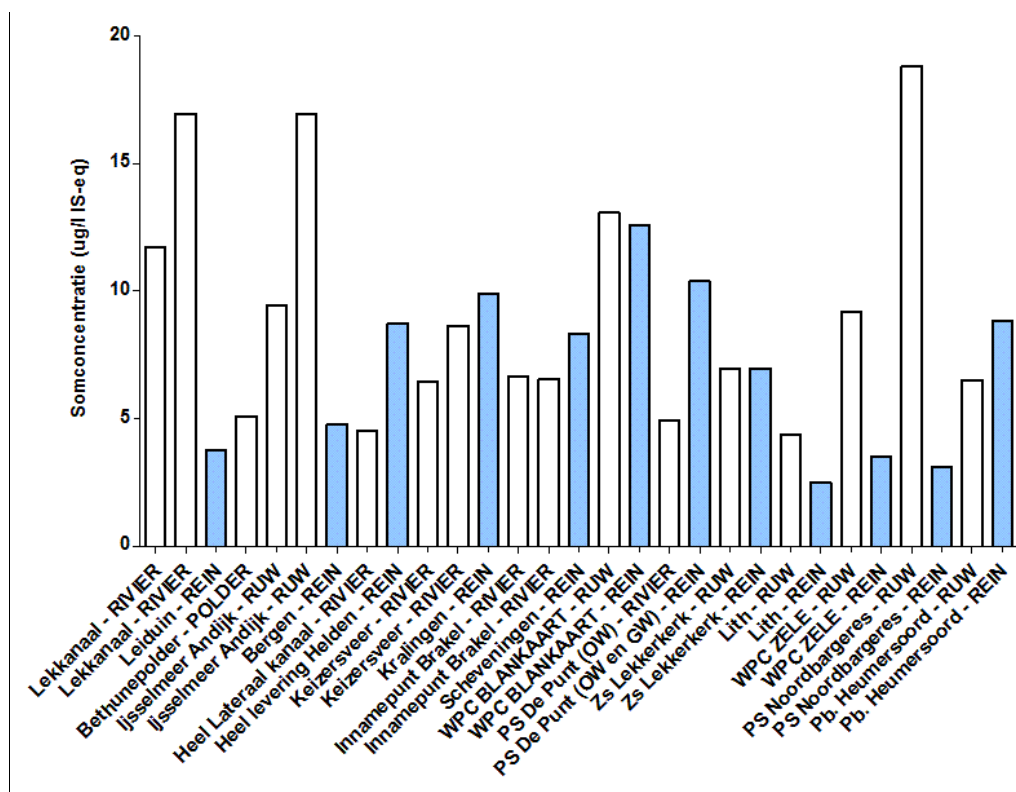
Voor melamine zijn er wel discrepanties te zien tussen de doelstofanalyse en non-target screening. Melamine wordt minder vaak gedetecteerd met de non-target methode (4 keer) dan met de doelstofanalyse (12 keer), zie Figuur 4-1. Waar melamine zowel in het voorjaar als in het najaar aanwezig is in de monsters van de DPWE locaties kan de non-target methode melamine enkel aantonen in het najaar. In beide monsters uit het IJsselmeer waar de stof in werd gedetecteerd met doelstofanalyse (1,2 en 1,9 µg/L) is melamine helemaal niet aangetoond met non-target screening. Dit heeft mogelijk te maken met de gekozen settings voor detectie in de HILIC screening en de hoge achtergrond in de ultrapuur water blanco's. Als de threshold setting niet wordt gehaald terwijl de stof wel aanwezig is, dan wordt de stof niet in de non-target screening gerapporteerd. Ondanks de hierboven genoemde verschillen komt het globale beeld overeen.



FIGUUR 4-1 VERGELIJKING TUSSEN GEMETEN CONCENTRATIES MET DE DOELSTOF EN NON-TARGET ANALYSE METHODEN VOOR METFORMINE EN MELAMINE. ORANJE: AANGETOOND MET DOELSTOFANALYSE ONDER RAPPORTAGEGRENSEN.

4.3 Somconcentratie

Voor elk monster zijn de omgerekende interne standaard equivalenten opgeteld en uitgedrukt in een somconcentratie (Figuur 4-2, Bijlage XIV). De werkelijke concentratie kan echter van een andere orde grootte zijn, zie paragraaf 2.3.2. Wanneer we alle monsters met elkaar vergelijken zien we geen duidelijke afname voor elk koppel van ruw en rein water. Voor enkele locaties is in het reine water de somconcentratie duidelijk lager vergeleken met de grondstof: voor het oppervlaktewater uit het Lekkanaal en het IJsselmeer en het grondwater Lith, Zele en Noordbargeres. Op de andere locaties is een afname van de somconcentratie niet waargenomen.



FIGUUR 4-2 SOMCONCENTRATIE VAN DE AANGETROFFEN *FEATURES* PER MONSTER UITGEDRUKT IN INTERNE STANDAARD EQUIVALENTEN (µg/L IS-EQ). RUW WATER MONSTERS IN WIT EN REINWATERMONSTERS IN BLAUW.

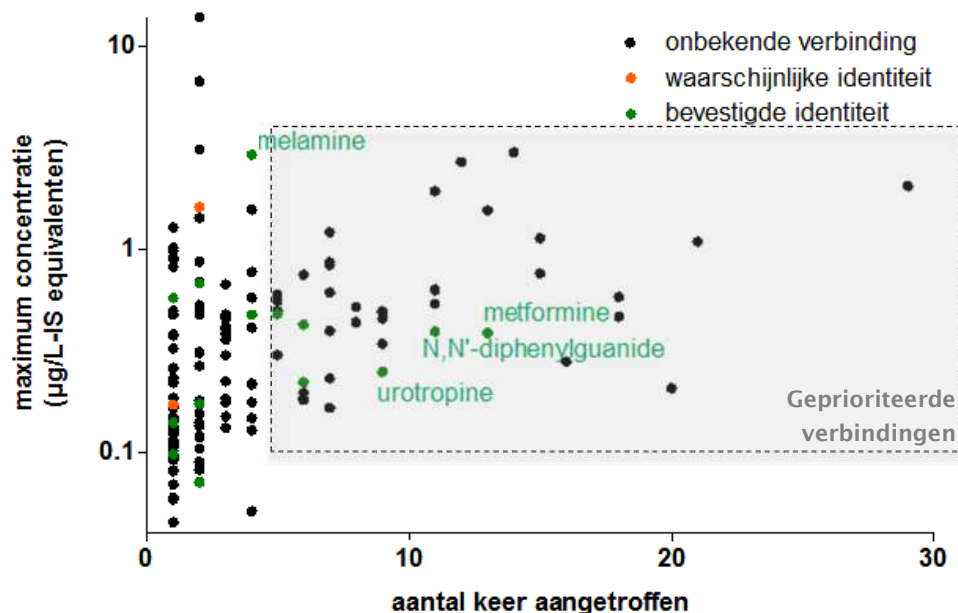
Wanneer we inzoomen op twee locaties met een toenemende somconcentratie zien we dat dit met name wordt veroorzaakt door een toegenomen intensiteit van de in het ruwe water gemeten *features* en minder door het ontstaan van nieuwe *features* tijdens de zuivering. In het ruwe - en reine water van De Punt zijn respectievelijk 18 en 15 *features* gevonden, daarbij zijn twee *features* aanwezig in het reine water die niet zijn waargenomen in het ruwe water. Van de 18 verbindingen aangetoond in het ruwe water is ongeveer de helft in concentratie gelijk gebleven of toegenomen in het reine water en de andere helft in concentratie afgenomen of niet meer aangetoond in het reine water.

In het ruwe en reine water te Heel zijn respectievelijk 30 en 28 *features* gevonden. Van 7 *features* in het ruwe water neemt de gemeten intensiteit af, de overige 11 *features* nemen in intensiteit toe. 15 *features* die zijn aangetoond in het reine water werden niet waargenomen in het ruwe water, wat kan wijzen op de vorming van stoffen tijdens behandeling.

4.4 Prioriteren aangetroffen *features*

In totaal werden 145 unieke *features* aangetroffen in de HILIC non-target data van de 29 onderzochte monsters afkomstig van alle waterbedrijven (Figuur 4-33). 48 *features* werden één keer aangetroffen. De gemeten concentratie (uitgedrukt in interne standaard equivalenten) van 17 *features* overschreed in minstens één monster de signaleringswaarde van 1 µg/L voor antropogene stoffen uit het Drinkwaterbesluit (2011). De signaleringswaarde van 0,1 µg/L voor bronnen van drinkwater (Bkmw, 2009, Rijksoverheid, 2015) werd door bijna alle *features* (130) overschreden. Het overschrijden van de signaleringswaarde vraagt om meer onderzoek naar het vóórkomen, de mogelijke bronnen, verwijderbaarheid en het effect van de stof. De werkelijke concentratie van de *features* kan

echter van een andere orde grootte zijn door verschillen in detectorrespons tussen interne standaard en de onbekende verbinding.



FIGUUR 4-3 AANGETROFFEN ONBEKENDE VERBINDINGEN GEPLIT NAAR AANTAL KEER AANTREFFEN EN DE 90 PERCENTIEL CONCENTRATIE. ENKELE VERBINDINGEN KONDEN WORDEN GELINKT MET EEN STOF IN DE BIBLIOTHEEK (ORANJE) OF DE IDENTITEIT ERVAN KON WORDEN BEVESTIGD (GROEN).

De *features* zijn vervolgens geprioriteerd op basis van de frequentie van aantreffen in de verschillende monsters: er zijn 42 *features* die vijfmaal of vaker zijn aangetroffen (Figuur 4-3 en Tabel 4-1). Metformine staat op plek 11 wanneer de *features* worden gesorteerd op basis van frequentie van aantreffen. Dat betekent dat 10 thans nog onbekende polaire stoffen vaker worden aangetroffen (Figuur 4-3) dan metformine onder de gehanteerde condities.

TABEL 4-1: GEPRIORITEERDE *FEATURES* MET HILIC NON-TARGET SCREENING OP BASIS VAN FREQUENTIE (>5X AANTREFFEN). CONCENTRATIES IN µg/L EQUIVALENTEN SOTALOL-D7.

Naam	Cas-nr.	Brutoformule	Molecuul gewicht	Gemeten [M+H] ⁺	RT [min]	aantal keer aangetroffen (n)	n > 0,1 µg/L	P90 conc.	Max conc.
onbekende polymeer			n.d. >1000	226,9514	9,24	29	29	1,37	2,01
onbekende NO-verbinding		C11 H25 N O	187,1935	188,2008	7,48	21	18	0,99	1,07
onbekende stikstofverbinding		C9 H13 N	135,1046	136,1119	7,85	20	20	0,18	0,20
onbekende stikstofverbinding		C11 H11 N	157,0891	158,0963	3,50	18	18	0,48	0,57
onbekende stikstofverbinding		C11 H25 N	171,1986	172,2058	7,23	18	12	0,42	0,46
onbekende zwavelverbinding		C4 H7 N O S2	148,9967	150,0040	6,81	16	11	0,25	0,27
onbekende NO-verbinding		C18 H30 N2 O	290,2354	291,2426	5,69	15	13	0,93	1,11
onbekende NO-verbinding		C23 H47 N3 O2	397,3663	398,3735	9,93	15	15	0,63	0,74
onbekende stikstofverbinding		C18 H41 N3	299,3296	300,3369	11,83	14	14	2,11	2,93
(brokstuk van) onbekende verbinding		n.d.	892,4649	128,0192	10,28	13	13	1,21	1,52
metformin*	657-24-9	C4 H11 N5	129,1014	130,1086	8,63	13	10	0,35	0,38
(brokstuk van) onbekende chloorverbinding		n.d.	> 200	200,9729	10,20	12	12	0,86	2,64
onbekende NO-verbinding		C8 H17 N O3	175,1207	176,1279	8,70	11	9	0,41	0,61
N,N'-difenylguanidine*	102-06-7	C13 H13 N3	211,1107	212,1180	6,64	11	9	0,22	0,38
onbekende NO-verbinding		C12 H17 N O3	223,1206	224,1279	4,73	11	6	0,62	0,62
onbekende NO-verbinding		C12 H19 N O4	241,1311	242,1384	4,73	11	10	1,78	1,89
onbekende verbinding		n.d.	527,4031	528,4103	2,73	11	7	0,52	0,53
onbekende stikstofverbinding		C8 H17 N	127,1360	128,1432	8,35	9	9	0,34	0,48
hexamethylenetetramine=urotropine*	100-97-0	C6 H12 N4	140,1061	141,1134	11,40	9	8	0,24	0,24
onbekende NO-verbinding		C8 H19 N O2	161,1414	162,1487	9,03	9	7	0,41	0,44
onbekende NO-verbinding		C19 H39 N3 O	325,3086	326,3159	5,86	9	9	0,43	0,47

Naam	Cas-nr.	Brutoformule	Molecuul gewicht	Gemeten [M+H] ⁺	RT [min]	aantal keer aangetroffen (n)	n > 0,1 µg/L	P90 conc.	Max conc.
onbekende NO-verbinding		C20 H38 N2 O2	338,2928	339,3000	7,06	9	9	0,30	0,33
onbekende NO-verbinding		C18 H36 N2 O4	344,2670	345,2742	7,73	8	6	0,42	0,43
onbekende verbinding		n.d.	771,6072	772,6145	3,64	8	8	0,42	0,51
onbekende zwavelverbinding		C5 H12 O2 S	136,0557	137,0629	9,64	7	4	0,22	0,23
onbekende NO-verbinding		C12 H21 N O4	243,1468	244,1541	2,77	7	5	0,35	0,39
onbekende stikstofverbinding		C18 H39 N3	297,3140	298,3213	10,13	7	7	0,81	0,84
onbekende stikstofverbinding		C22 H47 N	325,3703	326,3776	6,22	7	7	0,98	1,19
onbekende NO-verbinding		C20 H43 N3 O	341,3400	342,3473	10,19	7	7	0,49	0,60
onbekende NO-verbinding		C29 H57 N O3	467,4333	468,4406	4,38	7	3	0,15	0,16
onbekende NO-verbinding		C29 H57 N O3	467,4336	468,4409	6,31	7	6	0,77	0,82
nicotine isomeer*	54-11-5	C10 H14 N2	162,1155	163,1228	10,02	6	5	0,37	0,42
onbekende NO-verbinding		C10 H13 N O2	179,0946	180,1019	8,61	6	2	0,16	0,19
onbekende NO-verbinding		C10 H17 N3 O2	211,1320	212,1392	9,94	6	2	0,16	0,18
metoprolol*	51384-51-1	C15 H25 N O3	267,1831	268,1904	7,48	6	3	0,20	0,22
onbekende NO-verbinding		C20 H41 N3 O3	371,3141	372,3214	8,29	6	4	0,17	0,18
onbekende N-verbinding		C36 H75 N	521,5898	522,5970	3,76	6	2	0,47	0,73
guanine*	73-40-5	C5 H5 N5 O	151,0492	152,0565	6,08	5	2	0,40	0,47
onbekende NO-verbinding		C13 H15 N3 O2	245,1162	246,1234	5,19	5	3	0,55	0,58
onbekende fosforverbinding		C9 H18 N O6 P	267,0870	268,0942	7,32	5	4	0,27	0,30
onbekende NO-verbinding		C18 H33 N O5	343,2353	344,2426	2,61	5	4	0,45	0,54
onbekende stikstofverbinding		C38 H79 N	549,6217	550,6290	3,74	5	2	0,35	0,49

n.d.: brutoformule kon niet worden vastgesteld; * identiteit is bevestigd met een referentiestandaard; (level 1 confirmed structure volgens Schymanski et al. (2014); p90: 90 percentiel concentratie in µg/L interne standaard equivalenten.

Twee stoffen uit de geprioriteerde *features* lijst, namelijk metformin en urotropine konden ondubbelzinnig bevestigd worden middels een referentie standaard die aanwezig is in de 38 doelstoffen van de HILC screening (level 1 betrouwbaarheid van identificatie, bevestigde structuur volgens Schymanski 2014).

Van vier van de geprioriteerde *features* werd een stofnaam door de Compound Discoverer software gevonden, namelijk voor metoprolol, N,N'-difenyguanidine, een nicotine isomeer en guanine. De identiteit van deze stoffen is bevestigd met een referentiestandaard (zie paragraaf 4.6)

De onbekende NO-verbinding ($C_8H_{17}NO_3$, $[M+H]^+ = 176,1279$ en retentietijd 8,70 min) is in een eerder BTO studie (Vughs *et al.*, 2015) ook aangetroffen met een HILIC non-target screening.

Opvallend is de aanwezigheid van een onbekende polymeer (massa >1000, gemeten $[M+H]^+ 226,9514$), die wordt aangetroffen in alle 29 watermonsters. Er wordt een hele lage concentratie van deze polymeer aangetroffen in één van de procedureblanco's, maar gemiddeld is deze blanco gelijk aan 0 µg/L. Verder onderzoek naar de identiteit en herkomst van deze stof is aan te raden.

4.5 Verdere identificatie van geprioriteerde onbekende zeer polaire stoffen.

De lijst geprioriteerde *features* (Tabel 4-1) is gebruikt voor verdere identificatie van stoffen. Hiervoor is de workflow die is ontwikkeld door Vughs *et al.*, 2017 toegepast op deze dataset. De focus lag eerst op stoffen met een lage massa en stoffen waar een bijzonder atoom, zoals zwavel inzit omdat hier de kans op het achterhalen van de identiteit het grootst wordt geacht. Er bleek vaak geen goed MS2 spectra aanwezig te zijn van deze *features*, nodig voor verdere identificatie. We bevelen aan de monsters nogmaals te analyseren, en de instellingen zo te zetten dat er voor de *features* een MS2 spectrum wordt opgenomen.

4.6 Bevestiging van identiteit

Van 16 *features*, die zijn aangetroffen in de totale HILIC non-target data set van alle waterbedrijven, kon de Compound Discoverer software een stofnaam geven (Tabel 4-2). Deze *hits* zijn allemaal handmatig beoordeeld, bijvoorbeeld door een check van het gemeten MS2 spectrum met het MS2 spectrum in de MZCloud database. Drie van de 16 stoffen, namelijk metformine, urotropine en melamine konden meteen bevestigd worden omdat deze stoffen in de doelstoffenmethode opgenomen zijn (level 1 betrouwbaarheid van identificatie, bevestigde structuur volgens Schymanski *et al.*, 2014). Van de overige 13 verbindingen kon van 12 een referentiestandaard worden aangeschaft. Van 11 stoffen werd de identiteit ondubbelzinnig vastgesteld (zie Tabel 4-2 en Bijlage XV). Het MS2 spectrum van de referentiestandaard 1,3-di-o-tolylguanidine kwam overeen met het MS2 spectrum uit het monster, maar de retentietijd van beide verschilden. Het is daarom aannemelijk dat de verbinding een structuur isomeer van 1,3-di-o-tolylguanidine is.

TABEL 4-2: BEVESTIGING VAN IDENTITEIT VAN AANGETROFFEN STOFFEN IN DE HILIC NON-TARGET SCREENING.

Stofnaam	CAS-nummer	Frequentie aantreffen	Bevestiging identiteit	Opmerkingen
metformin	657-24-9	13	ja	
N,N'-difenyguanidine	102-06-7	11	ja	
urotropine	100-97-0	9	ja	
metoprolol	51384-51-1	6	ja	
nicotine isomeer	54-11-5	6	ja	
guanine	73-40-5	5	ja	
melamine	108-78-1	4	ja	
choline	62-49-7	4	ja	
tramadol	27203-92-5	2	ja	
triisopropanolamine	122-20-3	2	ja	
fenazone	60-80-0	2	ja	
1,3-di-o-tolylguanidine	97-39-2	2	nee	mogelijk een structuur isomeer van 1,3-di-o-tolylguanidine
O-desmethylvenlafaxine	93413-62-8	1	ja	
triethanolamine	102-71-6	1	ja	
2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinol	2403-88-5	1	ja	
DL-stachydrine	471-87-4	1	-	Geen standaard beschikbaar

4.7 Conclusie

De non-target HILIC screening is een waardevolle aanvulling op de 'conventionele' non target screening methode met een 'reversed phase' (RP) kolom. Het gebruik van een HILIC kolom bij de chemische analyse biedt mogelijkheden om de aanwezigheid van zeer polaire stoffen te screenen. Binnen dit onderzoek heeft de methode zijn waarde bewezen vanwege het aantonen van zeer polaire stoffen in (bronnen van) drinkwater in Nederland en Vlaanderen.

In totaal werden 145 unieke *features* (verbindingen) aangetroffen met de HILIC non-target screening van 29 monsters van ruw en rein water afkomstig alle onderzochte waterbedrijven. De gemeten concentratie (uitgedrukt in interne standaard equivalenten) van 17 *features* overschreed in minstens één monster de signaleringswaarde van 1 µg/L voor antropogene stoffen uit het Drinkwaterbesluit (2011). De signaleringswaarde van 0,1 µg/L voor bronnen van drinkwater (Bkmw, 2009, Rijksoverheid, 2015) werd door bijna alle *features* (130) overschreden. Het overschrijden van de signaleringswaarde vraagt om meer onderzoek naar het voorkomen en het effect van de stof. De werkelijke concentratie van de *features* kan echter van een andere orde grootte zijn door verschillen in detectorrespons tussen interne standaard en de onbekende verbinding. Tussen het ruwe en reine water zien we niet voor elke locatie een duidelijke afname van individuele stofconcentraties en de somconcentratie. Dit betekent dat tijdens de zuivering polaire stoffen niet altijd goed worden verwijderd of zelf kunnen worden gevormd. Het duiden van deze onbekende verbindingen is nog lastig vanwege de inspanning die moet worden geleverd voor het bevestigen van de stofidentiteit.

Het wordt aanbevolen om van de geprioriteerde onbekende *features* de identiteit op te helderen en te bevestigen met referentiestandaarden. Van de stoffen waarvan de identiteit is

vastgesteld, wordt vervolgens aanbevolen om een kwantificering met de referentiestandaard uit te voeren om betrouwbare concentraties in (bronnen van) drinkwater te bepalen en de risico's te duiden.

De methode blijkt nog niet geschikt voor het meten van stoffen die met voorkeur ioniseren in negatieve ionisatie, zoals zuren verbindingen. We adviseren de methode verder te ontwikkelen voor het meten van dit type stoffen.

5 Toxicologische risicobeoordeling van zeer polaire stoffen

Er is voor 17 aangetroffen zeer polaire stoffen nagegaan of deze een IARC-classificatie hebben en of deze voorkomen op de SWZ-lijst van CMR stoffen, de lijst van ZZS stoffen, en de lijst van potentiële ZZS stoffen. Daarnaast is voor deze stoffen een toxicologische risicobeoordeling uitgevoerd.

Voor geen van de stoffen is een IARC classificatie beschikbaar. Ook komen deze stoffen niet voor op de SZW-lijst van CMR stoffen of op lijst van ZZS-stoffen. Melamine, N,N-diphenylguanidine en N-methyldiethanolamine zijn echter opgenomen in de lijst van potentiële ZZS-stoffen. De resultaten van de toxicologische risicobeoordeling staan beschreven in paragraaf 5.1. De resultaten zijn samengevat in Tabel 5-1 en Tabel 5-2. Paragraaf 5.2 beschrijft de conclusie en discussie van deze toxicologische risicobeoordeling.

5.1 Resultaten

De resultaten van de risicobeoordeling van de 9 stoffen waarvoor een BQ kon worden afgeleid staan gepresenteerd in Tabel 5-1. De resultaten van de risicobeoordeling van de 8 stoffen waarvoor geen BQ kon worden afgeleid staan gepresenteerd in Tabel 5-2. Wanneer de concentraties van deze stoffen in drinkwater hoger zijn dan de TTC, kan een risico op nadelige gezondheidseffecten niet worden uitgesloten en is meer toxiciteitsinformatie nodig om een (voorlopige) gezondheidkundige richtwaarde en een BQ vast te kunnen stellen.

5.1.1 Melamine en structuuranalogen (melem, melam en cyaanuurzuur)

Melamine (CAS 108-78-1) is een stof die in grote hoeveelheden door de chemische industrie wordt geproduceerd. Melamine wordt gebruikt in voedselcontactmaterialen en wordt ook gevormd als metaboliet bij de afbraak van cyromazine, een gewasbeschermingsmiddel en diergeneesmiddel. Tevens wordt melamine gebruikt als vlamvertragsmiddel. Daarnaast zijn er gevallen bekend dat melamine (illegaal) is toegevoegd aan (dier)voeding. Hierdoor lijkt de hoeveelheid eiwit in het product hoger dan die in werkelijkheid is. Naast melamine worden ook de structuuranalogen melam (CAS 3576-88-3) en melem (CAS 1502-47-2) in oppervlaktewater aangetroffen. Deze stoffen worden gebruikt voor de productie van melamine. Cyaanuurzuur (CAS 108-80-5) is een deamineringsproduct van melamine dat kan worden gevormd door bacteriële hydrolyse in de afvalwaterzuiveringsinstallatie. Daarnaast wordt cyaanuurzuur ook gevormd bij gebruik van het desinfectiemiddel natriumdichloorisocyanuraat. Deze stof wordt gebruikt als actieve stof in verschillende biociden en wordt ook gebruikt om water in zwembaden te behandelen.

5.1.1.1 Melamine

In 2016 heeft het RIVM een voorlopige gezondheidkundige richtwaarde van 50 µg/L afgeleid voor melamine (RIVM, 2016). Deze waarde heeft het RIVM afgeleid van een TDI van 0,05 mg/kg lichaamsgewicht/dag en een allocatie naar drinkwater van 10%. De TDI van 0,05 mg/kg lichaamsgewicht/dag is gebaseerd op een studie in ratten die 13 weken zijn blootgesteld (NTP, 1983), waar de dagelijkse blootstelling aan melamine zorgde voor het ontstaan van blaasstenen. Op basis van informatie van kinderen die tijdens het melamineschandaal in China zijn blootgesteld is vastgesteld dat het risico van nierstenen in de mens toeneemt bij een dagelijks melamine-inname (Li *et al.*, 2010). Deze nierstenen waren

samengesteld uit melamine en (endogeen) urinezuur die samen onoplosbare complexen vormen (WHO 2008). Het RIVM heeft met de benchmark-dosismethode (BMD-methode) de BMDL10 bepaald (de ondergrens van het 90%-betrouwbaarheidsinterval (tweezijdig) van de BMD10) van het ontstaan van blaasstenen in ratten op basis van de EFSA-leidraad voor de analyse van dosis-effect relaties (EFSA, 2016), welke 16 mg/kg lichaamsgewicht/dag bedraagt. Het RIVM heeft vervolgens een onzekerheidsfactor van 300 gebruikt (10 voor interspecies extrapolatie, 10 voor intraspecies extrapolatie en 3 voor de korte duur van de dierstudie) om de TDI te bepalen ($16 \text{ mg/kg lichaamsgewicht/dag} / 300 = 0,05 \text{ mg/kg lichaamsgewicht/dag}$).

TABEL 5-1 OVERZICHT INFORMATIE RISICOBEOORDELING VAN STOFFEN MET (INDICATIEVE) GEZONDHEIDSKUNDIGE RICHTWAARDE.

Stof (CAS)	(Indicatieve) gezondheidskundige richtwaarde (µg/L)	Vertrouwen in richtwaarde	Genotoxisch	Benchmark Quotient (BQ) reinwater	Opmerkingen
melamine (108-78-1)	5	matig	nee	$\leq 0,38$	Voorlopige gezondheidskundige richtwaarde afgeleid door RIVM in 2016; waarschijnlijk conservatief maar gebaseerd op onvolledige gegevens.
melam (3576-88-3)	2330	laag	nee	$\leq 0,00001^*$	Richtwaarde afgeleid van gegevens uit studie die niet gereviewed zijn door erkende instantie.
cyaanuurzuur (108-80-5)	40 000	hoog	nee	$\leq 0,00001$	Gezondheidskundige richtwaarde van WHO. Geen rekening gehouden met risico's van blootstelling in combinatie met blootstelling aan melamine.
N,N'-difenyguanidine (102-06-7)	I. 2,5 II. 397	laag	onzeker	I. $\leq 0,012$ II. $\leq 0,00007$	I. Maximale Toelaatbare Concentratie (MTC) in drink- of warmtapwater. Onderbouwing niet bekend. II. Richtwaarde afgeleid van gegevens uit studie die niet gereviewed zijn door erkende instantie. Onzekerheid over genotoxiciteit.
dichloorazijnzuur (79-43-6)	I. 50 II. 4	hoog	ja	I. $\leq 0,08$ II. $\leq 1,05$	I. Gezondheidskundige richtwaarde van WHO II. Indicatieve gezondheidskundige richtwaarde voor Nederlandse situatie afgeleid
urotropine (100-97-0)	1050	laag	onzeker	$\leq 0,0005$	Richtwaarde afgeleid van gegevens uit studie die door erkende instantie als onvoldoende adequaat is aangemerkt.
metformine (657-24-6)	392	matig	nee	$\leq 0,002$	Richtwaarde afgeleid van therapeutische dosis.
guany lureum (141-83-3)	39,2	laag	onzeker	$\leq 0,004$	Richtwaarde afgeleid op basis van moederstof. Onzekerheid over genotoxiciteit.
gabapentine (60142-96-3)	1800	matig	nee	$\leq 0,0002^*$	Richtwaarde afgeleid van therapeutische dosis.

*Wegens ontbreken van drinkwaterconcentraties is de BQ berekend ten opzichte van de hoogst gemeten concentratie in oppervlaktewater.

TABEL 5-2 OVERZICHT INFORMATIE RISICOBEOORDELING VAN STOFFEN ZONDER (INDICATIEVE) GEZONDHEIDSKUNDIGE RICHTWAARDE.

Stof (CAS)	Cramer class	Genotoxisch	TTC-overschrijding?	Opmerkingen
melem (1502-47-2)	III	niet bekend; voorspelling: nee	Ja*	Concentratie lager dan generieke streefwaarde van 1 µg/L op basis van drinkwaterrelevante stoffen (Baken en Sjerps, 2016).
cotinine (486-56-6)	III	niet bekend; voorspelling: nee	nee	Ook de indicatieve gezondheidkundige richtwaarde van moederstof nicotine wordt niet overschreden.
N-methyldiethanolamine (105-59-9)	I	niet bekend; voorspelling: nee	nee*	
ethylsulfaat (540-82-9)	III	niet bekend; voorspelling: ja	Ja*	Concentratie lager dan generieke streefwaarde van 1 µg/L op basis van drinkwaterrelevante stoffen (Baken en Sjerps, 2016).
tetrapropylammonium (meerdere CAS-nummers)	III	niet bekend; voorspelling: nee	Ja*	Concentratie lager dan generieke streefwaarde van 1 µg/L op basis van drinkwaterrelevante stoffen (Baken en Sjerps, 2016).
fenylalanine (63-91-2)	I	niet bekend; voorspelling: nee	n.v.t.	Hoeveelheid via drinkwater 875 000 keer lager dan de <i>aanbevolen</i> dagelijkse inname van fenylalanine
tyrosine (60-18-4)	I	niet bekend; voorspelling: nee	n.v.t.	Hoeveelheid via drinkwater* 278 000 keer lager dan de <i>aanbevolen</i> dagelijkse inname van tyrosine
cytosine (71-30-7)	I [#]	niet bekend; voorspelling: onzeker [#]	nee*	TTC-concept minder geschikt voor risicobeoordeling.

*Wegens ontbreken van drinkwaterconcentraties is de BQ berekend ten opzichte van de hoogst gemeten concentratie in oppervlaktewater.

[#]De OECD QSAR Toolbox verbindt twee structuren aan CAS 71-30-7. SMILES NC1C=CNC(=O)N=1 is de structuur die ook door ChemIDPlus en U.S. EPA Chemistry Dashboard wordt gerapporteerd; hiervoor voorspelt de OECD QSAR Toolbox geen carcinogeniteit via een genotoxisch werkingsmechanisme. Voor Nc1ccnc(O)n1 (Cramer class III) rapporteert de OECD QSAR Toolbox wel een structuurkenmerk voor genotoxiciteit.

Aangezien (kleine) kinderen een kwetsbare groep vormen voor de toxiciteit van melamine is de voorlopige drinkwaterrichtwaarde gebaseerd op deze groep, waarmee ook oudere kinderen en volwassenen zijn beschermd. Voor de berekening van de richtwaarde heeft het RIVM een lichaamsgewicht van 10 kg gebruikt en een drinkwaterconsumptie van 1 L/dag. Vanwege onzekerheden rond de versterking van de negatieve gezondheidkundige effecten door mogelijk aanwezige andere (structuurverwante) stoffen adviseert het RIVM om (voorlopig) een extra veiligheidsfactor van 10 aan te houden. Daartoe is een maximum waarde van 5 µg/L afgeleid ($50 \div 10 \text{ µg/kg lichaamsgewicht/dag} \times 10\% \times 10 \text{ kg} / 1 \text{ L}$) voor melamine in oppervlaktewater dat wordt ingenomen voor drinkwaterbereiding en in drinkwater zelf (ILT, 2017).

In de huidige studie is de hoogste concentratie melamine die is aangetroffen in drinkwater 1,9 µg/L, wat leidt tot een maximale BQ van 0,38. Op basis van deze informatie kan worden geconcludeerd dat geen nadelige effecten op de gezondheid verwacht worden bij een levenslange dagelijkse blootstelling aan drinkwater met de gevonden concentraties melamine. Echter, aangezien de BQ hoger is dan 0.1 behoeft deze stof wel aandacht, omdat bij een geringe verandering in de waterkwaliteit de BQ >1 kan worden. Tevens moet worden opgemerkt dat het RIVM een voorlopige gezondheidkundige richtwaarde heeft afgeleid waarin een ruime onzekerheidsfactor is toegepast, en dat deze in de toekomst kan veranderen wanneer er meer gegevens voorhanden zijn.

5.1.1.2 Melam

Voor melam is geen gezondheidkundige richtwaarde afgeleid. Ook is er geen ADI/TDI, RfD of DNEL van melam beschikbaar. Er is niet veel informatie beschikbaar over de toxiciteit van melam. Melam is een geregisteerde stof voor REACH en beperkte informatie over de toxiciteit van deze stof is te vinden op de website van de ECHA. Melam is negatief in *in vitro* en *in vivo* genotoxiciteitstesten en liet geen effecten zien in een sub-chronische toxiciteitsstudie (90 dagen) in ratten en in een ontwikkelingstoxiciteitsstudie in ratten tot en met de hoogst geteste dosis van 1000 mg/kg lichaamsgewicht/dag. De NOAEL van 1000 mg/kg lichaamsgewicht/dag uit de subchronische studie kan gebruikt worden om een voorlopige aanvaardbare dagelijkse blootstelling af te leiden. Daartoe wordt een onzekerheidsfactor van 300 toegepast (10 voor interspecies extrapolatie, 10 voor intraspecies extrapolatie en 3 voor de korte duur van de dierstudie), wat leidt tot een TDI van 3,3 mg/kg lichaamsgewicht/dag. Hieruit kan een indicatieve gezondheidkundige richtwaarde van 23,3 mg/L worden afgeleid. Echter, evenals voor melamine kan voor melam een extra veiligheidsfactor van 10 worden toegepast vanwege onzekerheden rond de versterking van de negatieve gezondheidkundige effecten door mogelijk aanwezige andere (structuurverwante) stoffen. De hier gehanteerde indicatieve gezondheidkundige richtwaarde bedraagt daarmee 2,3 mg/L.

In de huidige studie is melam niet aangetroffen boven de rapportagegrens in drinkwater. De hoogste concentratie melam die is aangetroffen in oppervlaktewater bedraagt 0,03 µg/L, wat leidt tot een maximale BQ van 0,00001. Op basis van deze informatie zou worden geconcludeerd er geen nadelige effecten op de gezondheid worden verwacht bij een levenslange dagelijkse blootstelling aan drinkwater met de gevonden concentraties melam. Echter, de gegevens die zijn gebruikt voor het afleiden van de indicatieve gezondheidkundige richtwaarde zijn voor zover bekend niet gecontroleerd door een erkende instantie en daarmee is de betrouwbaarheid onzeker.

5.1.1.3 Melem

Ook voor melem is geen gezondheidkundige richtwaarde afgeleid. Ook is er geen ADI/TDI, RfD of DNEL van melem beschikbaar. Daarnaast zijn er voor melem geen toxiciteitsgegevens

aanwezig en kan daarom geen indicatieve gezondheidkundige richtwaarde worden vastgesteld. Er zijn geen studies bekend waarin de genotoxiciteit van melem is onderzocht. De OECD QSAR Toolbox duidt geen structuurkenmerken aan die duiden op genotoxiciteit. Ook QSAR modellen (ToxRead en VEGA) voorspellen afwezigheid van mutagene activiteit, terwijl op basis van vergelijking met structuurverwante stoffen mogelijk wel mutageniteit te verwachten is.

In de huidige studie is melem niet aangetroffen boven de rapportagegrens in drinkwater. De hoogst gemeten concentratie in oppervlaktewater bedraagt 0,3 µg/L. Deze concentratie is hoger dan de TTC van 0,1 µg/L voor niet-genotoxische stoffen. Van een levenslange dagelijkse blootstelling aan drinkwater met deze concentratie melem kan niet worden uitgesloten dat nadelige gezondheidseffecten kunnen optreden. Om mogelijke gezondheidseffecten beter te duiden is toxiciteitsinformatie nodig om een (voorlopige) gezondheidkundige richtwaarde af te leiden.

5.1.1.4 Cyaanuurzuur

Voor cyaanuurzuur heeft de WHO een gezondheidkundige richtwaarde afgeleid van 40 mg/L (WHO, 2011). Deze waarde is afgeleid van een TDI van 1,54 mg/kg lichaamsgewicht/dag, een allocatie naar drinkwater van 80%, een lichaamsgewicht van 60 kg en een waterconsumptie van 2 L/dag. De TDI van is gebaseerd op de TDI van 2,2 mg/kg voor natriumdichloorisocyanuraat, welke is afgeleid van een NOEL van 220 mg/kg natriumdichloorisocyanuraat lichaamsgewicht (gelijk aan 154 mg/kg lichaamsgewicht/dag cyaanuurzuur) voor laesies in het hart en in de urinewegen uit een studie waarin ratten chronisch (2 jaar) zijn blootgesteld aan natriumdichloorisocyanuraat gebruik makend van onderzekerheidsfactor van 100 (10 voor interspecies extrapolatie en 10 voor intraspecies extrapolatie).

In de huidige studie is de hoogste concentratie cyaanuurzuur die is aangetroffen 0,24 µg/L, wat resulteert in een maximale BQ van 0,00001. Op basis van deze informatie zou worden geconcludeerd dat geen nadelige effecten op de gezondheid verwacht worden bij een levenslange dagelijkse blootstelling aan drinkwater met de gevonden concentraties cyaanuurzuur. Echter, voor de afleiding van de gezondheidkundige richtwaarde is, zoals gebruikelijk, geen rekening gehouden met mogelijke mengseleffecten. Van cyaanuurzuur is bekend dat deze, net als endogeen urinezuur, onoplosbare kristallen kan vormen met melamine. Een studie in ratten laat zien dat bij een gecombineerde blootstelling aan melamine en cyaanuurzuur melamine-cyaanuurzuurkristallen in de nieren vormen (Dobson *et al.*, 2008). In melamine-geïnduceerde nierstenen in mensen zijn geen melamine-cyaanuurzuurkristallen aangetroffen, maar alleen melamine-urinezuurkristallen (WHO, 2008). Aangezien er geen informatie is over de dosis-gerelateerde effecten van een gecombineerde blootstelling aan melamine en cyaanuurzuur kunnen er geen veilige waarden worden afgeleid voor een gecombineerde blootstelling.

Er zou daarom een extra veiligheidsfactor van 10 aangehouden kunnen worden vanwege onzekerheden rond de versterking van de negatieve gezondheidkundige effecten door mogelijk aanwezige andere (structuurverwante) stoffen. De BQ zou dan nog steeds zeer laag (0,0001) zijn.

5.1.2 Cotinine

Cotinine (CAS 486-56-6) is de belangrijkste metaboliet die wordt gevormd in mensen bij blootstelling aan nicotine (Hukkanen *et al.*, 2005; Benowitz *et al.*, 2009). Cotinine wordt uitgescheiden via de urine en wordt gemeten in humane biomonitoring studies om blootstelling aan nicotine vast te stellen (Schick *et al.*, 2017). Cotinine speelt een belangrijke

rol bij de effecten van nicotine op het zenuwstelsel (Grizzell and Echeverria, 2014). Er is geen gezondheidkundige richtwaarde voor cotinine afgeleid. Ook is er geen ADI/TDI, RfD of DNEL van cotinine beschikbaar, of andere informatie over de toxiciteit van cotinine die gebruikt kan worden om een indicatieve gezondheidkundige richtwaarde af te leiden. Er zijn geen studies bekend waarin de mogelijke genotoxiciteit van cotinine is onderzocht, al geeft AMBIT aan dat cotinine niet mutageen is op basis van experimentele gegevens. QSARS en read across voorspellen ook afwezigheid van mutagene activiteit. De OECD QSAR Toolbox rapporteert een structuurkenmerk dat duidt op mogelijkheid tot binding aan DNA maar vindt geen structuurkenmerken die positieve resultaten in genotoxiciteitstesten voorspellen.

In de huidige studie is de hoogste concentratie cotinine die is aangetroffen in drinkwater 0,03 µg/L. Deze concentratie is lager dan de TTC van 0,1 µg/L voor niet-genotoxische stoffen. Daarom worden geen negatieve gezondheidseffecten verwacht bij een levenslange dagelijkse blootstelling aan drinkwater met deze concentratie cotinine. Om mogelijke gezondheidseffecten beter te duiden is toxiciteitsinformatie (onder meer t.a.v. genotoxiciteit) nodig om een (voorlopige) gezondheidkundige richtwaarde af te leiden.

Er zijn voor zover bekend geen (inter)nationale normen of richtwaarden voor nicotine in drinkwater of het milieu vastgesteld. In de Staat Illinois is in 2008 wel een 'screening level' van 100 µg/L vastgesteld voor nicotine in drinkwater, hoewel bij de risicobeoordeling geen beschikbare gezondheidkundige grenswaarden voor nicotine beschikbaar bleken te zijn (US EPA Chemistry Dashboard). Door EFSA is in 2011 een maximaal residu niveau vastgesteld voor nicotine in thee en verwante producten op basis van een TDI van 0,0008 mg/kg lichaamsgewicht/dag. Op basis daarvan zou een indicatieve gezondheidkundige richtwaarde voor drinkwater van 5,6 µg/L worden berekend. Indien de toxiciteit van cotinine en dus de indicatieve gezondheidkundige richtwaarde vergelijkbaar zouden zijn met die van nicotine, dan zou de hoogste concentratie cotinine die is aangetroffen in drinkwater ook op basis van deze informatie geen gezondheidsrisico opleveren bij levenslange blootstelling.

5.1.3 N-Methyldiethanolamine

N-Methyldiethanolamine (CAS 105-59-9) is een industriële verbinding die gebruikt wordt voor de vervaardiging van coatings, smeermiddelen en vetten, metaalbewerkingsvloeistoffen en polymeren. Er is geen gezondheidkundige richtwaarde voor N-methyldiethanolamine afgeleid. Ook is er geen ADI/TDI, RfD of DNEL van N-methyldiethanolamine beschikbaar. Er is beperkte informatie over de toxiciteit van N-methyldiethanolamine beschikbaar t.a.v. de mogelijke ontwikkelingstoxiciteit en sub-chronische toxiciteit van N-methyldiethanolamine bij een dermale blootstelling. Deze informatie is niet geschikt voor het afleiden van veilige blootstellingsniveaus en kan niet dienen als basis voor het afleiden van een (voorlopige) gezondheidkundige richtwaarde voor orale blootstelling via drinkwater. Hoewel de OECD QSAR Toolbox structuurkenmerken rapporteert die duiden op mogelijkheid tot binding aan DNA, is N-Methyldiethanolamine niet genotoxisch bevonden in verschillende *in vitro* genotoxiciteitstesten en *in vivo* studies (Leung en Ballantyne, 1997). Ook ToxRead en VEGA geven aan dat geen mutagene activiteit wordt verwacht van N-Methyldiethanolamine.

In de huidige studie is N-Methyldiethanolamine niet aangetroffen boven de rapportagegrens in drinkwater. De hoogst gemeten concentratie in oppervlaktewater bedraagt 0,06 µg/L. Deze concentratie is lager dan de TTC van 0,1 µg/L voor niet-genotoxische stoffen. Daarom worden geen negatieve gezondheidseffecten verwacht bij een levenslange dagelijkse blootstelling aan drinkwater met deze concentratie N-Methyldiethanolamine. Om mogelijke gezondheidseffecten beter te duiden is toxiciteitsinformatie nodig om een (voorlopige) gezondheidkundige richtwaarde af te leiden.

5.1.4 N,N'-Difenyguanidine

N,N'-Difenyguanidine (CAS 102-06-7) is een stof die wordt gebruikt als katalysator bij de vulkanisatie van rubber (NTP, 1995). Er is geen gezondheidkundige richtwaarde voor N,N'-difenyguanidine afgeleid. Wel is een maximaal toelaatbare concentratie (MTC) in drink- of warmtapwater van 2,5 µg/L opgenomen in de Regeling materialen en chemicaliën drink- en warm tapwatervoorziening. De onderbouwing van deze richtlijn is echter niet gerapporteerd. N,N'-difenyguanidine staat op de 'niet-limitatieve lijst van voor de voortplanting giftige stoffen' als categorie-3 stof (mogelijk gevaar voor verminderde vruchtbaarheid). Er is geen ADI/TDI of RfD van N,N'-difenyguanidine beschikbaar. Er is beperkte informatie over de toxiciteit van N,N'-difenyguanidine beschikbaar via de website van de ECHA en de OECD QSAR Toolbox. ECHA noemt een DNEL voor een inhalatoire blootstelling, die is afgeleid van een NOAEL uit een dierstudie waarin ratten subchronisch (90 dagen) via de orale route zijn blootgesteld (NTP, 1995). De NOAEL van deze orale studie is 17 mg/kg lichaamsgewicht/dag. De OECD QSAR Toolbox rapporteert een NOEL uit een 91-dagen orale studie in ratten van 19,2 mg/kg lichaamsgewicht/dag. Ook zijn er NOAELs gerapporteerd uit studies naar reproductietoxiciteit en ontwikkelingstoxiciteit van N,N'-difenyguanidine, die respectievelijk 32 en 25 mg/kg lichaamsgewicht per dag bedragen.

Op basis van bovenstaande informatie wordt een indicatieve gezondheidkundige richtwaarde afgeleid. De NOAEL van 17 mg/kg lichaamsgewicht/dag uit de subchronische studie kan gebruikt worden om een voorlopige aanvaardbare dagelijkse blootstelling af te leiden. Daartoe wordt een onzekerheidsfactor van 300 toegepast (10 voor interspecies extrapolatie, 10 voor intraspecies extrapolatie en 3 voor de korte duur van de dierstudie), wat leidt tot een TDI van 57 µg/kg lichaamsgewicht/dag. Hieruit kan een indicatieve gezondheidkundige richtwaarde van 397 µg/L worden afgeleid. De gegevens die hier zijn gebruikt voor het afleiden van deze richtwaarde zijn betrouwbaar bevonden door ECHA. De aangedragen informatie door de registrant geeft aan dat de stof niet genotoxisch is. Echter, ECHA heeft de registrant gevraagd aanvullende informatie te leveren over mogelijke genotoxiciteit. De OECD QSAR Toolbox laat zien dat N,N'-difenyguanidine in een aantal *in vitro* testen met en zonder metabole activatie niet genotoxisch is bevonden, en vindt geen structuurkenmerken die duiden op genotoxiciteit. TOXNET en AMBIT bevatten wel positieve Ames testen voor N,N'-difenyguanidine, en QSARs in ToxRead voorspellen mutagene activiteit.

In de huidige studie is de hoogste concentratie N,N'-difenyguanidine die is aangetroffen in drinkwater 0,03 µg/L, wat resulteert in een BQ van 0,00007 ten opzicht van de indicatieve gezondheidkundige richtwaarde. Ook ten opzichte van de MCL is de BQ <0,1. Op basis van deze informatie zou worden geconcludeerd dat geen nadelige effecten op de gezondheid worden verwacht bij een levenslange dagelijkse consumptie van drinkwater met de aangetroffen concentraties N,N'-difenyguanidine. Vanwege ontbrekend inzicht in de onderbouwing van de MCL en de onzekerheid over genotoxische effecten van N,N'-difenyguanidine moet deze beoordeling echter als weinig betrouwbaar worden gezien.

5.1.5 Ethylsulfaat

Ethylsulfaat (CAS 540-82-9) is een metaboliet die wordt gevormd in mensen na consumptie van alcohol (ethanol) (Wurst *et al.*, 2006). Ethylsulfaat wordt gemeten in humane biomonitoring studies om (recente) blootstelling aan ethanol vast te stellen (Wurst *et al.*, 2006). Er is geen gezondheidkundige richtwaarde voor ethylsulfaat afgeleid. Ook is er geen ADI/TDI, RfD of DNEL van ethylsulfaat beschikbaar. Hetzelfde geldt voor moederstof ethanol. Ook andere informatie over de toxiciteit van ethylsulfaat die gebruikt kan worden om een indicatieve gezondheidkundige richtwaarde af te leiden ontbreekt. De OECD QSAR Toolbox

rapporteert geen structurele kenmerken die duiden op genotoxische eigenschappen. ToxRead en VEGA voorspellen wel een mutagene activiteit van ethylsulfaat.

In de huidige studie is ethylsulfaat niet aangetroffen boven de rapportagegrens in drinkwater. De hoogst gemeten concentratie in oppervlaktewater bedraagt 0,53 µg/L. Deze concentratie is hoger dan de TTC van 0,01 µg/L voor genotoxische stoffen en de TTC van 0,1 voor niet-genotoxische stoffen. Van een levenslange dagelijkse blootstelling aan drinkwater met deze concentratie ethylsulfaat kan niet worden uitgesloten dat nadelige gezondheidseffecten kunnen optreden. Om mogelijke gezondheidseffecten beter te duiden is toxiciteitsinformatie (onder meer t.a.v. genotoxiciteit) nodig om een (voorlopige) gezondheidkundige richtwaarde af te leiden.

5.1.6 Tetrapropylammonium

Tetrapropylammonium is een quaternaire ammoniumverbinding. Quaternaire ammoniumverbindingen zijn organische stoffen die worden gekenmerkt door een positief geladen quaternair stikstofatoom en zijn belangrijke chemicaliën die worden toegepast in producten die gebruikt worden in de industrie, huishoudens en landbouw, zoals desinfectiemiddelen, biociden, herbiciden, persoonlijke verzorgingsproducten en houtconserveringsmiddelen (Vughs en Kolkman, 2014). Tetrapropylammonium is aanwezig in ammoniumzouten, zoals tetrapropylammoniumbromide (CAS 1941-30-6) of tetrapropylammoniumhydroxide (CAS 4499-86-9). Er is geen gezondheidkundige richtwaarde voor tetrapropylammonium(zouten) afgeleid. Ook is er geen ADI/TDI, RfD of DNEL van tetrapropylammonium(zouten) aanwezig. Er is geen informatie over de toxiciteit van tetrapropylammonium(zouten) beschikbaar die gebruikt kan worden om een indicatieve gezondheidkundige richtwaarde af te leiden. Er zijn gegevens uit twee *in vitro* genotoxiciteitstesten (Ames testen) beschikbaar waarvan de uitkomsten negatief of zwak positief waren. De OECD QSAR Toolbox rapporteert geen structurele kenmerken die duiden op genotoxische eigenschappen, en ToxRead voorspelt afwezigheid van mutagene activiteit.

In de huidige studie is tetrapropylammonium niet aangetroffen boven de rapportagegrens in drinkwater. De hoogst gemeten concentratie in oppervlaktewater bedraagt 0,44 µg/L. Deze concentratie is hoger dan de TTC van 0,01 µg/L voor genotoxische stoffen en de TTC van 0,1 voor niet-genotoxische stoffen. Van een levenslange dagelijkse blootstelling aan drinkwater met deze concentratie tetrapropylammonium kan niet worden uitgesloten dat nadelige gezondheidseffecten kunnen optreden. Om mogelijke gezondheidseffecten beter te duiden is toxiciteitsinformatie nodig om een (voorlopige) gezondheidkundige richtwaarde af te leiden.

5.1.7 Dichloorazijnzuur

Dichloorazijnzuur (CAS 79-43-6) is een desinfectiebijproduct dat kan worden gevormd van organisch materiaal tijdens behandeling van water met chloor (WHO, 2011).

Dichloorazijnzuur is door de IARC geclassificeerd als een mogelijk carcinogene stof voor mensen (groep 2B). De WHO heeft voor dichloorazijnzuur een voorlopige gezondheidkundige richtwaarde afgeleid van 40 µg/L. Deze waarde is afgeleid van een carcinogeniteitsstudie in muizen (DeAngelo *et al.*, 1999) uitgaande van een genotoxisch werkingsmechanisme. Hoewel de concentratie die geassocieerd kan worden met een extra risico op kanker van 1 op 10⁵ 40 µg/L bedraagt, gebruikt de WHO de voorlopige richtwaarde van 50 µg/L, omdat het aangeeft dat het voor een goede desinfectie niet altijd mogelijk is om onder de 40 µg/L te blijven. Wanneer een verwaarloosbaar risico van 1 op 10⁶ wordt gehanteerd (Nederlandse situatie) bedraagt de gezondheidkundige richtwaarde 4 µg/L (Baken *et al.*, submitted).

In de huidige studie is de hoogste concentratie dichloorazijnzuur die werd gedetecteerd in drinkwater 4,2 µg/L, wat resulteert in een maximale BQ van 1,05 wanneer wordt uitgegaan van een gezondheidkundige richtwaarde van 4 µg/L. Op basis van deze informatie kan worden geconcludeerd dat de hoeveelheid dichloorazijnzuur in één van de drinkwatermonsters zodanig is dat bij een levenslange dagelijkse blootstelling het risico op het ontstaan van kanker niet verwaarloosbaar klein is. Daarom is het aan te bevelen regelmatig te monitoren en/of na te gaan of mitigerende maatregelen getroffen kunnen worden.

5.1.8 Urotropine

Urotropine (CAS 100-97-0) wordt onder andere gebruikt in de polymeer- en rubberproductie en fotografie, als meststof, conserveringsmiddel en antibacterieel medicijn en in schoonmaakmiddelen (Baken en Sjerps, 2016). Er is geen gezondheidkundige richtwaarde voor urotropine afgeleid. Ook is er geen ADI/TDI, RfD of DNEL van urotropine beschikbaar. De OECD QSAR Toolbox rapporteert overwegend negatieve maar ook enkele positieve resultaten van genotoxiciteitstesten. Ook geeft de Toolbox aan dat urotropine op basis van structuurkenmerken mogelijk aan DNA kan binden. ToxRead voorspelt een mutagene activiteit. Gerapporteerde carcinogeniteitstesten zijn negatief. Er is weinig informatie beschikbaar over chronische toxiciteit. De Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives heeft in 1974 een ADI van 0,15 mg/kg lichaamsgewicht/dag afgeleid van een NOAEL van 15 mg/kg lichaamsgewicht/dag uit een studie in honden met een onzekerheidsfactor van 100. In meer recente risicobeoordelingen werd deze studie echter niet geschikt geacht om een ADI op te baseren en geen andere studie van voldoende kwaliteit geïdentificeerd waaruit een NOAEL kon worden afgeleid (EFSA, 2014). Op de website van de ECHA wordt een DNEL genoemd van 0,80 mg/kg lichaamsgewicht/dag voor een orale blootstelling, afgeleid van een NOAEL uit een dierstudie waarin er bij ratten die chronisch (2 jaar) zijn blootgesteld aan 80 mg/kg lichaamsgewicht urotropine geen schadelijke effecten zijn gevonden. Echter, de gegevens die zijn gebruikt voor het afleiden van de indicatieve gezondheidkundige richtwaarde zijn voor zover bekend niet gecontroleerd door een erkende instantie en daarom is de betrouwbaarheid onzeker. Omdat niet kan worden beoordeeld of deze DNEL gebaseerd is op adequate toxiciteitsdata, wordt hier op basis van de indicatieve ADI van 0,15 mg/kg lichaamsgewicht/dag een indicatieve gezondheidkundige streefwaarde van 1050 µg/L afgeleid (Puijker *et al.*, 2016).

In de huidige studie is de hoogste concentratie urotropine die is aangetroffen in drinkwater 0,51 µg/L, wat resulteert in een maximale BQ van 0,0005. Op basis van deze informatie kan worden geconcludeerd dat geen nadelige effecten op de gezondheid verwacht worden bij een levenslange dagelijkse blootstelling aan drinkwater met deze concentraties urotropine.

5.1.9 Metformine en guany lureum

5.1.9.1 Metformine

Metformine (CAS 657-24-9) is het meest gebruikte geneesmiddel voor de behandeling van diabetes type 2 (640.000 gebruikers in 2016 (GIP databank)). Er is geen gezondheidkundige richtwaarde voor metformine afgeleid. Het RIVM heeft een voorlopige ADI van 56 µg/kg lichaamsgewicht/dag afgeleid op basis van een laagste therapeutische dosis van metformine van 390 mg/dag (op basis van een laagste therapeutische dosis van 500 mg/dag metformine hydrochloride), een veiligheidsfactor van 100 en een lichaamsgewicht van 70 kg. Op basis van deze ADI is een indicatieve gezondheidkundige richtwaarde van 392 µg/L afgeleid (Baken *et al.*, submitted) op basis van 70 kg lichaamsgewicht en een allocatie van 20% naar drinkwater.

In de huidige studie is de hoogste concentratie metformine die is aangetroffen in drinkwater 0,81 µg/L, wat resulteert in een BQ van 0,002. Op basis van deze informatie kan worden geconcludeerd dat geen nadelige effecten op de gezondheid worden verwacht bij een levenslange dagelijkse blootstelling aan drinkwater met deze concentraties metformine.

5.1.9.2 Guanylureum

Guanylureum (CAS 141-83-3) is een afbraakproduct van metformine en wordt voornamelijk gevormd tijdens de passage door rioolwaterzuiveringsinstallaties (ter Laak en Baken 2014). Er is geen gezondheidkundige richtwaarde voor guanylureum afgeleid. Voor een eerste schatting van mogelijke gezondheidsrisico's zou dezelfde indicatieve gezondheidkundige richtwaarde als die van metformine kunnen worden gebruikt. Bij een meer conservatieve benadering, kan een extra veiligheidsfactor (10) worden toegepast aangezien het niet bekend is of guanylureum dezelfde toxiciteit als metformine heeft, wat een indicatieve gezondheidkundige richtwaarde van 39,2 µg/L zou opleveren.

In de huidige studie is de hoogste concentratie guanylureum die is aangetroffen in drinkwater 0,14 µg/L. Uitgaande van een indicatieve gezondheidkundige richtwaarde van 39,2 µg/L is BQ dus maximaal 0.004. Op basis van deze informatie kan worden geconcludeerd dat geen nadelige effecten op de gezondheid worden verwacht bij een levenslange dagelijkse blootstelling aan drinkwater met deze concentraties guanylureum. Echter, voor een beter onderbouwde risicobeoordeling zou het wenselijk zijn dat meer gegevens over de toxiciteit van guanylureum voorhanden zouden zijn, waaronder kennis over de genotoxiciteit. De OECD QSAR Toolbox rapporteert een structuurkenmerk dat duidt op mogelijkheid tot interactie met DNA resulterend in een positief resultaat in de micronucleus genotoxiciteitstest. ToxRead en AMBIT kunnen geen eenduidige voorspelling geven over mogelijke mutageniteit.

5.1.10 Gabapentine

Gabapentine (CAS 60142-96-3) is een anti-epilepticum wat door ongeveer 50.000 mensen in Nederland wordt gebruikt (SKF, 2017). Er is geen gezondheidkundige richtwaarde voor gabapentine afgeleid. Ook is er geen ADI/TDI, RfD of DNEL van gabapentine beschikbaar. Een voorlopige ADI kan worden afgeleid op basis van de DDD van 1,8 g (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics, 2016). Van deze waarde kan een ADI van 257 µg/kg lichaamsgewicht/dag worden afgeleid, uitgaande van een lichaamsgewicht van 70 kg en een veiligheidsfactor van 100. Op basis van deze ADI kan een indicatieve gezondheidkundige richtwaarde van 1800 µg/L worden berekend.

In de huidige studie is gabapentine niet aangetroffen boven de rapportagegrens in drinkwater. De hoogste concentratie gabapentine die is gedetecteerd in oppervlaktewater is 0,39 µg/L. Uitgaande van een indicatieve gezondheidkundige richtwaarde van 1800 µg/L voor drinkwater is de maximale BQ 0,0002. Op basis van deze informatie kan worden geconcludeerd dat geen nadelige effecten op de gezondheid verwacht worden bij een levenslange dagelijkse blootstelling aan drinkwater met deze concentraties gabapentine.

5.1.11 Fenylalanine

Fenylalanine (CAS 63-91-2) is een essentieel aminozuur dat we dagelijks binnenkrijgen via ons voedsel. Er is geen gezondheidkundige richtwaarde voor fenylalanine afgeleid. Ook is er geen ADI/TDI, RfD of DNEL van fenylalanine beschikbaar. Er is geen adequate informatie over de toxiciteit van fenylalanine beschikbaar die gebruikt kan worden om een indicatieve gezondheidkundige richtwaarde af te leiden. De OECD QSAR Toolbox rapport een NOAEL van 835 mg/kg lichaamsgewicht/dag bij orale blootstelling, maar informatie over o.a. de studieduur ontbreekt. De OECD QSAR Toolbox rapport daarnaast een negatief resultaat in

een Ames test met een beperkt aantal bacteriestammen. Wel worden structuurkenmerken gevonden die duiden op mogelijkheid tot binding aan DNA. ToxRead en VEGA voorspellen echter afwezigheid van mutagene activiteit.

EFSA heeft in haar beoordeling van de zoetstof aspartaam aandacht geschonken aan fenylalanine, omdat aspartaam bij blootstelling compleet hydrolyseert tot methanol, asparaginezuur en fenylalanine (EFSA, 2013). Het EFSA panel concludeerde dat fenylalanine mogelijk verantwoordelijk is voor de nadelige effecten die aspartaam veroorzaakt in dierstudies, voornamelijk de schadelijke effecten op ontwikkeling van het ongeboren kind. Echter, er is geen informatie aanwezig over welke blootstelling aan fenylalanine nadelige effecten veroorzaakt.

In de huidige studie is de hoogste concentratie fenylalanine die is aangetroffen in drinkwater 1,0 µg/L. Deze concentratie is hoger dan de TTC van 0,1 µg/L voor niet-genotoxische stoffen. Echter, voor fenylalanine en tyrosine is een aanbevolen dagelijks inname vastgesteld van 1750 mg voor een persoon van 70 kg (WHO, 2002), een waarde die 875 000 keer hoger is dan de maximale blootstelling via drinkwater (Bij een dagelijkse consumptie van 2L drinkwater met een concentratie van 1,0 µg/L fenylalanine zou de inname 2,0 µg bedragen.). Op basis van deze informatie kan worden geconcludeerd dat geen nadelige gezondheidseffecten verwacht worden bij een levenslange dagelijkse blootstelling aan drinkwater met de aangetroffen concentraties fenylalanine.

5.1.12 Tyrosine

Tyrosine (CAS 60-18-4) is een niet-essentieel aminozuur dat kan worden gevormd uit fenylalanine. Er is geen gezondheidkundige richtwaarde voor tyrosine afgeleid. Ook is er geen ADI/TDI, RfD of DNEL van tyrosine beschikbaar. Er is geen informatie over de toxiciteit van tyrosine beschikbaar die gebruikt kan worden om een indicatieve gezondheidkundige richtwaarde af te leiden. De OECD QSAR Toolbox rapporteert structuurkenmerken die duiden op mogelijkheid tot binding aan DNA, maar geen structuurkenmerken die positieve resultaten in genotoxiciteitstesten voorspellen. ToxRead en VEGA voorspellen afwezigheid van mutagene activiteit.

In de huidige studie is tyrosine in één oppervlaktewatermonster aangetroffen boven de rapportagegrens in een concentratie van 6,3 µg/L. Deze concentratie is hoger dan de TTC van 0,1 µg/L voor niet-genotoxische stoffen in drinkwater. Echter, voor fenylalanine en tyrosine is een aanbevolen dagelijks inname vastgesteld van 1750 mg voor een persoon van 70 kg (WHO, 2002), een waarde die 278 000 keer hoger is dan de maximale blootstelling via drinkwater (Bij een dagelijkse consumptie van 2L drinkwater met een concentratie van 6,3 µg/L tyrosine zou de inname 12,6 µg bedragen.). Op basis van deze informatie kan worden geconcludeerd dat geen nadelige gezondheidseffecten verwacht worden bij een levenslange dagelijkse blootstelling aan drinkwater met de aangetroffen concentraties tyrosine.

5.1.13 Cytosine

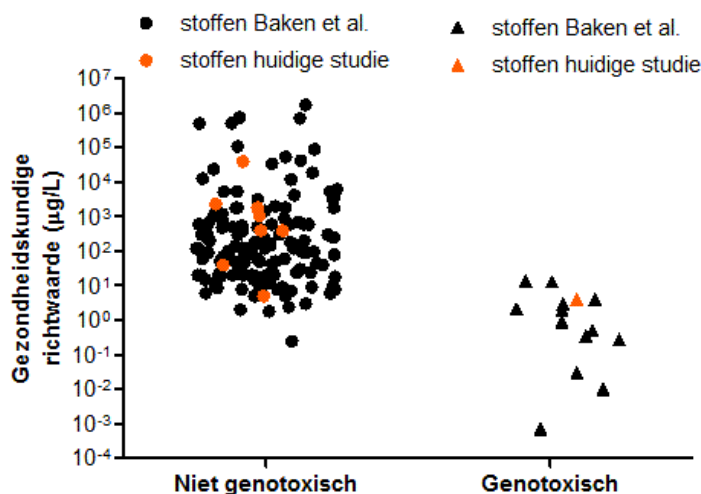
Cytosine (CAS 71-30-7) is een van de vier basen ('bouwstenen') van DNA en RNA. Er is geen gezondheidkundige richtwaarde voor cytosine afgeleid. Ook is er geen ADI/TDI, RfD of DNEL van cytosine beschikbaar. Er is geen informatie over de toxiciteit van cytosine beschikbaar die gebruikt kan worden om een indicatieve gezondheidkundige richtwaarde af te leiden. Er zijn geen studies bekend waarin de mogelijke genotoxiciteit van cytosine is onderzocht. De OECD QSAR Toolbox rapporteert structuurkenmerken die duiden op mogelijkheid tot binding aan DNA, maar geen structuurkenmerken die positieve resultaten in genotoxiciteitstesten voorspellen. ToxRead en VEGA voorspellen een mogelijke mutagene activiteit, maar de betrouwbaarheid van de voorspelling wordt als matig aangeduid.

In de huidige studie is cytosine in één oppervlaktewatermonster aangetroffen boven de rapportagegrens in een concentratie van 0,1 µg/L. Deze concentratie is gelijk aan de TTC van 0,1 µg/L voor niet-genotoxische stoffen in drinkwater. Van een levenslange dagelijkse blootstelling aan drinkwater met deze concentratie cytosine worden geen negatieve effecten op de gezondheid verwacht. Om mogelijke gezondheidseffecten beter te duiden is toxiciteitsinformatie nodig om een (voorlopige) gezondheidkundige richtwaarde af te leiden, ook omdat het TTC concept mogelijk minder goed toepasbaar is voor deze stof. Het TTC concept vindt namelijk haar oorsprong in de analyse voor niet-antropogene verontreinigingen (in voedingsmiddelen) en daarom is het niet duidelijk of het geschikt is voor de DNA-/RNA-base cytosine.

5.2 Conclusie en discussie

In de geraadpleegde drinkwaterrichtlijnen van overheidsinstanties was alleen voor cyaanuurzuur en dichloorazijnzuur een gezondheidkundige richtwaarde vermeld in de WHO Drinking Water Guidelines. Voor N,N'-difenyguanidine is een maximaal toelaatbare concentratie (MTC) in drink- of warmtapwater van 2,5 µg/L opgenomen in de Regeling materialen en chemicaliën drink- en warm tapwatervoorziening. Voor melamine heeft het RIVM een voorlopige gezondheidkundige richtwaarde opgesteld. Verder konden in deze studie indicatieve richtwaarden worden afgeleid voor melam, N,N'-difenyguanidine, urotropine, metformine, guanylureum en gabapentine. Deze moeten als indicatief beschouwd worden omdat ze ofwel (i) zijn afgeleid van farmacologisch effectieve doseringen in plaats van toxiciteitsgegevens (metformine en gabapentine), of gebaseerd zijn op (ii) beperkte toxiciteitsgegevens (melam, N,N'-difenyguanidine en urotropine) of (iii) toxiciteitsgegevens van gerelateerde verbindingen (guanylurea). Bovendien is bij de berekening van de indicatieve gezondheidkundige richtwaarde standaard uitgegaan van een bijdrage van drinkwater aan de totale dagelijkse blootstelling van 20%. Het daadwerkelijke aandeel van drinkwater in de totale blootstelling kan echter per stof verschillen. Zeker voor polaire stoffen kan de relatieve bijdrage via drinkwater hoger zijn; in dat geval zou de indicatieve richtwaarde voor drinkwater hoger zijn. De (indicatieve) gezondheidkundige richtwaarden voor de stoffen die in deze studie werden gedetecteerd, zijn van dezelfde orde-grootte als de richtwaarden die door Baken et al. (submitted) werden gerapporteerd voor een bredere verzameling van 163 drinkwaterrelevante stoffen (Figuur 5-1). Dit is een aanwijzing dat de toxiciteit van zeer polaire stoffen niet wezenlijk verschilt van die van andere stoffen die in drinkwater worden aangetroffen. Meer informatie over de toxiciteit van zeer polaire stoffen is echter nodig om meer inzicht te verkrijgen in hun gezondheidkundige relevantie.

Voor melem, cotinine, ethylsulfaat, tetrapropylammonium, fenylalanine, tyrosine en cytosine konden geen indicatieve gezondheidkundige richtwaarden worden afgeleid, wegens gebrek aan toxiciteitsgegevens. Voor fenylalanine en tyrosine is daarentegen wel een aanbevolen dagelijkse inname gerapporteerd.



FIGUUR 5-1 (INDICATIEVE) GEZONDHEIDSKUNDIGE RICHTWAARDEN VOOR DRINKWATER ($\mu\text{g/L}$) VOOR STOFFEN DIE GEDETECTEERD ZIJN IN DE HUIDIGE STUDIE IN VERGELIJKING MET RICHTWAARDEN VOOR 163 DRINKWATERRELEVANTE STOFFEN UIT BAKEN ET AL. (SUBMITTED).

Voor de stoffen waarvoor een (indicatieve) gezondheidkundige richtwaarde voorhanden was, zijn voor de risicoberekening BQs berekend. Voor melamine, cyaanuurzuur, urotropine, metformine, guanlyurea en gabapentine waren deze waarden (veel) lager dan 1, wat aangeeft dat er voor deze stoffen geen risico's op nadelige gezondheidseffecten zijn te verwachten bij een levenslange dagelijkse consumptie van deze stoffen in water in de concentraties waarin deze zijn aangetroffen. Echter, de beschreven mengseltoxiciteit van cyaanuurzuur met melamine vraagt om meer informatie over veilige blootstellingsniveaus aan deze stoffen samen. De maximale BQ voor dichloorazijnzuur was 1,05 wanneer gebruikt gemaakt werd van de indicatieve gezondheidkundige richtwaarde afgeleid in deze studie. Bij een BQ hoger dan 1 wordt het verwaarloosbare risico overschreden (bij een levenslange dagelijkse blootstelling), wat bij één drinkwatermonster het geval was.

In de huidige studie is een risicoschatting uitgevoerd op basis van (indicatieve) gezondheidkundige richtwaarden voor drinkwater voor de structuurverwante stoffen melamine (op basis van een voorlopige gezondheidkundige richtwaarde afgeleid door het RIVM), melamine en cyaanuurzuur (beide op basis van indicatieve gezondheidkundige richtwaarden afgeleid in de huidige studie). Voor melamine bedraagt de maximale BQ 0,38. Dit geeft aan dat er geen nadelige gezondheidseffecten zijn te verwachten van deze stof in de gevonden hoeveelheid in drinkwater. Gezien de geringe marge tussen de aangetroffen concentratie en de voorlopige gezondheidkundige richtwaarde, wordt monitoring van melamine in drinkwater(bronnen) echter aanbevolen. In de afgeleide gezondheidkundige richtwaarde van melamine is een extra veiligheidsfactor van 10 ingebouwd wegens onzekerheid over de aanwezigheid en toxiciteit van structuuranalogen. Wanneer hier meer duidelijkheid over is, kan de voorlopige gezondheidkundige richtwaarde mogelijk worden aangepast. Voor de structuurverwante stof melamine kon geen indicatieve gezondheidkundige richtwaarde worden afgeleid. In navolging van het RIVM is voor de afleiding van deze indicatieve richtwaarden voor melamine een extra veiligheidsfactor van 10 aangehouden vanwege onzekerheden rond de versterking van de negatieve gezondheidkundige effecten door mogelijk aanwezige andere (structuurverwante) stoffen. Aangezien in deze studie de stoffen melamine, melamine, melamine en cyaanuurzuur in een aantal oppervlaktewatermonsters samen zijn aangetroffen, zou het wenselijk zijn wanneer er meer inzicht komt in de

mengseleffecten van deze stoffen, waardoor veilige niveaus voor een gecombineerde blootstelling kan worden vastgesteld.

Voor de stoffen waar geen gezondheidkundige richtwaarden voor konden worden afgeleid werd een eerste risicoschatting gedaan op basis van de TTC-drempelwaarden voor drinkwater. Voor de stoffen cotinine, N-methyldiethanolamine en cytosine lagen de hoogst gemeten concentraties in drinkwater of oppervlaktewater onder de TTC en zijn ongewenste gezondheidseffecten daarom onwaarschijnlijk. De hoogste concentratie cotinine in drinkwater was tevens lager dan de indicatieve gezondheidkundige richtwaarde voor moederstof nicotine. De concentraties van melem, ethylsulfaat, tetrapropylammonium, fenylalanine en tyrosine in drinkwater of oppervlaktewater waren hoger dan de TTC-drempelwaarde. Melem, ethylsulfaat, tetrapropylammonium en tyrosine waren echter enkel in oppervlaktewater aangetroffen boven de rapportagegrens. Bovendien waren de concentraties van melem, ethylsulfaat, tetrapropylammonium lager dan 1,0 µg/L. Deze waarde is in BTO onderzoek aangeduid als een generieke grenswaarde die eveneens voldoende beschermend zou zijn voor gezondheidseffecten van niet-genotoxische stoffen in drinkwater (Baken en Sjerps, 2016). Voor de aminozuren fenylalanine en tyrosine worden eveneens geen gezondheidseffecten verwacht, omdat de hoeveelheden duizenden malen lager zijn de aanbevolen dagelijkse inname voor deze stoffen. Voor al deze stoffen zijn een uitgebreidere analyse van mogelijke toxiciteit op basis van chemische structuur ('read across') of gegevens uit toxiciteitsstudies (o.a. ten aanzien van genotoxische eigenschappen) nodig om een meer gedegen risicobeoordeling uit te kunnen voeren. Het BTO rapport 2018.030 geeft handvatten voor het verkrijgen van toxicologische gegevens en het beoordelen van stoffen op basis van TTC, read across en QSAR methoden (Baken, 2018). Generieke drinkwater streefwaarden zijn enkel bedoeld voor een eerste beoordeling van de gezondheidkundige relevantie van stoffen in drinkwater met bekende chemische structuur maar onbekende toxiciteit, en voor het prioriteren van stoffen voor nader onderzoek.

6 Conclusie en aanbevelingen

Zeer polaire stoffen zijn heel relevant voor de drinkwatersector omdat deze stoffen gemakkelijk in drinkwater terecht kunnen komen. Polaire stoffen kennen een grote verspreiding in het milieu, omdat zij goed uitspoelen naar grondwater en slecht worden verwijderd in zuiveringsinstallaties van afval- en drinkwater. In deze studie zijn zeer polaire stoffen met recent ontwikkelde meetmethoden in een monitoringscampagne in Nederland en Vlaanderen. Zowel de doelstofanalyse als de non-target screening toonde verschillende polaire stoffen aan in drinkwater en bronnen van drinkwater. Voor de aangetroffen stoffen zijn, indien toxicologische informatie beschikbaar was, indicatieve gezondheidskundige richtwaarden afgeleid.

Met de doelstofanalyse werden al eerder aangetoonde stoffen in het Maas- en Rijnstroomgebied opnieuw aangetroffen, zoals metformine, guanylureum, urotropine, gabapentine, tetrapropylammonium (TPA) en melamine. Daarnaast werden ook de minder bekende verbindingen aangetroffen zoals melem, melam, cyaanuurzuur, ethylsulfaat, cotinine, n-methyldiethanolamine en dichloorazijnzuur. Het voorkomen van melamine gaat gepaard met het voorkomen van de verwante stoffen cyaanuurzuur, melem en melam. De verwijderingsefficiëntie van de zeer polaire stoffen tijdens drinkwaterzuivering varieert tussen de 10 en 97%. Door de relatief hoge concentraties in de grondstof (1-2 µg/L) blijven in het reine water de sporen nog wel aanwezig. Een uitzondering is de stof dichloorazijnzuur, waarvan de concentratie toeneemt bij de toepassing van chlorering tijdens de zuivering.

Voor de stoffen cyaanuurzuur, dichloorazijnzuur, N,N'-difenylguanidine, melamine, melam, urotropine, metformine, guanylureum en gabapentine kon een indicatieve gezondheidskundige richtwaarde worden afgeleid. In één drinkwatermonster lag de gemeten concentratie van dichloorazijnzuur boven de indicatieve gezondheidskundige richtwaarde en is bij een levenslange dagelijkse blootstelling het gezondheidsrisico niet verwaarloosbaar. Voor het grootste deel van de stoffen kon geen betrouwbare gezondheidskundige richtwaarde worden afgeleid en daarom is het noodzakelijk dat er meer inzicht komt in de gezondheidskundige relevantie van polaire stoffen in (drinkwater-) bronnen. Aangezien in deze studie de stoffen melamine, melam, melem en cyaanuurzuur in een aantal oppervlaktewatermonsters samen zijn aangetroffen, en er aanwijzingen zijn dat deze stoffen elkaars effecten kunnen versterken, is het wenselijk dat er meer inzicht komt in de mengseleffecten van deze stoffen, waardoor veilige niveaus voor een gecombineerde blootstelling kan worden vastgesteld.

Met de HILIC non-target screening zijn onbekende zeer polaire stoffen aangetroffen. Van 11 verbindingen kon de identiteit worden opgehelderd met software tools en vervolgens worden bevestigd met een referentiestandaard. De HILIC non-target screening is nog niet geschikt voor de analyse van stoffen die in negatieve ionisatie gemeten worden (bijvoorbeeld kleine organische zuren), omdat die matige retentie op de kolom vertonen. Het wordt dan ook aanbevolen om verder te gaan met de ontwikkeling van analysemethoden voor deze klasse van ionogene stoffen, zodat er naar het hele palet aan zeer polaire stoffen kan worden gescreend. Dit wordt deels opgepakt in het BTO 2018, waar door de inzet van meerdere analysetechnieken een zo compleet mogelijk beeld van de aanwezigheid van zeer polaire en ionogene stoffen in (bronnen van) drinkwater in Nederland en Vlaanderen wordt verkregen.

(BTO projectplan, 2018a). Daarnaast wordt aanbevolen om de onbekende *features* die aangetroffen zijn bij deze screening verder te identificeren en dit proces te automatiseren. Dit wordt gedaan in het BTO project non-target screening dat in 2018 start (BTO projectplan, 2018b).

De zeer polaire stoffen kunnen bodem en zuiveringsbarrières passeren en in drinkwater terechtkomen zoals bleek uit deze studie. Concluderend, bevelen we daarom ook aan om meer onderzoek uit te voeren naar de chemische analyse, de verwijdering van deze stoffen in de zuivering en de gezondheidskundige relevantie van polaire stoffen.

7 Dankwoord

We willen graag de drinkwaterlaboratoria bedanken voor het nemen van de monsters.

8 Referenties

- Arp HPN, Brown T, Berger U, Hale S, (2017) Ranking REACH registered neutral, ionizable and ionic organic chemicals based on their aquatic persistency and mobility. *Environmental Science: Processes and Impacts*, 19(7), pp. 939-955
- Baken KA, Schriks M, Sjerps RMA (2015). Toxicologische risicobeoordeling geprioriteerde stoffen. BTO 2015.056, KWR Watercycle Research Institute, Nieuwegein, Nederland.
- Baken KA. en Sjerps RMA. (2016) BTO 2016.069 The Threshold of Toxicological Concern (TTC): refinement of the concept and application to drinking water. BTO 2016.069, KWR Watercycle Research Institute, Nieuwegein, Nederland.
- Baken KA (2018). Tools for human health risk evaluation of emerging chemicals. BTO 2018.030, KWR Watercycle Research Institute, Nieuwegein, Nederland
- Baken KA, Sjerps RMA, Schriks M, van Wezel AP (*submitted*). Toxicological relevance and Threshold of Toxicological Concern (TTC) for drinking water relevant contaminants of emerging concern.
- Bkmw (2009). Besluit kwaliteitseisen en monitoring water.
- BTO Projectplan (2018a). Zeer polaire stoffen – I. Projectnummer 402045/011/002.
- BTO Projectplan (2018b). Non-target screening fase 1: Automatiseren identificatie van onbekende stoffen en betrouwbaarheid verhogen. Projectnummer 402045/011.
- Benowitz NL, Hukkanen J, Jacob P 3rd (2009). Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. *Handb Exp Pharmacol*. 192:29-60. doi: 10.1007/978-3-540-69248-5_2.
- Borzelleca JF, Bowman ER, McKennis H Jr. (1962). On the respiratory and cardiovascular effects of (-)-cotinine (1962). *J Pharmacol Exp Ther*. 137:313-318.
- DeAngelo AB, George MH, House DE (1999). Hepatocarcinogenicity in the male B6C3F1 mouse following a lifetime exposure to dichloroacetic acid in the drinking water: dose-response determination and modes of action. *J Toxicol Environ Health A*. 58(8):485-507.
- de Backer J en Bautmans B (2015). Carcinogene risico's in volksgezondheidskundige risicoschattingen. Agentschap zorg en gezondheid Vlaanderen. 18.12.2015
- de Poorter LRM, van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE (2015). Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen RIVM Rapport 2015-0057. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven, Nederland.
- Dobson RL, Motlagh S, Quijano M, Cambron RT, Baker TR, Pullen AM, Regg BT, Bigalow-Kern AS, Vennard T, Fix A, Reimschuessel R, Overmann G, Shan Y, Daston GP (2008). Identification and characterization of toxicity of contaminants in pet food leading to an outbreak of renal toxicity in cats and dogs. *Toxicol Sci*. 106(1):251-262.
- ECHA, 2018. Informatie over chemische stoffen. European Chemicals Agency (ECHA). <https://echa.europa.eu/nl/information-on-chemicals>.
- EFSA (2013). Scientific Opinion on the re-evaluation of aspartame (E 951) as a food additive. European Food Safety Authority, EFSA Journal 11(12):3496.
- EFSA (2014). Scientific Opinion on the re-evaluation of hexamethylene tetramine (E 239) as a food additive. European Food Safety Authority, EFSA Journal 12(6):3696.
- EFSA (2016). Public Consultation on the draft update of the guidance of the Scientific Committee on the use of the benchmark dose approach in risk assessment. <http://www.efsa.europa.eu/en/consultations/call/160714>
- GIP databank. <https://www.gipdatabank.nl/>. Geraadpleegd op 16-12-2017.
- Grizzell JA, Echeverria V (2015). New Insights into the Mechanisms of Action of Cotinine and its Distinctive Effects from Nicotine. *Neurochem Res*. 40(10):2032-2046.
- ILT (2017). Ontheffing Melamine inname water Afgedamde Maas. Brief ILT aan Dunea (09-03-2017).

- Leung HW, Ballantyne B (1997). Evaluation of the genotoxic potential of alkylalkanolamines. *Mutat Res.* 393(1-2):7-15.
- Li G, Jiao S, Yin X, Deng Y, Pang X, Wang Y (2010). The risk of melamine-induced nephrolithiasis in young children starts at a lower intake level than recommended by the WHO. *Pediatr Nephrol.* 25:135-141.
- Moermond CTA (2014). Environmental risk limits for pharmaceuticals Derivation of WFD water quality standards for carbamazepine, metoprolol, metformin and amidotrizoic acid. RIVM Letter report 270006002/2014. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven, Nederland.
- Mons MN, Heringa MB, van Genderen J, Puijker LM, Brand W, van Leeuwen CJ, Stoks P, van der Hoek JP, van der Kooij D (2013). Use of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach for deriving target values for drinking water contaminants. *Water Res.* 15;47(4):1666-78.
- NTP (1983). Carcinogenesis bioassay of melamine (CAS No. 108-78-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed study). NTP Technical Report Series No. 245; NTP-81-86; NIH Publication No. 83-2501. U.S. department of health and human services, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, Verenigde Staten.
- NTP (1995). Technical Report on Toxicity Studies of 1,3-Diphenylguanidine Administered in Feed to F344/N Rats and B6C3F1 Mice. Toxicity Rpt Series No. 42 NIH Publication No. 95-3993. U.S. department of health and human services, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, Verenigde Staten.
- Puijker L, Baken K, Schriks M, Cornelissen E, Hofman-Caris R, Bertelkamp C (2016). Robuustheid zuiveringen DPWE bedrijven. Inventarisatie nieuwe stoffen en selectie voor experimenteel onderzoek. KWR 2016.005, KWR Watercycle Research Institute, Nieuwegein, Nederland.
- Reemtsma T, Berger U, Arp HPH, Gallard H, Knepper TP, Neumann M, Quintana JB, de Voigt P (2016). Mind the Gap: Persistent and Mobile Organic Compounds - Water Contaminants That Slip Through. *Environmental Science and Technology* 50: 10308-10315.
- Richardson SD, Plewa MJ, Wagner ED, Schoeny R, DeMarini DM (2007). Occurrence, genotoxicity, and carcinogenicity of regulated and emerging disinfection by-products in drinking water: A review and roadmap for research. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research* 636: 178-242.
- Rijksoverheid (2015). Protocol monitoring en toetsing drinkwaterbronnen KRW. <https://www.helpdeskwater.nl/onderwerpen/wetgeving-beleid/kaderrichtlijn-water/monitoringsprogramma/@42509/protocol-monitoring/>.
- RIVM (2007). Geneesmiddelen in drinkwater en drinkwaterbronnen. Resultaten van het meetprogramma 2005/2006. RIVM rapport 703719016/2007. Bilthoven, Nederland.
- RIVM (2016). Risicobeoordeling en afleiding voorlopige richtwaarde voor melamine in drinkwater. RIVM advies aan ILT (09-08-2016). Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven, Nederland.
- Schick SF, Blount BC, Jacob P Rd, Saliba NA, Bernert JT, El Hellani A, Jatlow P, Pappas RS, Wang L, Foulds J, Ghosh A, Hecht SS, Gomez JC, Martin JR, Mesaros C, Srivastava S, St Helen G, Tarran R, Lorkiewicz PK, Blair IA, Kimmel HL, Doerschuk CM, Benowitz NL, Bhatnagar A (2017). Biomarkers of exposure to new and emerging tobacco delivery products. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 313(3):L425-L452.
- Schymanski EL, Jeon J, Gulde R, Fenner K, Ruff M, Singer HP (2014). Identifying small molecules via high resolution mass spectrometry: Communicating confidence. *Environmental Science and Technology* 48: 2097-2098.
- SFK (2017). Anti-epileptica niet alleen bij epilepsie. *Pharmaceutisch Weekblad*, Jaargang 152 Nr 6. <https://www.sfk.nl/publicaties/PW/2017/anti-epileptica-niet-alleen-bij-epilepsie>
- Sjerps R, Puijker L, Brandt A, ter Laak T. (2015). Signaleren van nieuwe stoffen (2014-2015). BTO 2015.059, KWR Watercycle Research Institute, Nieuwegein, Nederland.
- Sjerps RMA, Brandt A, Speksnijder P, van der Gaag B, ter Laak T. (2013). Signaleren van nieuwe stoffen. BTO 2013.052, KWR Watercycle Research Institute, Nieuwegein, pp. 41 + bijl.

- Sjerps RMA, ter Laak T, van Wezel A. (2014). Prioriteren van stoffen voor de (drink)waterketen. BTO 2014.006, KWR Watercycle Research Institute, Nieuwegein, Nederland.
- Sjerps RMA, Vughs D, van Leerdam JA, ter Laak TL, van Wezel AP (2016). Data-driven prioritization of chemicals for various water types using suspect screening LC-HRMS. Water Research 93: 254-264.
- ter Laak, TL, Baken K. (2014). The occurrence, fate and ecological and human health risks of metformin and guanylurea in the water cycle - A literature review. KWR 2014.001, KWR Watercycle Research Institute, Nieuwegein, Nederland.
- ter Laak TL, Sjerps RMA, Kools S (2015). Classifying persistent mobile organic compounds. KWR 2015.032, KWR Watercycle Research Institute, Nieuwegein, Nederland.
- ter Laak, TL., Sjerps RMA, Kooij P, Vughs D, Bauerlein P en Kolkman A (2018). The hunt for very polar substances. BTO 2018.022, KWR Watercycle Research Institute, Nieuwegein, Nederland.
- van Leerdam JA, Bajema BL, Sjerps RMA, Wols BA, Bauerlein PS, ter Laak TL (2017). Exploring the boundaries of non-target screening with Liquid Chromatography coupled to ESI-MS. BTO 2017.011, KWR Watercycle Research Institute, Nieuwegein, Nederland.
- Vughs D, Kolkman A. (2014). Quaternary ammonium compounds in sources of drinking water. BTO 2014.036, KWR Watercycle Research Institute, Nieuwegein, Nederland.
- Vughs D, Kooij P, Kolkman A. (2015). HILIC screening - analyse van zeer polaire stoffen in water. BTO 2015.076, KWR Watercycle Research Institute, Nieuwegein, Nederland.
- Vughs D, Kolkman A, Emke E, Brunner A. (2017) Tools voor de identificatie van onbekende verbindingen met hoge resolutie massaspectrometrie data. BTO 2017.073 KWR Watercycle Research Institute, Nieuwegein, Nederland.
- WHO (2002). Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation on Protein and Amino Acid Requirements in Human Nutrition. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43411/1/WHO_TRS_935_eng.pdf
- WHO (2008). Expert meeting to review toxicological aspects of melamine and cyanuric acid. Ottawa Canada, 1-4 December 2008. http://www.who.int/foodsafety/fs_management/conclusions_recommendations.pdf
- WHO (2008). Melamine and Cyanuric acid: Toxicity, Preliminary Risk Assessment and Guidance on Levels in Food. 2008.
- WHO (2011). WHO Guidelines for Drinking-water Quality, 4th edition.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics (2016). https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N03AX12&showdescription=yes. Geraadpleegd op 15-12-2017.
- Wurst FM, Dresen S, Allen JP, Wiesbeck G, Graf M, Weinmann W (2006). Ethyl sulphate: a direct ethanol metabolite reflecting recent alcohol consumption. Addiction. 101(2):204-211.

Bijlage I Resultaten quaternaire ammonium verbindingen

Concentraties in µg/L	Tetraethyl-ammonium	Tetrapropyl-ammonium	Tetrabutyl-ammonium	Tetrapentyl-ammonium	Chlor-mequat	Mepi-quat
WPC ZELE - RUW	<0,05	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
WPC BLANKAART - RUW	<0,05	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
WPC BLANKAART - REIN	<0,05	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Keizersveer - RIVIER	<0,05	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Petrusplaat - RUW	<0,05	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Kralingen - REIN	<0,05	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Innamepunt Brakel - RIVIER	<0,05	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Meijendell - INF	<0,05	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
IJsselmeer Andijk - RUW	<0,05	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Andijk - Effluent WPJ	<0,05	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Bergen - REIN	<0,05	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Meijendell - RUW	<0,05	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Leiduin - REIN	<0,05	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Leiduin - RUW	<0,05	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Andijk - Toevoer duin (na passage UV/H2O2)	<0,05	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Andijk - Toevoer UV/H2O2-AKF	<0,05	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Bethunepolder - POLDER	<0,05	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Lekkanaal - RIVIER	<0,05	0,038	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Scheveningen - REIN	<0,05	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Berkheide - RUW	<0,05	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Weesperkarspel - REIN	<0,05	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
PS De Punt (OW en GW) - REIN	<0,05	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
PS De Punt (OW) - RIVIER	<0,05	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
PS Noordbargeres - REIN	<0,05	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
PS Noordbargeres - RUW	<0,05	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Welschap - RUW	<0,05	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Welschap - REIN	<0,05	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Roosteren - RUW	<0,05	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Heel Lateraal kanaal - RIVIER	<0,05	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Heel levering Helden - REIN	<0,05	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Heel - RUW (Watergalgenberg)	<0,05	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Heel - RUW (De Reut + Langven)	<0,05	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Heel De Lange Vlieter - RIVIER	<0,05	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02

Concentraties in µg/L	Tetraethyl- ammonium	Tetrapropyl- ammonium	Tetrabutyl- ammonium	Tetrapentyl- ammonium	Chlor- mequat	Mepi- quat
Pb, Vechterweerd - RUW	<0,05	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Pb, Vechterweerd - REIN	<0,05	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Zs Lekkerkerk - RUW	<0,05	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Zs Lekkerkerk - REIN	<0,05	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Pb, Tull en 't Waal - RUW	<0,05	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Pb, Tull en 't Waal - REIN	<0,05	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Deugddorp - RUW	<0,05	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Pb, Heumersoord - RUW	<0,05	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Pb, Heumersoord - REIN	<0,05	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Lith - RUW	<0,05	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Lith - REIN	<0,05	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Laren - RUW	<0,05	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02

Bijlage II Resultaten HILIC doelstoffen methode

Resultaten waterbedrijven Evides, Waternet en PWN in voorjaar

Locatie	Keizersveer - RIVIER	Kralingen - REIN	Lekkanaal - RIVIER	Leiduin - REIN	Ijsselmeer Andijk - RUW	Bergen - REIN
Positieve ionisatie modus						
acefaat	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50
methamidofos	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20
omethoate	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
maleïnehydrazide	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50
gemcitabine	<0,10	<0,01	<0,10	<0,01	<0,10	<0,01
ammelide	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10
cotinine	0,04	0,02	0,02	<0,01	<0,01	<0,01
iopamidol	<0,20	<0,20	<0,20*	<0,20	<0,20*	<0,20
iopromide	<0,20*	<0,20*	<0,20*	<0,20	<0,20*	<0,20
5-fluorocytosine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
niacin	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03
cyromazin	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
melem	0,08	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
melamine	2,2	1,9	1,9	0,70	1,9	<0,50
cytarabine	<0,20	<0,05	<0,20	<0,05	<0,20	<0,05
cytosine	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
ammeline	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
diatrizoate	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20
iohexol	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50
tetrapropylammonium (TPA)	<0,02	<0,02	0,04	<0,02	<0,02	<0,02
guany lureum	1,0	0,14	1,7	<0,05	1,5	<0,05
melam	0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
tryptofaan	<5,0*	<0,50	<5,0*	<0,50	<5,0*	<0,50
metformine	1,1	0,81	0,92	<0,05*	0,82	<0,05*
fenylalanine	<5,0	1,0	<5,0	<0,20	<5,0	<0,20
chlormequat	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
gabapentine	0,23	<0,05	0,34	<0,05	0,34	<0,05
tyrosine	<5,0	<1,0	<5,0	<1,0	<5,0	<1,0
n-methyldiethanolamine	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
mepiquat	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
amprolium	<0,20	<0,05	<0,20	<0,05	<0,20	<0,05
urotropine	<1,0*	0,28	2,6	<0,10	2,3	0,51
Negatieve ionisatie modus						
ethylsulfaat	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
trifluormethaansulfonzuur	<2,0	<2,0	<2,0	<2,0	<2,0	<2,0

Locatie	Keizersveer - RIVIER	Kralingen - REIN	Lekkanaal - RIVIER	Leiduin - REIN	Ijsselmeer Andijk - RUW	Bergen - REIN
naftaleen-1,5-disulfonzuur	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20
cyaanuurzuur	0,33	0,24	<0,20*	<0,20	<0,20*	<0,20
5-fluorouracil	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
dichloorazijnzuur	<0,10	0,43	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10

Resultaten waterbedrijven Dunea, WBG en WML in voorjaar

Locatie	Innamepunt Brakel - RIVIER	Scheveningen - REIN	PS De Punt (OW en GW) - REIN	PS De Punt (OW) - RIVIER	Heel levering Helden - REIN	Heel Lateraal kanaal - RIVIER
Positieve ionisatiemodus						
acefaat	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50
methamidofos	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20
omethoate	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
maleinehydrazide	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50
gemcitabine	<0,10	<0,01	<0,01	<0,10	<0,01	<0,10
ammelide	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10
cotinine	0,06	<0,01	<0,01	0,06	0,03	0,04
iopamidol	<0,20*	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20
iopromide	<0,20*	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20*
5-fluorocytosine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
niacin	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03
cyromazin	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
melem	0,13	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,15
melamine	2,8	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	1,5
cytarabine	<0,20	<0,05	<0,05	<0,20	<0,05	<0,20
cytosine	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05*	<0,05	<0,05*
ammeline	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
diatrizoate	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20
iohexol	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50
tetrapropylammonium (TPA)	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
guany lureum	0,98	<0,05	<0,05	<0,50	<0,05	1,3
melam	0,02	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,03
tryptofaan	<5,0*	<0,50	<0,50*	<5,0*	<0,50	<5,0*
metformine	1,0	<0,05	<0,05*	<0,50	<0,05	1,2
fenylalanine	<5,0	<0,20	<0,20	<5,0	<0,20	<5,0
chlormequat	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
gabapentine	0,25	<0,05	<0,05	< 0,20	<0,05	0,20
tyrosine	<5,0	<1,0	<1,0	<5,0	<1,0	<5,0
n-methyldiethanolamine	0,06	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
mepiquat	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
amprolium	<0,20	<0,05	<0,05	<0,20	<0,05	<0,20
urotropine	1,4	0,15	<0,10	<1,0	<0,10	1,0

Locatie	Innamepunt Brakel - RIVIER	Scheveningen - REIN	PS De Punt (OW en GW) - REIN	PS De Punt (OW) - RIVIER	Heel levering Helden - REIN	Heel Lateraal kanaal - RIVIER
Negatieve ionisatiemodus						
ethylsulfaat	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
trifluormethaansulfonzuur	<2,0	<2,0	<2,0	<2,0	<2,0	<2,0
naftaleen-1,5-disulfonzuur	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20
cyaanuurzuur	0,48	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	0,30
5-fluorouracil	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
dichloorazijnzuur	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10

Resultaten waterbedrijven De Watergroep, Oasen en Brabant Water in voorjaar

Locatie	WPC BLANKAART - RUW	WPC BLANKAART - REIN	Zs Lekkerkerk - REIN	Zs Lekkerkerk - RUW	Lith - RUW	Lith - REIN
Positieve ionisatiemodus						
acefaat	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50
methamidofos	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20
omethoate	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
maleïnehydrazide	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50
gemcitabine	<0,10	<0,01	<0,01	<0,10	<0,10	<0,01
ammelide	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10
cotinine	0,02	<0,01	<0,01	<0,01	0,04	0,03
iopamidol	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20
iopromide	<0,20*	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20
5-fluorocytosine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
niacin	<0,03*	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03
cyromazin	<0,01*	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
melem	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
melamine	3,5	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50
cytarabine	<0,20	<0,05	<0,05	<0,20	<0,20	<0,05
cytosine	0,10	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
ammeline	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
diatrizoate	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20
iohexol	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50
tetrapropylammonium (TPA)	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
guany lureum	<0,50	<0,05	<0,05	<0,50	<0,50	<0,05
melam	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
tryptofaan	<5,0*	<0,50*	<0,50	<5,0	<5,0	<0,50
metformine	0,87	0,12	<0,05	<0,50	<0,50	<0,05
fenylalanine	<5,0	0,95	<0,20	<5,0	<5,0	<0,20
chlormequat	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
gabapentine	< 0,20*	<0,05	<0,05	< 0,20	< 0,20	<0,05

Locatie	WPC BLANKAART - RUW	WPC BLANKAART - REIN	Zs Lekkerkerk - REIN	Zs Lekkerkerk - RUW	Lith - RUW	Lith - REIN
tyrosine	<5,0	<1,0	<1,0	<5,0	<5,0	<1,0
n-methyldiethanolamine	0,06	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
mepiquat	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
amprolium	<0,20	<0,05	<0,05	<0,20	<0,20	<0,05
urotropine	<1,0*	<0,10	<0,10	<1,0	<1,0	<0,10
Negatieve ionisatiemodus						
ethylsulfaat	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
trifluormethaansulfonzuur	<2,0	<2,0	<2,0	<2,0	<2,0	<2,0
naftaleen-1,5-disulfonzuur	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20
cyaanuurzuur	<0,20*	<0,20*	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20
5-fluorouracil	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
dichloorazijnzuur	<0,10	1,9	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10

Resultaten waterbedrijven Dunea, WBG en WML in voorjaar

Locatie	WPC ZELE - RUW	WPC ZELE - REIN	Pb, Heu- mersoord - RUW	Pb, Heu- mersoord - REIN	PS Noord- bargeres - RUW	PS Noord- bargeres - REIN
Positieve ionisatiemodus						
acefaat	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50
methamidofos	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20
omethoate	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
maleïnehydrazide	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50
gemcitabine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
ammelide	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10
cotinine	0,07	0,01	<0,01	0,01	0,01	0,02
iopamidol	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20
iopromide	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20
5-fluorocytosine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
niacin	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03
cyromazin	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
melem	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
melamine	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50
cytarabine	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
cytosine	<0,05*	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05*	<0,05
ammeline	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
diatrizoate	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20
iohexol	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50
tetrapropylammonium (TPA)	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
guany lureum	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
melam	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
tryptofaan	<0,50*	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50

Locatie	WPC ZELE - RUW	WPC ZELE - REIN	Pb, Heu- mersoord - RUW	Pb, Heu- mersoord - REIN	PS Noord- bargeres - RUW	PS Noord- bargeres - REIN
metformine	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
fenylalanine	0,95	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20
chlormequat	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
gabapentine	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
tyrosine	<1,0	<1,0	<1,0	<1,0	<1,0	<1,0
n-methyldiethanolamine	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
mepiquat	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
amprolium	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
urotropine	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10
Negatieve ionisatiemodus						
ethylsulfaat	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
trifluormethaansulfonzuur	<2,0	<2,0	<2,0	<2,0	<2,0	<2,0
naftaleen-1,5-disulfonzuur	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20
cyaanuurzuur	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20
5-fluorouracil	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
dichloorazijnzuur	<0,10	4,2	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10

Resultaten DPWE locaties van waterbedrijven Dunea, PWN, Waternet en Evides in najaar

Locatie	Innamepunt Brakel - RIVIER	IJsselmeer Andijk - RUW	Lekkanaal - RIVIER	Bethunepolder - POLDER	Keizersveer - RIVIER
Positieve ionisatiemodus					
acefaat	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50
methamidofos	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20
omethoate	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
maleïnehydrazide	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50
gemcitabine	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10
ammelide	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10
cotinine	0,02	<0,01	0,02	<0,01	0,01
iopamidol	<0,20	<0,20	<0,20*	<0,20	<0,20
iopromide	<0,20*	<0,20	<0,20*	<0,20	<0,20*
5-fluorocytosine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
niacin	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03
cyromazin	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
melem	0,17	<0,05	<0,05	<0,05	0,30
melamine	3,0	1,2	2,3	<0,50	4,9
cytarabine	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20
cytosine	<0,05*	0,06	<0,05	<0,05*	<0,05
ammeline	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
diatrizoate	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20
iohexol	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50	<0,50
tetrapropylammonium (TPA)	<0,02	<0,02	0,44	<0,02	<0,02

Locatie	Innamepunt Brakel - RIVIER	IJsselmeer Andijk - RUW	Lekkanaal - RIVIER	Bethunepolder - POLDER	Keizersveer - RIVIER
guanylureum	<0,50*	<0,50	0,53	<0,50	1,4
melam	0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,03
tryptofaan	<5,0*	<5,0*	<5,0*	<5,0*	<5,0*
metformine	<0,50*	<0,50*	0,59	<0,50	0,74
fenylalanine	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0
chlormequat	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
gabapentine	0,20	< 0,20*	0,27	< 0,20	0,39
tyrosine	<5,0	6,3	<5,0	<5,0	<5,0
n-methyldiethanolamine	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
mepiquat	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
amprolium	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20
urotropine	<1,0*	1,5	1,9	<1,0	2,2
Negatieve ionisatiemodus					
ethylsulfaat	0,53	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
trifluormethaansulfonzuur	<2,0	<2,0	<2,0	<2,0	<2,0
naftaleen-1,5-disulfonzuur	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20	<0,20
cyaanuurzuur	0,56	<0,20	0,51	2,2	0,76
5-fluorouracil	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
dichloorazijnzuur	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10

Bijlage III HILIC non-target screening - De Watergroep

Stofnaam	Cas-nr.	Meest waarschijnlijke brutoformule	Molecuulgewicht	Gemeten [M+H] ⁺	RT (min)	Concentratie in µg/l equivalent sotalol-d7			
						LMC-28695	LMC-28696	LMC-28697	LMC-28698
						WPC BLANKAART - RUW	WPC BLANKAART - REIN	WPC ZELE - RUW	WPC ZELE - REIN
						27/03/2017	27/03/2017	27/03/2017	27/03/2017
						ow	drinkwater	grondwater	drinkwater
onbekende verbinding			343,2353	344,2426	2,62	0,27	0,32	0,54	
onbekende verbinding			527,4031	528,4103	2,73	0,37	0,53	0,44	
onbekende NO-verbinding		C12 H21 N O4	243,1468	244,1541	2,77	0,16	0,39	0,31	
onbekende verbinding			763,5444	764,5516	3,47	0,35	0,41	0,21	0,35
onbekende stikstofverbinding		C11 H11 N	157,0891	158,0963	3,53	0,32	0,57	0,32	0,36
onbekende verbinding			771,6072	772,6145	3,64	0,25	0,38		
onbekende NO-verbinding		C8 H13 N O2	155,0945	156,1017	4,12	0,01	0,03	0,46	
onbekende NO-verbinding		C29 H57 N O3	467,4333	468,4406	4,38	0,00	0,15		
onbekende zuurstofverbinding		C11 H12 O	160,0886	161,0959	4,73	0,16	0,02	0,40	
onbekende NO-verbinding		C12 H17 N O3	223,1206	224,1279	4,73	0,27	0,04	0,62	
onbekende NO-verbinding		C12 H19 N O4	241,1311	242,1384	4,73	0,92	0,13	1,9	
onbekende verbinding			859,6601	860,6673	5,21		0,89		
onbekende verbinding			831,6290	832,6363	5,43		0,49		0,01
onbekende NO-verbinding		C18 H30 N2 O	290,2355	291,2428	5,72	0,70		0,01	0,19
onbekende stikstofverbinding		C5 H5 N5	135,0544	136,0617	5,81	0,58	0,01	0,02	0,01
onbekende NO-verbinding		C19 H39 N3 O	325,3088	326,3161	5,86				0,30

Stofnaam	Cas-nr.	Meest waarschijnlijke brutoformule	Molecuulgewicht	Gemeten [M+H] ⁺	RT (min)	Concentratie in µg/l equivalent sotalol-d7			
						LMC-28695	LMC-28696	LMC-28697	LMC-28698
						WPC BLANKAART - RUW	WPC BLANKAART - REIN	WPC ZELE - RUW	WPC ZELE - REIN
						27/03/2017	27/03/2017	27/03/2017	27/03/2017
						ow	drinkwater	grondwater	drinkwater
Guanine*	73-40-5	C5 H5 N5 O	151,0492	152,0565	6,08	0,47		0,01	
onbekende NO-verbinding		C29 H57 N O3	467,4336	468,4409	6,31	0,71		0,19	0,48
onbekende verbinding			343,2201	344,2274	6,41		0,37		
Melamine*	108-78-1	C3 H6 N6	126,0653	127,0725	6,58	1,5			
N,N'-Difenylguanidine*	102-06-7	C13 H13 N3	211,1107	212,1180	6,64	0,38			0,08
onbekende NO-verbinding		C20 H41 N3 O	339,3242	340,3315	6,71			0,00	0,09
onbekende NO-verbinding		C13 H29 N O	215,2248	216,2321	6,72	0,13	0,31	0,23	
onbekende zwavelverbinding		C4 H7 N O S2	148,9968	150,0041	6,81	0,22	0,07	0,06	0,12
onbekende stikstofverbinding		C16 H32 N2	252,2565	253,2638	6,90		0,82		
onbekende stikstofverbinding		C8 H19 N	129,1517	130,1589	6,95		0,61		
onbekende NO-verbinding		C20 H38 N2 O2	338,2928	339,3001	7,03				0,26
onbekende NO-verbinding		C16 H37 N O9	387,2465	388,2537	7,10		0,47		
onbekende stikstofverbinding		C11 H25 N	171,1986	172,2058	7,23	0,30	0,39	0,46	
onbekende NO-verbinding		C13 H29 N O	215,2248	216,2321	7,29	0,08	0,16	0,14	
onbekende fosforverbinding		C9 H18 N O6 P	267,0870	268,0942	7,34	0,15	0,22	0,30	
onbekende NO-verbinding		C18 H31 N O	277,2402	278,2474	7,38	0,15			
onbekende NO-verbinding		C11 H25 N O	187,1935	188,2008	7,48	0,58	0,95	1,1	
onbekende NO-verbinding		C18 H36 N2 O4	344,2670	345,2743	7,63	0,21	0,37	0,40	
onbekende verbinding			829,5860	830,5932	7,81	0,15			
onbekende verbinding			803,5698	804,5771	7,85	0,11			
onbekende verbinding			769,6218	770,6291	7,85	0,10			
onbekende stikstofverbinding		C9 H13 N	135,1046	136,1119	7,85	0,15	0,15	0,14	0,15

Stofnaam	Cas-nr.	Meest waarschijnlijke brutoformule	Molecuulgewicht	Gemeten [M+H] ⁺	RT (min)	Concentratie in µg/l equivalent sotalol-d7			
						LMC-28695	LMC-28696	LMC-28697	LMC-28698
						WPC BLANKAART - RUW	WPC BLANKAART - REIN	WPC ZELE - RUW	WPC ZELE - REIN
						27/03/2017	27/03/2017	27/03/2017	27/03/2017
						ow	drinkwater	grondwater	drinkwater
onbekende verbinding			743,6064	744,6137	7,89	0,38			
onbekende verbinding			777,5544	778,5617	7,90	0,15			
onbekende NO-verbinding		C11 H17 N O	179,1309	180,1381	8,17	0,26	0,03		
onbekende stikstofverbinding		C8 H17 N	127,1361	128,1433	8,26				0,13
onbekende NO-verbinding		C20 H41 N3 O3	371,3141	372,3214	8,29	0,13	0,06		
onbekende NO-verbinding		C19 H40 N2 O2	328,3084	329,3157	8,35			0,04	
2,2,6,6-Tetramethyl-4-piperidinol*	2403-88-5	C9 H19 N O	157,1465	158,1538	8,36		0,14		
onbekende NO-verbinding		C17 H36 N2 O2	300,2770	301,2842	8,44			0,12	
Metformin*	657-24-9	C4 H11 N5	129,1014	130,1086	8,63	0,28	0,04		
onbekende NO-verbinding		C15 H30 N2 O4	302,2202	303,2274	8,75	0,04	0,04	0,05	
onbekende verbinding			198,0025	199,0098	8,86	0,15	0,09		
onbekende polymeer			>1000	225,9441	9,22	0,95	2,01	0,43	0,68
onbekende NO-verbinding		C7 H17 N O3	163,1208	164,1281	9,54	0,17	0,19		
Triethanolamine*	102-71-6	C6 H15 N O3	149,1051	150,1124	9,55		0,57		
onbekende NO-verbinding		C7 H14 N2 O	142,1105	143,1178	9,85	0,13	0,14	0,16	
Choline*	62-49-7	C5 H14 N O	104,1070	104,1070	9,98	0,47			
onbekende NO-verbinding		C20 H43 N3 O	341,3402	342,3475	10,11				0,30
(brokstuk van) onbekende verbinding			892,4649	128,0192	10,20	0,24			
DL-Stachydrine	471-87-4	C7 H13 N O2	143,0946	144,1019	10,80			0,17	

*Stof bevestigd; blauwe vakjes: spreiding tussen de duplo monsters is meer dan 50%

Bijlage IV HILIC non-target screening - WMD

Stofnaam	Cas-nr.	Meest waarschijnlijke brutoformule	Molecuul- gewicht	Gemeten [M+H] ⁺	RT (min)	Concentratie in µg/l equivalent sotalol-d7	
						LMC-29376	LMC-29375
						1715413 - PS Noordbargeres: Ruwwater 1	1714789 - PS Noordbargeres: Reinwater
						27/03/2017	27/03/2017
						grondwater	drinkwater
onbekende stikstofverbinding		C11 H11 N	157,0891	158,0964	3,54	0,34	0,38
onbekende NO-verbinding		C12 H22 N2 O2	226,1682	227,1755	4,57	13,8	
onbekende NO-verbinding		C12 H19 N O4	241,1315	242,1387	4,76	0,14	0,87
onbekende NO-verbinding		C18 H33 N3 O3	339,2517	340,2590	6,60	1,0	
onbekende NO-verbinding		C20 H38 N2 O2	338,2929	339,3002	7,08	0,21	
onbekende stikstofverbinding		C11 H25 N	171,1987	172,2060	7,31	0,03	0,25
onbekende NO-verbinding		C11 H25 N O	187,1936	188,2008	7,54	0,11	0,69
onbekende stikstofverbinding		C9 H13 N	135,1048	136,1121	7,91	0,15	0,15
onbekende stikstofverbinding		C8 H17 N	127,1361	128,1434	8,32	0,28	
onbekende NO-verbinding		C20 H41 N3 O3	371,3144	372,3216	8,34		0,11
onbekende NO-verbinding		C15 H30 N2 O4	302,2203	303,2275	8,81		0,05
onbekende polymeer			>1000	226,9514	9,29	0,53	0,45
onbekende zwavelverbinding		C5 H12 O2 S	136,0559	137,0632	9,61	0,13	0,03
onbekende NO-verbinding		C23 H47 N3 O2	397,3667	398,3740	9,95	0,29	
(brokstuk van) onbekende verbinding			127,0120	128,0192	10,25	0,25	0,12
onbekende stikstofverbinding		C18 H41 N3	299,3299	300,3372	11,82	1,5	

*Stof bevestigd; blauwe vakjes: spreiding tussen de duplo monsters is meer dan 50%

Bijlage V HILIC non-target screening – WB Groningen

Stofnaam	Cas-nr.	Meest waarschijnlijke brutoformule	Molecuul-gewicht	Gemeten [M+H] ⁺	RT (min)	Concentratie in µg/l equivalent sotalol-d7	
						LMC-29374	LMC-29373
						1714672 PS De Punt (ow): Drentsche Aa	1714643 PS De Punt (ow+gw): Reinwater
						27/03/2017	27/03/2017
						ow	drinkwater
onbekende stikstofverbinding		C11 H11 N	157,0891	158,0963	3,50	0,32	0,29
onbekende NO-verbinding		C12 H22 N2 O2	226,1681	227,1754	5,26	0,43	
onbekende NO-verbinding		C19 H39 N3 O	325,3092	326,3164	5,89	0,41	0,27
onbekende zwavelverbinding		C4 H7 N O S2	148,9969	150,0042	6,82	0,18	0,27
onbekende stikstofverbinding		C20 H43 N	297,3394	298,3466	6,95	0,13	0,07
onbekende NO-verbinding		C20 H38 N2 O2	338,2931	339,3004	7,05	0,29	0,33
onbekende halogeenverbinidng			687,4851	688,4924	7,32	0,11	
onbekende NO-verbinding		C11 H25 N O	187,1936	188,2009	7,50		0,18
onbekende stikstofverbinding		C9 H13 N	135,1048	136,1121	7,87	0,15	0,16
onbekende stikstofverbinding		C9 H10 N2	146,0843	147,0916	7,91	0,04	
onbekende stikstofverbinding		C8 H17 N	127,1361	128,1434	8,28	0,15	0,25
onbekende polymeer			>1000	226,9514	9,25	0,40	0,54
onbekende NO-verbinding		C8 H19 N O4	193,1315	194,1388	9,43		3,1
Choline*	62-49-7	C5 H14 N O	104,1071	104,1071	9,99	0,17	0,13
onbekende stikstofverbinding		C18 H39 N3	297,3143	298,3215	10,05	0,58	0,66
onbekende NO-verbinding		C20 H43 N3 O	341,3403	342,3476	10,11	0,29	0,42
(brokstuk van) onbekende chloorverbinding			> 200	200,9731	10,20	0,27	0,79
onbekende stikstofverbinding		C18 H41 N3	299,3298	300,3371	11,61	0,97	2,9

*Stof bevestigd; blauwe vakjes: spreiding tussen de duplo monsters is meer dan 50%

Bijlage VI HILIC non target screening - Oasen

Stofnaam	Cas-nr.	Meest waarschijnlijk brutoformule	Molecuul-gewicht	Gemeten [M+H] ⁺	RT (min)	Concentratie in µg/l equivalent totalol-d7	
						LMC-29394	LMC-29393
						Zs, Lekkerkerk-Ruw (oeverfiltraat)	Zs. Lekkerkerk-Rein
						30/03/2017	30/03/2017
						ow	drinkwater
fenazone*	60-80-0	C11 H12 N2 O	188,0949	189,1021	2,75	0,68	0.02
onbekende stikstofverbinding		C38 H81 N O11	727,5817	728,5889	3,05	0,53	0.33
onbekende chloorverbinding			413,9860	414,9933	3,71	0,41	
onbekende stikstofverbinding		C38 H79 N	549,6218	550,6291	3,73	0,15	0.02
onbekende N-verbinding		C36 H75 N	521,5898	522,5970	3,76	0,21	0.03
onbekende verbinding			987,1174	988,1247	3,79	0,10	0.01
onbekende NO-verbinding		C29 H57 N O3	467,4340	468,4413	4,38	0,16	0.07
N,N'-Difenylguanidine*	102-06-7	C13 H13 N3	211,1108	212,1181	6,61		0.12
onbekende zwavelverbinding		C4 H7 N O S2	148,9967	150,0040	6,81	0,09	0.16
onbekende NO-verbinding		C11 H25 N O	187,1935	188,2008	7,49	0,40	0.07
onbekende stikstofverbinding		C9 H13 N	135,1048	136,1121	7,86	0,18	0.20
onbekende NO-verbinding		C23 H45 N3 O	379,3560	380,3633	7,99	0,10	0.13
onbekende polymeer			>1000	226,9514	9,24	1,2	1.2
onbekende NO-verbinding		C23 H47 N3 O2	397,3666	398,3739	9,91	0,52	0.71
onbekende NO-verbinding		C20 H43 N3 O	341,3404	342,3476	10,11		0.60
(brokstuk van) onbekende chloorverbinding			> 200	200,9729	10,20	0,28	0.68
(brokstuk van) onbekende verbinding			892,4649	128,0192	10,21	0,95	1.5
onbekende NO-verbinding		C8 H17 N O2	159,1260	160,1332	10,37	0,18	0.12
onbekende stikstofverbinding		C18 H41 N3	299,3298	300,3371	11,68	0,84	0.98

*Stof bevestigd; blauwe vakjes: spreiding tussen de duplo monsters is meer dan 50%

Bijlage VII HILIC non-target screening – Vitens

Stofnaam	Cas-nr.	Meest waarschijnlijke brutoformule	Molecuul-gewicht	Gemeten [M+H] ⁺	RT (min)	Concentratie in µg/l equivalent totalol-d7	
						LMC-29392	LMC-29391
						Pb, Heumersoord -Ruw	Pb. Heumersoord -Rein
						30/03/2017	30/03/2017
						grondwater	drinkwater
onbekende NO-verbinding		C12 H19 N O4	241,1314	242,1387	4,75	0,04	0.57
onbekende stikstofverbinding		C22 H47 N	325,3703	326,3776	6,28	1,2	
onbekende NO-verbinding		C20 H38 N2 O2	338,2929	339,3001	7,05		0.26
onbekende stikstofverbinding		C11 H25 N	171,1987	172,2059	7,28	0,01	0.13
onbekende NO-verbinding		C11 H25 N O	187,1936	188,2009	7,49	0,04	0.56
onbekende stikstofverbinding		C12 H27 N	185,2143	186,2215	7,53	0,26	
onbekende stikstofverbinding		C9 H13 N	135,1047	136,1120	7,87	0,15	0.20
onbekende NO-verbinding		C23 H45 N3 O	379,3559	380,3631	7,99	0,09	0.11
onbekende stikstofverbinding		C8 H17 N	127,1360	128,1433	8,28	0,48	
onbekende polymeer			>1000	226,9514	9,26	0,56	0.57
Nicotine isomeer*	54-11-5	C10 H14 N2	162,1158	163,1230	9,86		0.15
onbekende NO-verbinding		C23 H47 N3 O2	397,3666	398,3738	9,92	0,52	0.74
Nicotine isomeer*	54-11-5	C10 H14 N2	162,1158	163,1230	10,03	0,09	0.27
onbekende stikstofverbinding		C18 H39 N3	297,3141	298,3214	10,06	0,79	0.84
(brokstuk van) onbekende chloorverbinding			> 200	200,9731	10,20	0,45	0.87
(brokstuk van) onbekende verbinding			892,4649	128,0193	10,21	0,92	1.3
onbekende stikstofverbinding		C18 H41 N3	299,3297	300,3369	11,58	0,91	2.3

*Stof bevestigd; blauwe vakjes: spreiding tussen de duplo monsters is meer dan 50%

Bijlage VIII HILIC non-target screening - Waternet

Stofnaam	Cas-nr.	Meest waarschijnlijke brutoformule	Molecuul-gewicht	Gemeten [M+H] ⁺	RT (min)	Concentratie in µg/l equivalent sotalol-d7			
						LMC-29365	LMC-39605	LMC-29364	LMC-39606
						1001104-PNG -OW-02	1032473-PNG -OW-02	1000993-PLD -RW-001	1032474-WBP -TK-001
						27/03/2017	11/09/2017	27/03/2017	12/09/2017
						ow voorjaar	ow najaar	dw	ow
onbekende NO-verbinding		C36 H63 N5 O6	661,4771	662,4844	2,57	0,19		0,38	0,24
onbekende verbinding			527,4039	528,4112	2,72	0,41		0,08	
onbekende NO-verbinding		C12 H21 N O4	243,1470	244,1543	2,79	0,28		0,07	
onbekende stikstofverbinding		C11 H11 N	157,0892	158,0964	3,53	0,40	0,52	0,47	0,40
onbekende stikstofverbinding		C38 H79 N	549,6217	550,6290	3,74	0,49	0,03	0,01	
onbekende stikstofverbinding		C36 H75 N	521,5901	522,5974	3,77	0,73	0,04	0,02	0,01
onbekende stikstofverbinding		C34 H71 N	493,5590	494,5663	3,80	0,36	0,01	0,01	
onbekende stikstofverbinding		C32 H67 N	465,5274	466,5346	3,84	0,10			
onbekende stikstofverbinding		C33 H39 N3	477,3141	478,3214	4,17		0,70		
onbekende chloorverbinding			511,2750	512,2822	4,17		0,08		
onbekende NO-verbinding		C12 H17 N O3	223,1209	224,1282	4,74	0,56		0,08	
4-Acetamidoantipyrine*	83-15-8	C13 H15 N3 O2	245,1163	246,1236	5,15	0,58	0,49		0,01
onbekende NO-verbinding		C16 H29 N O2	267,2198	268,2270	5,61	0,09			
onbekende NO-verbinding		C18 H30 N2 O	290,2357	291,2430	5,81	0,66	1,0	0,06	0,78
Guanine*	73-40-5	C5 H5 N5 O	151,0494	152,0567	6,08	0,01	0,03		0,29
onbekende stikstofverbinding		C22 H47 N	325,3707	326,3780	6,18	0,30			0,16
mogelijk Victoria Pure Blue BO		C33 H39 N3	477,3141	478,3213	6,25		1,4		0,01

Stofnaam	Cas-nr.	Meest waarschijnlijke brutoformule	Molecuul-gewicht	Gemeten [M+H] ⁺	RT (min)	Concentratie in µg/l equivalent sotalol-d7			
						LMC-29365	LMC-39605	LMC-29364	LMC-39606
						1001104-PNG -OW-02	1032473-PNG -OW-02	1000993-PLD -RW-001	1032474-WBP -TK-001
						27/03/2017	11/09/2017	27/03/2017	12/09/2017
						ow voorjaar	ow najaar	dw	ow
1,3-di-o-Tolylguanidine	97-39-2	C15 H17 N3	239,1420	240,1493	6,56		0,74		
Melamine*	108-78-1	C3 H6 N6	126,0654	127,0727	6,62		1,1		
N,N'-Difenylguanidine*	102-06-7	C13 H13 N3	211,1110	212,1183	6,67	0,15	0,21		
onbekende zwavelverbinding		C4 H7 N O S2	148,9969	150,0042	6,83	0,04		0,22	
onbekende stikstofverbinding		C11 H25 N	171,1988	172,2061	7,27	0,42		0,11	
onbekende verbinding			373,3187	374,3260	7,28				0,09
onbekende verbinding			397,1886	398,1959	7,30	0,14	0,05		
onbekende stikstofverbinding		C12 H27 N	185,2144	186,2217	7,30	0,17	1,6	0,09	
onbekende stikstofverbinding		C11 H19 N O4	229,1315	230,1388	7,39	0,47		0,08	
Metoprolol*	51384-51-1	C15 H25 N O3	267,1833	268,1906	7,40	0,18	0,13		
onbekende NO-verbinding		C11 H25 N O	187,1937	188,2010	7,50	0,99		0,35	
onbekende NO-verbinding		C11 H16 N2 O	192,1264	193,1337	7,64	0,31	0,30		
onbekende NO-verbinding		C18 H36 N2 O4	344,2674	345,2747	7,65	0,43		0,02	
onbekende NO-verbinding		C20 H23 N O3	325,1676	326,1748	7,77	0,17	0,19		
onbekende NO-verbinding		C10 H12 N2 O	176,0949	177,1021	7,84	0,09	0,12		
onbekend stikstofverbinding		C9 H10 N2	146,0844	147,0916	7,87		0,77		
onbekende verbinding			317,2200	318,2272	7,95				0,09
onbekende stikstofverbinding		C8 H15 N3	153,1266	154,1339	8,08	0,03	0,67	0,10	
onbekende stikstofverbinding		C10 H15 N3	177,1266	178,1338	8,08	0,13	0,02		
onbekende NO-verbinding		C24 H50 N2 O	382,3921	383,3994	8,11	0,07			
onbekende NO-verbinding		C20 H41 N3 O3	371,3144	372,3217	8,30	0,07		0,16	
onbekende verbinding			333,2147	334,2220	8,47		0,01		0,07
onbekende NO-verbinding		C10 H13 N O2	179,0947	180,1019	8,58	0,19	0,06		0,01
Metformin*	657-24-9	C4 H11 N5	129,1014	130,1087	8,64	0,36	0,21		

Stofnaam	Cas-nr.	Meest waarschijnlijke brutoformule	Molecuul-gewicht	Gemeten [M+H] ⁺	RT (min)	Concentratie in µg/l equivalent sotalol-d7			
						LMC-29365	LMC-39605	LMC-29364	LMC-39606
						1001104-PNG -OW-02	1032473-PNG -OW-02	1000993-PLD -RW-001	1032474-WBP -TK-001
						27/03/2017	11/09/2017	27/03/2017	12/09/2017
						ow voorjaar	ow najaar	dw	ow
onbekende NO-verbinding		C8 H17 N O3	175,1208	176,1281	8,72	0,32	0,30		
onbekende polymeer			>1000	226,9514	9,24	0,97	1,0	1,43	0,48
onbekende NO-verbinding		C29 H54 N2 O4	494,4079	248,21121 als (M+2H)2+	9,74		0,18	0,02	0,15
onbekende NO-verbinding		C10 H17 N3 O2	211,1322	212,1395	9,88	0,13	0,06		
onbekende NO-verbinding		C23 H47 N3 O2	397,3664	398,3737	9,92		0,36		0,22
(brokstuk van) onbekende chloorverbinding			> 200	200,9732	10,20	0,39	2,6		0,26
onbekende verbinding			509,4268	255,72079 (als M+2H)2+	10,25		0,17	0,01	0,14
Hexamethylenetetramine=urotropine*	100-97-0	C6 H12 N4	140,1062	141,1135	11,33	0,23	0,22		
onbekende stikstofverbinding		C18 H41 N3	299,3298	300,3370	11,57		1,5		1,7
onbekende verbinding			335,2224	334,2142	12,12	0,08		0,01	

*Stof bevestigd; blauwe vakjes: spreiding tussen de duplo monsters is meer dan 50%

Bijlage IX HILIC non-target screening – PWN

Stofnaam	Cas-nr.	Meest waarschijnlijke brutoformule	Molecuul-gewicht	Gemeten [M+H] ⁺	RT (min)	Concentratie in µg/l equivalent sotalol-d7		
						LMC-29362	LMC-39604	LMC-29363
						1000688 - IJM PWN	1032470 - IJM PWN	1000817 - PBG - PO - RW
						27/03/2017	11/09/2017	27/03/2017
						ow voorjaar	ow najaar	drinkwater
onbekende verbinding			555,4349	556,4422	2,63		0.17	
onbekende NO-verbinding		C9 H17 N O2	171,1259	172,1332	2,66	0,13		
onbekende NO-verbinding		C16 H30 N2 O3	298,2253	299,2325	2,67	0,23		
onbekende verbinding			340,2359	341,2431	2,77	0,14		
onbekende verbinding			527,4035	528,4108	2,77	0,40		0.03
onbekende verbinding			157,0892	158,0964	3,63	0,47	0.41	0.28
onbekende verbinding			771,6075	772,6147	3,69	0,31	0.23	0.34
onbekende NO-verbinding		C17 H37 N O	271,2875	272,2948	4,07	0,12		0.02
mogelijk victoria blue BO	2185-86-6	C33 H39 N3	477,3143	478,3215	4,20		6.7	
onbekende chloorverbinding			511,2751	512,2823	4,20		0.87	
onbekende verbinding			449,2829	450,2902	4,23		0.08	
onbekende verbinding			463,2987	464,3059	4,24		0.06	
1,3-di-o-Tolylguanidine	97-39-2	C15 H17 N3	239,1422	240,1494	4,35		1.6	
onbekende verbinding			467,4337	468,4410	4,43	0,15	0.10	0.01
onbekende NO-verbinding		C12 H17 N O3	223,1208	224,1281	4,78	0,20		0.02
onbekende NO-verbinding		C18 H30 N2 O	290,2356	291,2429	4,79		0.32	
onbekende NO-verbinding		C13 H15 N3 O2	245,1162	246,1234	5,19	0,40	0.09	
onbekende NO-verbinding		C18 H30 N2 O	290,2354	291,2426	5,69	0,51		0.50

Stofnaam	Cas-nr.	Meest waarschijnlijke brutoformule	Molecuul-gewicht	Gemeten [M+H] ⁺	RT (min)	Concentratie in µg/l equivalent sotalol-d7		
						LMC-29362	LMC-39604	LMC-29363
						1000688 - IJM PWN	1032470 - IJM PWN	1000817 - PBG - PO - RW
						27/03/2017	11/09/2017	27/03/2017
						ow voorjaar	ow najaar	drinkwater
onbekende verbinding			467,4342	468,4414	6,35	0,04		0.74
onbekende NO-verbinding		C27 H53 N O3	439,4027	440,4100	6,50			0.32
onbekende verbinding			386,2412	387,2484	6,59	0,17		0.01
N,N'-Difenylguanidine*	102-06-7	C13 H13 N3	211,1109	212,1182	6,68	0,21		
onbekende NO-verbinding		C25 H49 N O3	411,3708	412,3781	6,87		0.13	
onbekende zwavelverbinding		C4 H7 N O S2	148,9969	150,0041	6,87	0,22		0.25
onbekende stikstofverbinding		C8 H19 N	129,1517	130,1590	6,93		0.69	
onbekende NO-verbinding		C23 H45 N O3	383,3394	384,3467	6,97		0.17	
onbekende NO-verbinding		C25 H51 N O4	429,3815	430,3887	7,02		1.28	
onbekende NO-verbinding		C23H47O4N	401,3603	402,3676	7,13	0,01	0.30	0.01
onbekende NO-verbinding		C21 H43 N O4	373,3189	374,3261	7,25		0.09	
onbekende stikstofverbinding		C11 H25 N	171,1987	172,2060	7,31	0,32		0.02
onbekende NO-verbinding		C11 H25 N O	187,1936	188,2008	7,54	0,82		0.06
onbekende NO-verbinding		C18 H36 N2 O4	344,2672	345,2744	7,69	0,42		
onbekende verbinding			325,1675	326,1748	7,78	0,10	0.21	
onbekende stikstofverbinding		C9 H10 N2	146,0844	147,0917	7,91	0,03	0.15	
onbekende verbinding		C9 H13 N	135,1047	136,1120	7,91	0,17		0.17
onbekende verbinding			317,2197	318,2270	7,99		0.09	
onbekende stikstofverbinding		C8 H17 N	127,1361	128,1434	8,31			0.30
Triisopropanolamine*	122-20-3	C9 H21 N O3	191,1522	192,1594	8,45	0,04		0.07
onbekende NO-verbinding		C10 H13 N O2	179,0946	180,1019	8,61	0,12	0.05	0.02
Metformin*	657-24-9	C4 H11 N5	129,1014	130,1087	8,68	0,27	0.10	0.01
onbekende verbinding			175,1208	176,1281	8,76	0,22	0.08	0.00
onbekende NO-verbinding		C8 H19 N O2	161,1415	162,1488	9,00	0,23	0.21	0.06
onbekende polymeer			>1000	226,9514	9,27	1,36	1.7	1.2

Stofnaam	Cas-nr.	Meest waarschijnlijke brutoformule	Molecuul-gewicht	Gemeten [M+H] ⁺	RT (min)	Concentratie in µg/l equivalent sotalol-d7		
						LMC-29362	LMC-39604	LMC-29363
						1000688 - IJM PWN	1032470 - IJM PWN	1000817 - PBG - PO - RW
						27/03/2017	11/09/2017	27/03/2017
						ow voorjaar	ow najaar	drinkwater
onbekende verbinding			317,2328	318,2401	9,30	0,14		0.02
onbekende NO-verbinding		C23 H47 N3 O2	397,3666	398,3739	9,96		0.24	0.25
(brokstuk van) onbekende chloorverbinding			> 200	200,9732	10,25	0,47	0.19	
(brokstuk van) onbekende verbinding			892,4649	128,0193	10,26	0,79	0.50	
Hexamethylenetetramine=urotropine*	100-97-0	C6 H12 N4	140,1062	141,1135	11,37	0,24	0.16	0.05

*Stof bevestigd; blauwe vakjes: spreiding tussen de duplo monsters is meer dan 50%

Bijlage X HILIC non-target screening - Dunea

Stofnaam	Cas-nr.	Meest waarschijnlijke brutoformule	Molecuul-gewicht	Gemeten [M+H] ⁺	RT (min)	Concentratie in µg/l equivalent sotalol-d7		
						LMC-29361	LMC-39603	LMC-29366
						100363 - PBL INF	1032469 - PBL INF	1001114 - PSC - DW
						27/03/2017	11/09/2017	27/03/2017
						ow voorjaar	ow najaar	drinkwater
onbekende NO-verbinding		C35 H82 N9 O7 P	771,6080	772,6152	3,64	0,17	0.51	0.18
onbekende NO-verbinding		C29 H55 N O2	449,4234	450,4307	3,88	0,04	0.15	0.04
onbekende NO-verbinding		C19 H39 N3 O	325,3091	326,3163	5,81	0,42		0.39
onbekende NO-verbinding		C18 H30 N2 O	290,2356	291,2428	5,84	0,37	1.11	0.44
onbekende stikstofverbinding		C22 H47 N	325,3706	326,3779	6,18	0,68		0.22
Melamine*	108-78-1	C3 H6 N6	126,0653	127,0726	6,61		2.3	
N,N'-Difenyguanidine*	102-06-7	C13 H13 N3	211,1108	212,1181	6,67	0,20	0.16	
onbekende NO-verbinding		C20 H41 N3 O	339,3246	340,3319	6,73		0.01	0.15
onbekende NO-verbinding		C20 H38 N2 O2	338,2928	339,3000	7,06	0,26		0.23
onbekende stikstofverbinding		C11 H25 N	171,1986	172,2059	7,29			0.09
Metoprolol*	51384-51-1	C15 H25 N O3	267,1833	268,1906	7,40	0,09	0.09	
onbekende NO-verbinding		C11 H25 N O	187,1937	188,2010	7,51			0.37
onbekende verbinding		C9 H13 N	135,1048	136,1120	7,88	0,16		0.16
onbekende stikstofverbinding		C8 H17 N	127,1361	128,1434	8,28	0,16		0.27
onbekende verbinding			1033,7898	517,9022	8,36		0.11	
Metformin*	657-24-9	C4 H11 N5	129,1015	130,1087	8,64	0,33	0.21	
onbekende NO-verbinding		C8 H17 N O3	175,1208	176,1281	8,73	0,24	0.41	
onbekende NO-verbinding		C8 H19 N O2	161,1415	162,1488	8,97	0,17	0.41	0.06
onbekende polymeer			>1000	226,9514	9,25	0,85	0.64	0.73

Stofnaam	Cas-nr.	Meest waarschijnlijke brutoformule	Molecuul-gewicht	Gemeten [M+H] ⁺	RT (min)	Concentratie in µg/l equivalent sotalol-d7		
						LMC-29361	LMC-39603	LMC-29366
						100363 - PBL INF	1032469 - PBL INF	1001114 -PSC - DW
						27/03/2017	11/09/2017	27/03/2017
						ow voorjaar	ow najaar	drinkwater
onbekende NO-verbinding		C8 H19 N O4	193,1315	194,1387	9,44			2.7
onbekende NO-verbinding		C7 H17 N O3	163,1208	164,1281	9,55	0,22		
onbekende zwavelverbinding		C5 H12 O2 S	136,0559	137,0632	9,58	0,06		0.23
onbekende NO-verbinding		C23H47O2N3	399,3809	398,3736	9,92	0,15		0.12
onbekende stikstofverbinding		C18 H39 N3	297,3141	298,3214	10,07	0,55		0.51
onbekende NO-verbinding		C20 H43 N3 O	341,3403	342,3476	10,12	0,38		0.33
(brokstuk van) onbekende verbinding			892,4649	128,0192	10,22	0,19		
Hexamethylenetetramine=urotropine*	100-97-0	C6 H12 N4	140,1062	141,1135	11,33	0,14	0.11	
onbekende stikstofverbinding		C18 H41 N3	299,3296	300,3369	11,83	0,79	0.32	1.1

*Stof bevestigd; blauwe vakjes: spreiding tussen de duplo monsters is meer dan 50%

Bijlage XI HILIC non-target screening - Brabant Water

Stofnaam	Cas-nr.	Meest waarschijnlijke brutoformule	Molecuul-gewicht	Gemeten [M+H] ⁺	RT (min)	Concentratie in µg/l equivalent sotalol-d7	
						LMC-29386	LMC-29385
						P55P57 - Ruwtak 1 Lith (oeverfilteraat)	WPBLITH - uitgaand rein
						03/04/2017	03/04/2017
						ow	drinkwater
onbekende NO-verbinding		C12 H19 N O4	241,1312	242,1385	4,75	0,50	0.41
onbekende NO-verbinding		C19 H39 N3 O	325,3089	326,3162	5,93	0,47	0.35
onbekende zwavelverbinding		C4 H7 N O S2	148,9968	150,0040	6,84	0,26	0.09
onbekende NO-verbinding		C20 H38 N2 O2	338,2928	339,3001	7,06	0,18	
onbekend stikstofverbinding		C11 H25 N	171,1987	172,2059	7,29	0,12	0.10
onbekende stikstofverbinding		C13 H27 N	197,2143	198,2216	7,43	0,17	
onbekende stikstofverbinding		C16 H34 N2	254,2720	255,2793	7,43	0,97	
onbekende NO-verbinding		C11 H25 N O	187,1936	188,2009	7,52	0,51	0.44
onbekende polymeer			>1000	226,9514	9,27	0,44	0.44
onbekende zwavelverbinding		C5 H12 O2 S	136,0557	137,0630	9,58	0,08	
Nicotine isomeer*	54-11-5	C10 H14 N2	162,1157	163,1229	9,88	0,12	0.08
onbekende NO-verbinding		C23 H47 N3 O2	397,3663	398,3735	9,93	0,31	0.28
Nicotine isomeer*	54-11-5	C10 H14 N2	162,1157	163,1229	10,04	0,21	0.15
(brokstuk van) onbekende verbinding			892,4649	128,0193	10,23		0.15

*Stof bevestigd; blauwe vakjes: spreiding tussen de duplo monsters is meer dan 50%

Bijlage XII HILIC non-target screening - WML

Stofnaam	Cas-nr.	Meest waarschijnlijke brutoformule	Molecuul-gewicht	Gemeten [M+H] ⁺	RT (min)	Concentratie in µg/l equivalent sotalol-d7	
						LMC-29384	LMC-29383
						045RWL100 - Heel innwerk lat, Kanaal	045RWL100 - Heel reinwater levering Helden
						03/04/2017	03/04/2017
						ow	drinkwater
onbekende NO-verbinding		C18 H33 N O5	343,2353	344,2426	2,61	0,01	0.21
onbekende verbinding			527,4033	528,4106	2,72	0,01	0.40
onbekende NO-verbinding		C13 H24 N2 O3	256,1785	257,1858	3,05	0,03	0.31
onbekende halogeenverbinding			413,9857	414,9930	3,68	0,02	0.37
onbekende NO-verbinding		C12 H17 N O3	223,1209	224,1282	4,74	0,05	0.31
onbekende NO-verbinding		C19 H39 N3 O	325,3086	326,3159	5,86		0.42
onbekende zuurstofverbinding		C19 H30 O3	306,2191	307,2263	6,06		0.17
onbekende verbinding			467,3761	468,3833	6,31		0.13
onbekende NO-verbinding		C23 H39 N O4	393,2874	394,2947	6,44		0.23
onbekende zuurstofverbinding		C19 H30 O3	306,2191	307,2263	6,44		0.16
onbekende zwavelverbinding			557,2744	558,2817	6,49		0.09
onbekende NO-verbinding		C26 H45 N7 O	471,3708	472,3781	6,56		0.18
onbekende NO-verbinding		C12 H15 N3 O	217,1213	218,1286	6,64		0.13
onbekende stikstofverbinding		C12 H23 N	181,1829	182,1902	7,06		0.26
onbekende NO-verbinding		C28 H49 N3 O4	491,3723	492,3795	7,12		0.22
onbekende zwavelverbinding		C17 H22 N4 O2 S	346,1458	347,1531	7,24		0.26
onbekende stikstofverbinding		C11 H25 N	171,1986	172,2058	7,26	0,04	0.18
onbekende fosforverbinding		C9 H18 N O6 P	267,0870	268,0942	7,32	0,03	0.23

Stofnaam	Cas-nr.	Meest waarschijnlijke brutoformule	Molecuul-gewicht	Gemeten [M+H] ⁺	RT (min)	Concentratie in µg/l equivalent sotolol-d7	
						LMC-29384	LMC-29383
						045RWL100 - Heel innwerk lat, Kanaal	045RWL100 - Heel reinwater levering Helden
						03/04/2017	03/04/2017
						ow	drinkwater
onbekende verbinding			304,1355	305,1428	7,33		0.13
onbekende NO-verbinding		C11 H25 N O	187,1936	188,2009	7,48	0,17	0.57
onbekende verbinding			560,4304	561,4377	7,51		0.06
onbekende zwavelverbinding			517,1891	518,1964	7,75		0.08
O-Desmethylenlafaxine*	93413-62-8	C16 H25 N O2	263,1881	264,1954	7,77	0,10	
onbekende NO-verbinding		C10 H18 N2 O3	214,1317	215,1390	7,78		0.09
onbekende stikstofverbinding		C9 H13 N	135,1047	136,1120	7,85	0,15	0.15
Metformin*	657-24-9	C4 H11 N5	129,1014	130,1087	8,62	0,38	
onbekende NO-verbinding		C8 H17 N O3	175,1207	176,1279	8,70	0,23	
onbekende NO-verbinding		C4 H9 N O	87,0685	88,0757	8,93		0.90
onbekende polymeer			>1000	226,9514	9,24	0,60	0.55
onbekende NO-verbinding		C23 H47 N3 O2	397,3665	398,3738	9,90	0,35	0.27
Nicotine isomeer*	54-11-5	C10 H14 N2	162,1155	163,1228	10,02	0,10	0.16
onbekende chloorverbinding			409,9156	200,9730	10,19	0,35	
(brokstuk van) onbekende verbinding			892,4649	128,0193	10,20	0,77	
onbekende stikstofverbinding		C18 H41 N3	299,3297	300,3369	11,56	1,1	0.09
onbekende stikstofverbinding		C18 H41 N3	299,3296	300,3369	11,80	0,08	1.43

*Stof bevestigd; blauwe vakjes: spreiding tussen de duplo monsters is meer dan 50%

Bijlage XIII HILIC non-target screening - Evides

Stofnaam	Cas-nr.	Meest waarschijnlijke brutoformule	Molecuul gewicht	Gemeten [M+H] ⁺	RT (min)	Concentratie in µg/l equivalent sotalol-d7		
						LMC-28699	LMC-39607	LMC-28700
						Keizersveer- RKEI00MEET	Keizersveer- RKEI00MEET	Kralingen- Reinwater Res 1 Aanvoer 1
						28/03/2017	11/09/2017	28/03/2017
						ow voorjaar	ow najaar	drinkwater
onbekende NO-verbinding		C26 H57 N O9	527,4032	528,4105	2,80	0,03		0.52
onbekende NO-verbinding		C12 H21 N O4	243,1468	244,1541	2,85	0,04		0.32
onbekende verbinding		C11 H11 N	157,0891	158,0964	3,60	0,37	0.13	0.42
onbekende NO-verbinding		C12 H17 N O3	223,1208	224,1281	4,82	0,08		0.62
onbekende NO-verbinding		C12 H19 N O4	241,1312	242,1385	4,82	0,24		1.8
onbekende NO-verbinding		C18 H30 N2 O	290,2354	291,2427	5,88		0.70	0.74
onbekende NO-verbinding		C19 H39 N3 O	325,3088	326,3161	6,00	0,35		
onbekende stikstofverbinding		C22 H47 N	325,3703	326,3776	6,22			0.23
onbekende stikstofverbinding		C22 H47 N	325,3704	326,3777	6,34	0,85		
onbekende NO-verbinding		C29 H57 N O3	467,4337	468,4410	6,36		0.82	0.28
Melamine*	108-78-1	C3 H6 N6	126,0653	127,0726	6,68		2.9	
N,N'-Difenylguanidine*	102-06-7	C13 H13 N3	211,1108	212,1181	6,76	0,22	0.20	0.05
onbekende zwavelverbinding		C4 H7 N O S2	148,9968	150,0040	6,91	0,13		0.24
onbekende NO-verbinding		C20 H38 N2 O2	338,2929	339,3001	7,14	0,17		
onbekende stikstofverbinding		C11 H25 N	171,1986	172,2058	7,35	0,04		0.43
Tramadol*	27203-92-5	C16 H25 N O2	263,1883	264,1956	7,47	0,08	0.17	
Metoprolol*	51384-51-1	C15 H25 N O3	267,1831	268,1904	7,48	0,08	0.22	
onbekende NO-verbinding		C11 H25 N O	187,1936	188,2009	7,58	0,18		1.1

Stofnaam	Cas-nr.	Meest waarschijnlijke brutoformule	Molecuul gewicht	Gemeten [M+H] ⁺	RT (min)	Concentratie in µg/l equivalent totalol-d7		
						LMC-28699	LMC-39607	LMC-28700
						Keizersveer- RKEI00MEET	Keizersveer- RKEI00MEET	Kralingen- Reinwater Res 1 Aanvoer 1
						28/03/2017	11/09/2017	28/03/2017
						ow voorjaar	ow najaar	drinkwater
onbekende NO-verbinding		C18 H36 N2 O4	344,2670	345,2742	7,73	0,01		0.35
onbekende stikstofverbinding		C9 H13 N	135,1047	136,1120	7,94	0,15		0.18
onbekende stikstofverbinding		C10 H15 N3	177,1265	178,1338	8,15	0,10		
onbekende stikstofverbinding		C8 H17 N	127,1360	128,1432	8,35	0,20		
onbekende NO-verbinding		C20 H41 N3 O3	371,3144	372,3217	8,37			0.18
Metformine*	657-24-9	C4 H11 N5	129,1014	130,1087	8,71	0,30	0.29	0.28
onbekende NO-verbinding		C8 H17 N O3	175,1208	176,1281	8,79	0,21	0.61	0.35
onbekende NO-verbinding		C8 H19 N O2	161,1414	162,1487	9,03	0,12	0.44	0.26
onbekende verbinding			769,8440	770,8513	9,31	0,13	0.18	0.22
onbekende polymeer			>1000	226,9514	9,32	0,56	0.91	1.0
onbekende NO-verbinding		C7 H17 N O3	163,1207	164,1280	9,62	0,15		
onbekende zwavelverbinding		C5 H12 O2 S	136,0557	137,0629	9,64	0,21		0.11
onbekende NO-verbinding		C29 H54 N2 O4	494,4082	248,2114	9,81		0.15	
onbekende NO-verbinding		C7 H14 N2 O	142,1106	143,1179	9,93			0.18
onbekende NO-verbinding		C10 H17 N3 O2	211,1320	212,1392	9,94	0,07	0.18	0.07
Choline*	62-49-7	C5 H14 N O	104,1070	104,1070	10,06	0,13		
onbekende stikstofverbinding		C18 H39 N3	297,3140	298,3213	10,13	0,57		
onbekende NO-verbinding		C20 H43 N3 O	341,3400	342,3473	10,19	0,29		
(brokstuk van) onbekende verbinding			892,4649	128,0192	10,28	0,28		
onbekende NO-verbinding		C30 H56 N2 O4	508,4236	255,2190	10,32		0.50	
Hexamethylenetetramine=urotropine*	100-97-0	C6 H12 N4	140,1061	141,1134	11,40	0,11	0.23	

*Stof bevestigd; blauwe vakjes: spreiding tussen de duplo monsters is meer dan 50%

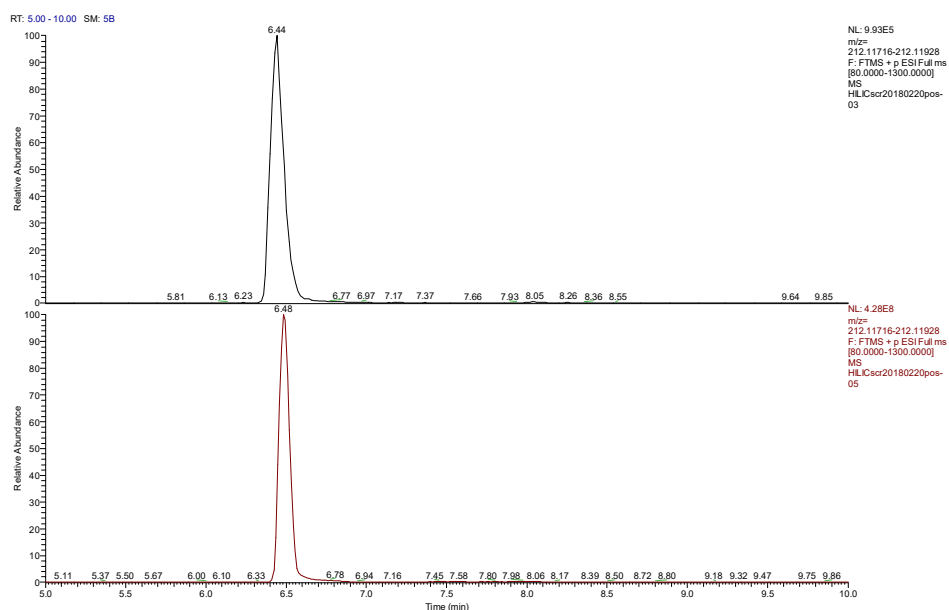
Bijlage XIV Somconcentraties HILIC non-target screening

Waterbedrijf	locatie	datum	somconcentratie µg/L sotalolol d7 equiv.
		monstername	
Waternet	Lekkanaal - RIVIER	27/03/2017	11,72
	Lekkanaal - RIVIER	11/09/2017	16,96
	Leiduin - REIN	27/03/2017	3,77
	Bethunepolder - POLDER	12/09/2017	5,1
PWN	Ijsselmeer Andijk - RUW	27/03/2017	9,45
	Ijsselmeer Andijk - RUW	11/09/2017	16,95
	Bergen - REIN	27/03/2017	4,77
WML	Heel Lateraal kanaal - RIVIER	03/04/2017	4,53
	Heel levering Helden - REIN	03/04/2017	8,73
Evides	Keizersveer - RIVIER	28/03/2017	6,42
	Keizersveer - RIVIER	11/09/2017	8,64
	Kralingen - REIN	28/03/2017	9,9
Dunea	Innamepunt Brakel - RIVIER	27/03/2017	6,64
	Innamepunt Brakel - RIVIER	11/09/2017	6,56
	Scheveningen - REIN	27/03/2017	8,32
De Watergroep	WPC BLANKAART - RUW	27/03/2017	13,07
	WPC BLANKAART - REIN	27/03/2017	12,57
	WPC ZELE - RUW	27/03/2017	9,2
	WPC ZELE - REIN	27/03/2017	3,51
WBG	PS De Punt (OW) - RIVIER	27/03/2017	4,91
	PS De Punt (OW en GW) - REIN	27/03/2017	10,38
Oasen	Zs Lekkerkerk - RUW	30/03/2017	6,97
	Zs Lekkerkerk - REIN	30/03/2017	6,96
Brabant Water	Lith - RUW	03/04/2017	4,35
	Lith - REIN	03/04/2017	2,5
WBD	PS Noordbargeres - RUW	27/03/2017	18,81
	PS Noordbargeres - REIN	27/03/2017	3,09
Vitens	Pb, Heumersoord - RUW	30/03/2017	6,51
	Pb, Heumersoord - REIN	30/03/2017	8,84

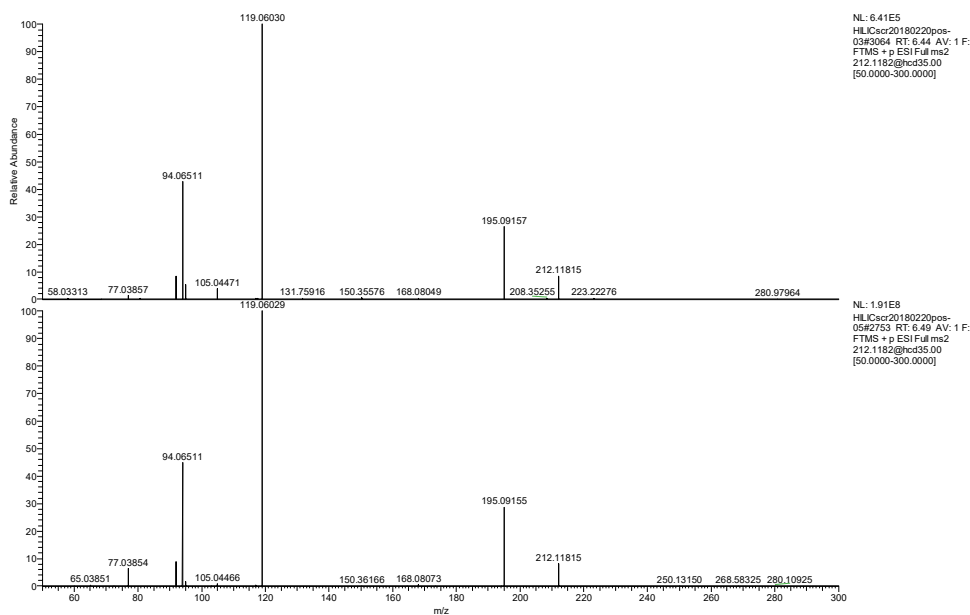
Bijlage XV Bevestiging identiteit van onbekende verbindingen

Figuur 1: Bevestiging van de identiteit van N,N'-diphenylguanidine

EIC van N,N'-Diphenylguanidine (m/z 212.1182) monster (boven) versus referentie-standaard (onder)

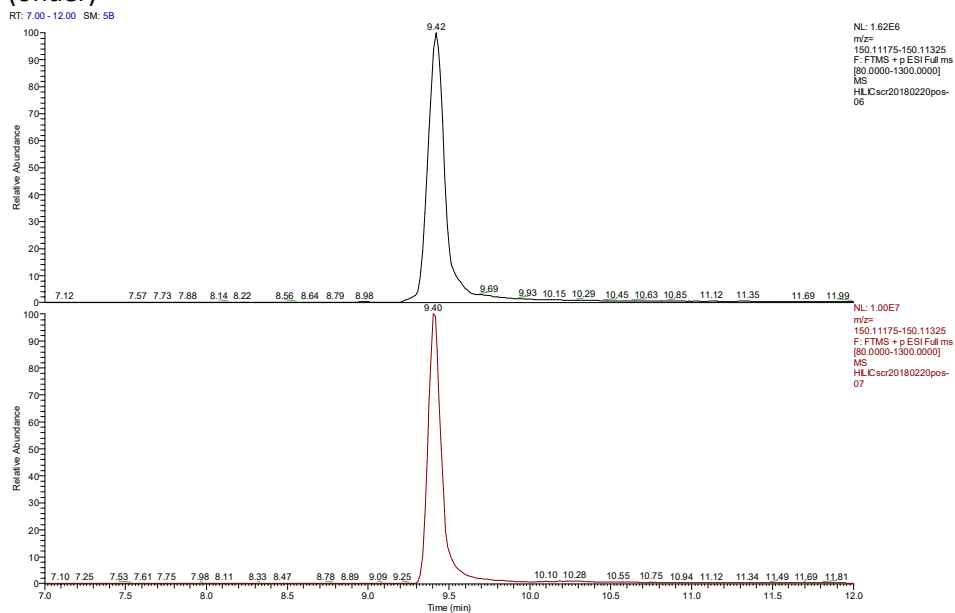


Accuraat ms²-spectrum van m/z 212.1182 in monster (boven) versus een referentie-standaard (onder) van N,N'-diphenylguanidine (resolutie 15.000, CID CE 35 %)

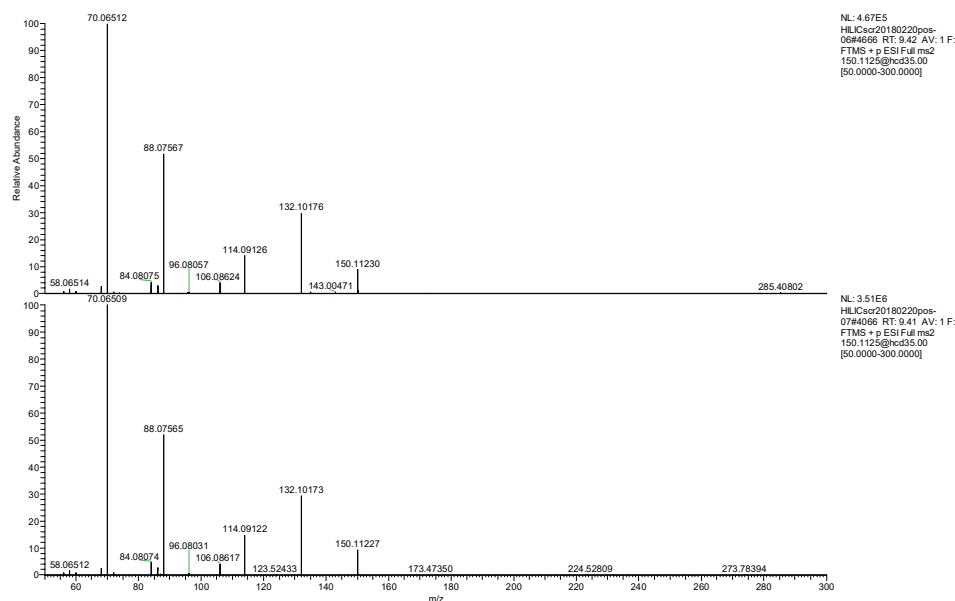


Figuur 2: Bevestiging van de identiteit van triethanolamine

EIC van triethanolamine (m/z 150.1125) monster (boven) versus referentie-standaard (onder)

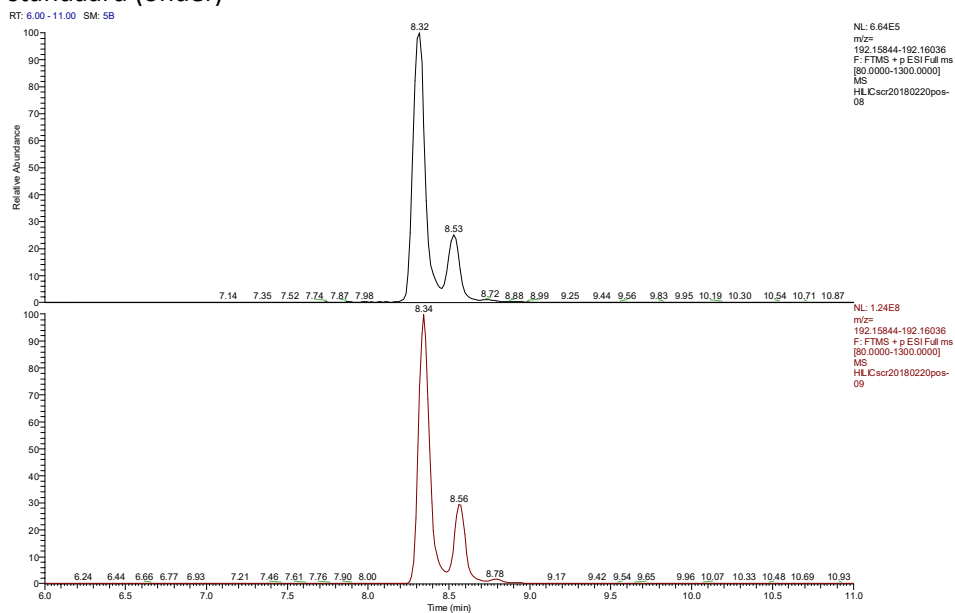


Accuraat m/z -spectrum van m/z 150.1125 in monster (boven) versus een referentie-standaard (onder) van triethanolamine (resolutie 15.000, CID CE 35 %)

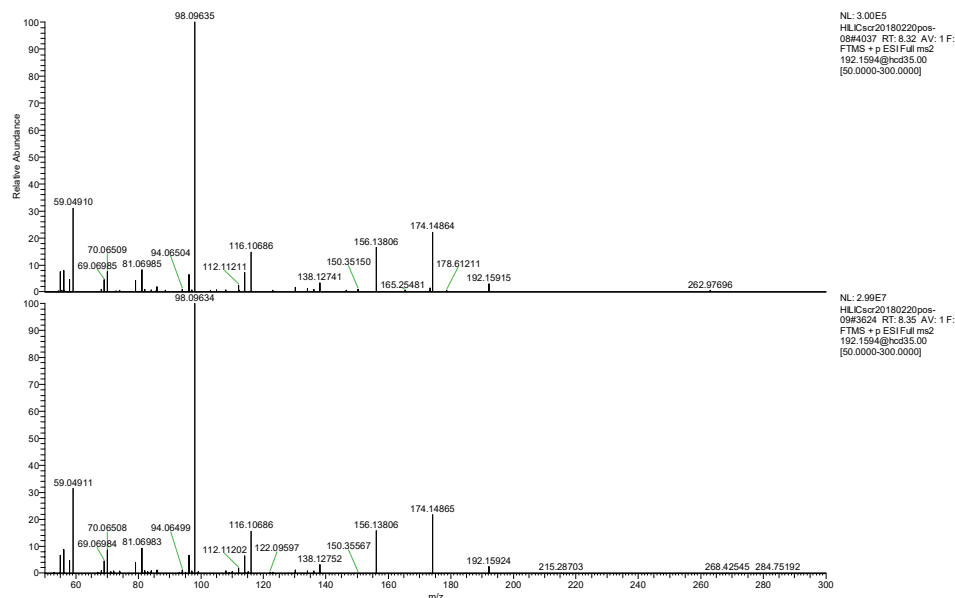


Figuur 3: Bevestiging van de identiteit van triisopropanolamine

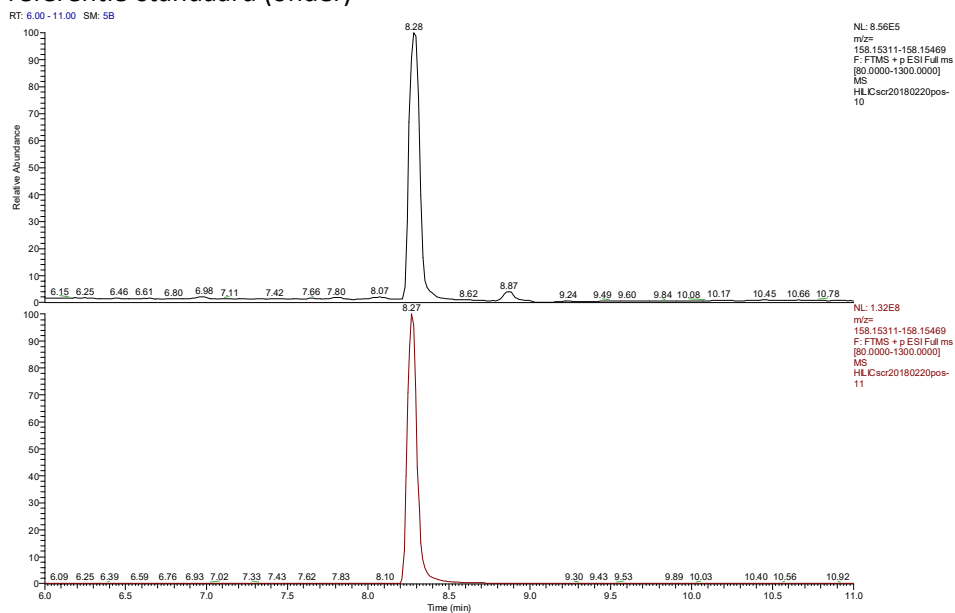
EIC van triisopropanolamine (m/z 192.1594) monster (boven) versus referentie-standaard (onder)



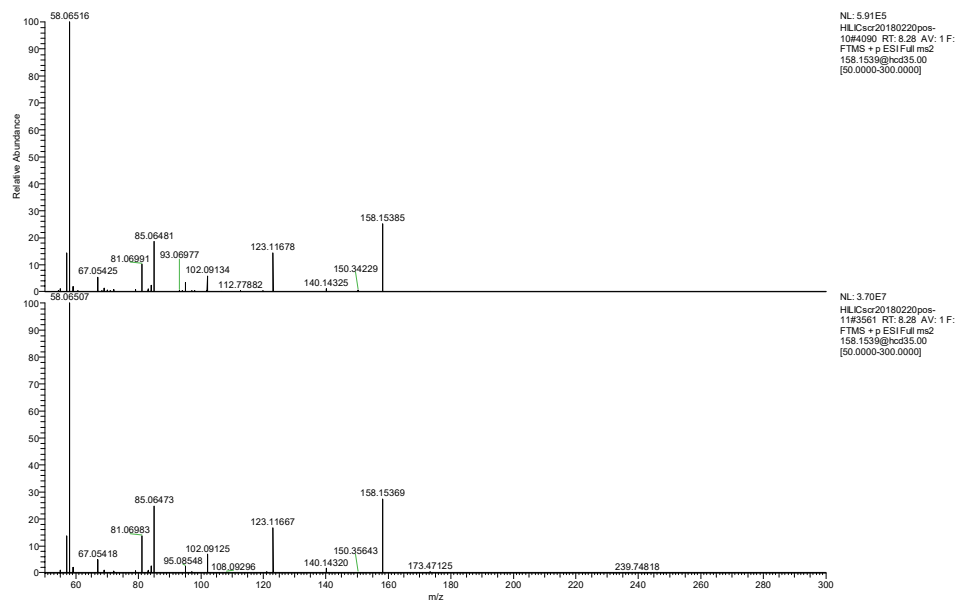
Accuraat m/z -spectrum van m/z 192.1594 in monster (boven) versus een referentie-standaard (onder) van triisopropanolamine (resolutie 15.000, CID CE 35 %)



Figuur 4: Bevestiging van de identiteit van 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinol
EIC van 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinol (m/z 158.1539) monster (boven) versus referentie-standaard (onder)

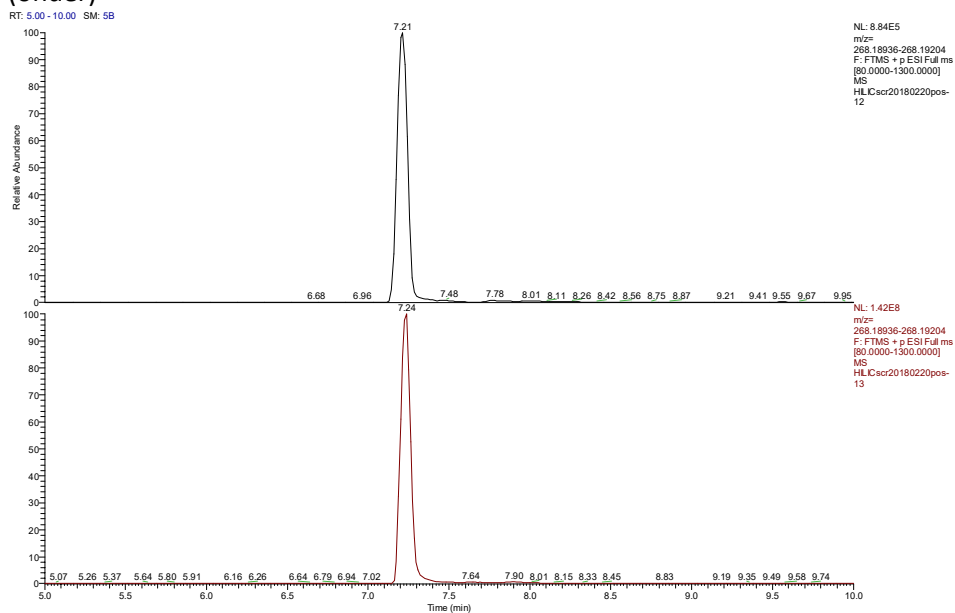


Accuraat ms^2 -spectrum van m/z 158.1539 in monster (boven) versus een referentie-standaard (onder) van 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinol (resolutie 15.000, CID CE 35 %)

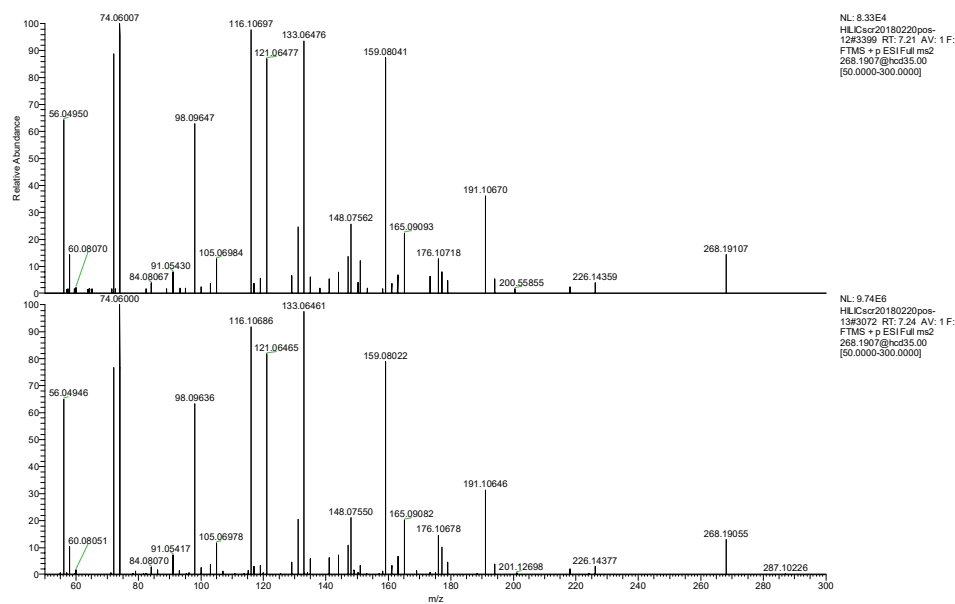


Figuur 5: Bevestiging van de identiteit van metoprolol

EIC van metoprolol (m/z 268.1907) monster (boven) versus referentie-standaard (onder)

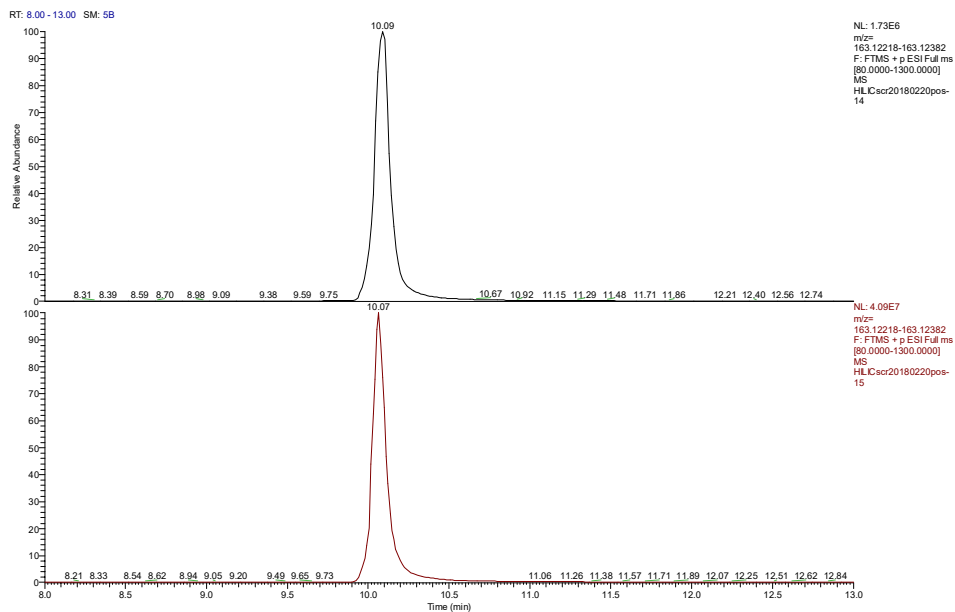


Accuraat ms^2 -spectrum van m/z 268.1907 in monster (boven) versus een referentie-standaard (onder) van metoprolol (resolutie 15.000, CID CE 35 %)

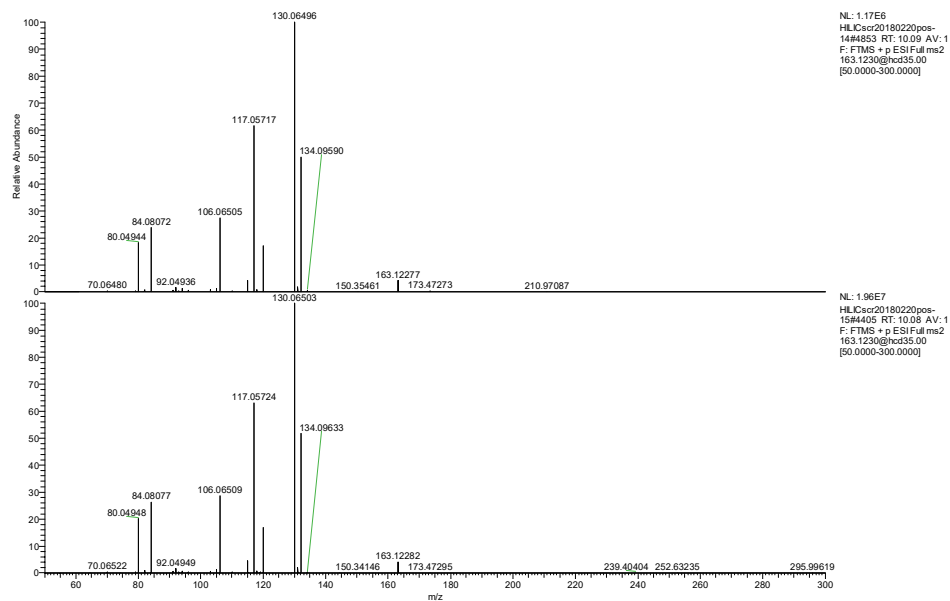


Figuur 6: Bevestiging van de identiteit van (-)-nicotine

EIC van (-)-nicotine (m/z 163.1230) monster (boven) versus referentie-standaard (onder)

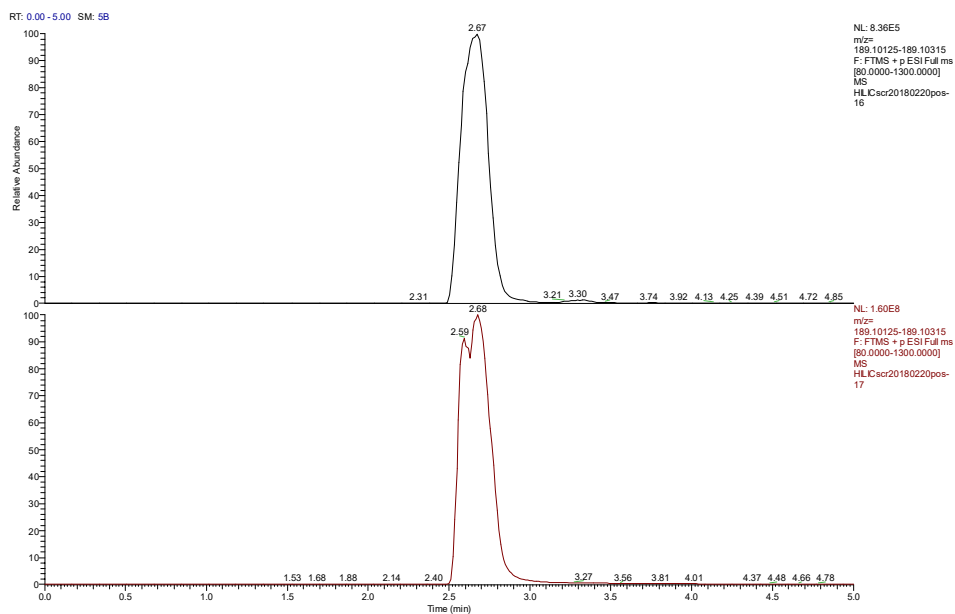
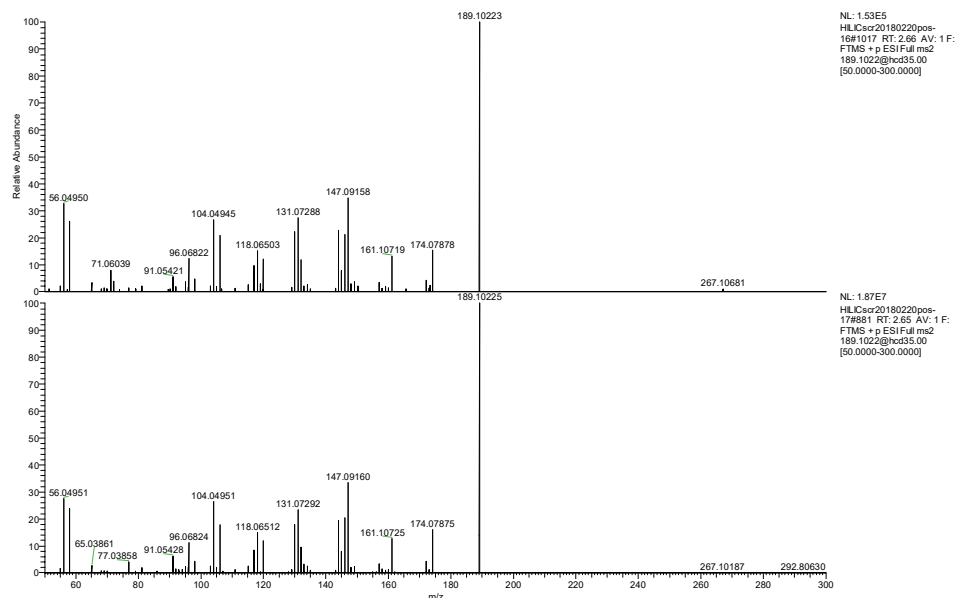


Accuraat ms^2 -spectrum van m/z 163.1230 in monster (boven) versus een referentie-standaard (onder) van (-)-nicotine (resolutie 15.000, CID CE 35 %)



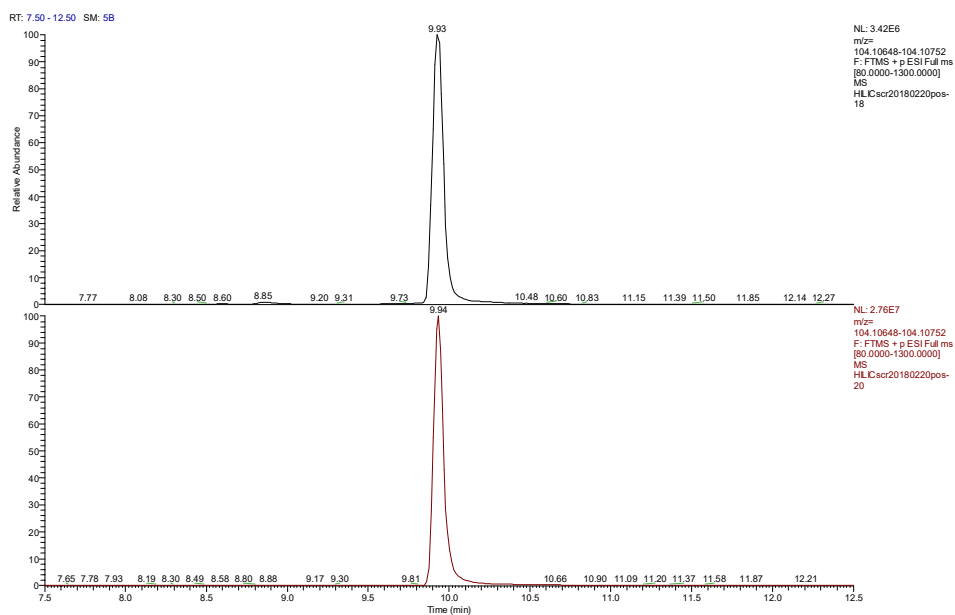
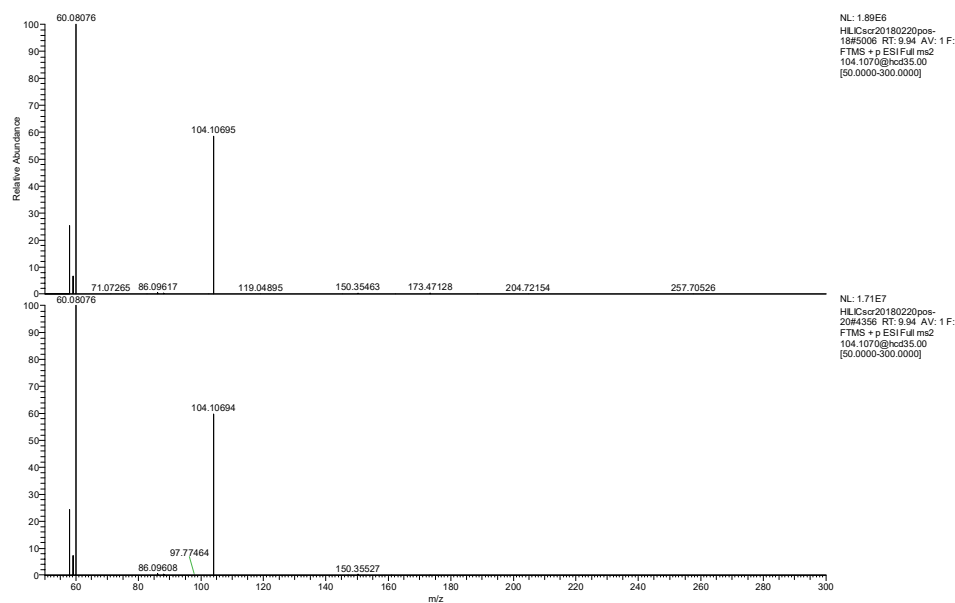
Figuur 7: Bevestiging van de identiteit van fenazon

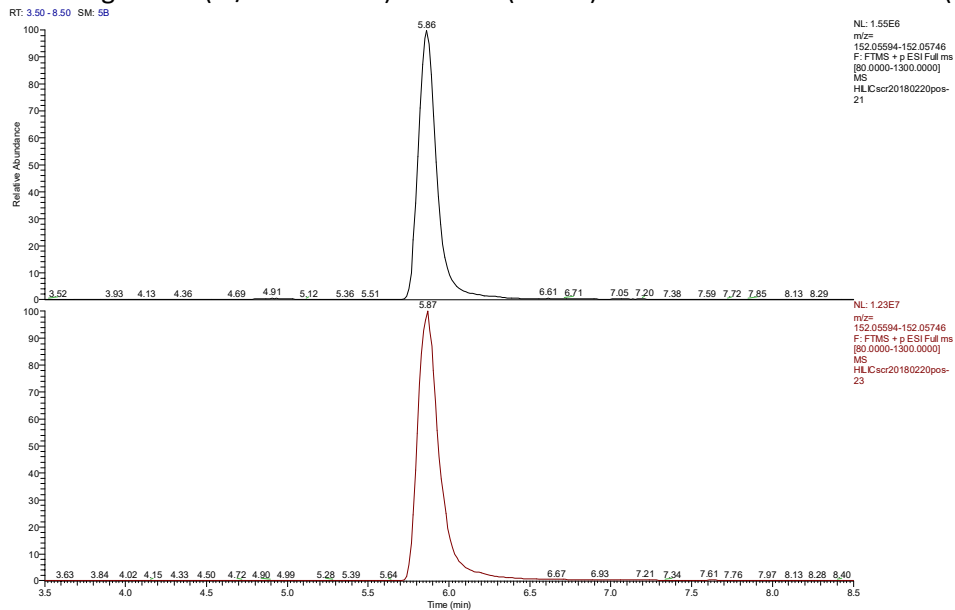
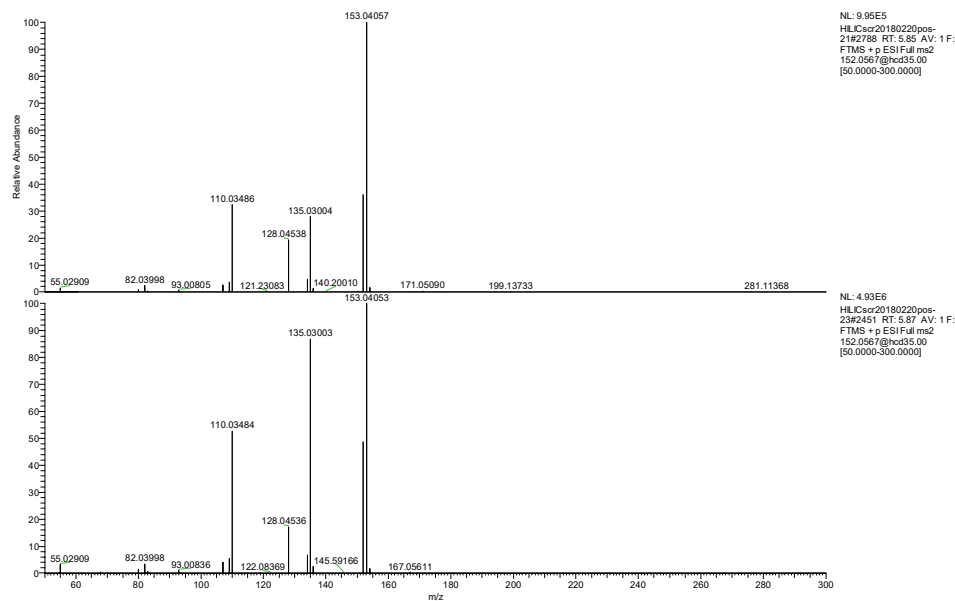
EIC van fenazon (m/z 189.1022) monster (boven) versus referentie-standaard (onder)

Accuraat m/z -spectrum van m/z 189.1022 in monster (boven) versus een referentie-standaard (onder) van fenazon (resolutie 15.000, CID CE 35 %)

Figuur 8: Bevestiging van de identiteit van choline

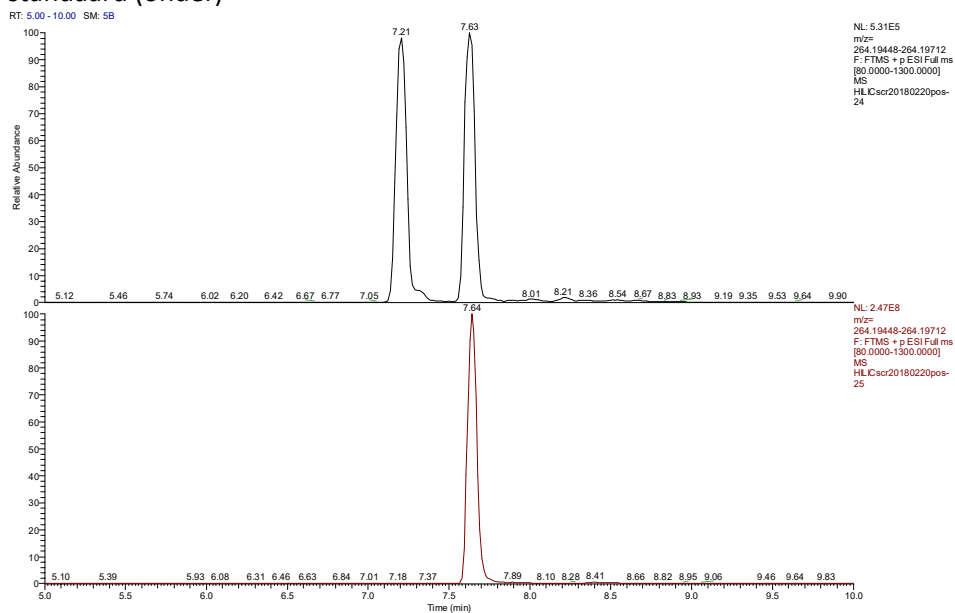
EIC van choline (m/z 104.1070) monster (boven) versus referentie-standaard (onder)

Accuraat m/z -spectrum van m/z 104.1070 in monster (boven) versus een referentie-standaard (onder) van choline (resolutie 15.000, CID CE 35 %)

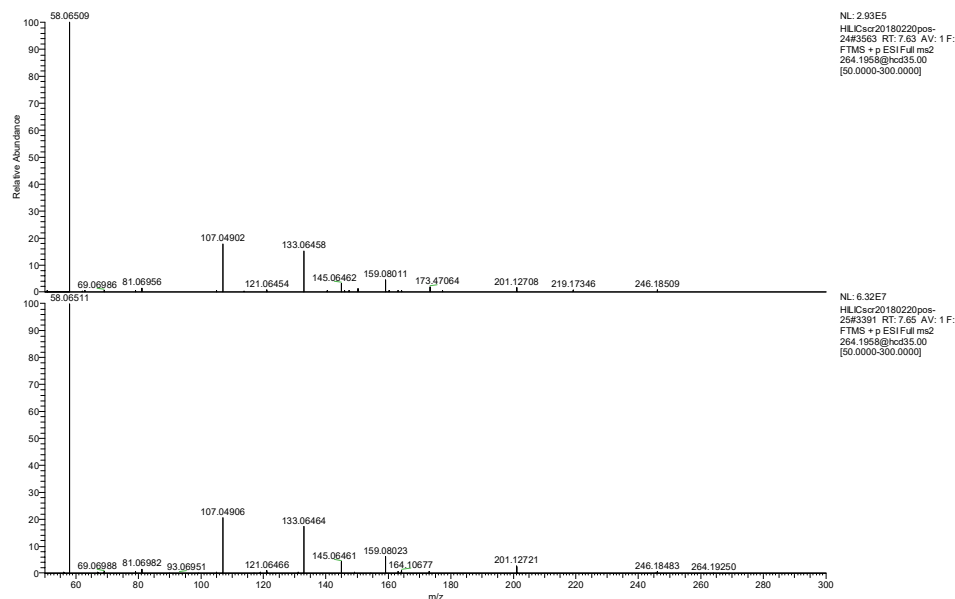
Figuur 9: Bevestiging van de identiteit van guanineEIC van guanine (m/z 152.0567) monster (boven) versus referentie-standaard (onder)Accuraat ms^2 -spectrum van m/z 152.0567 in monster (boven) versus een referentie-standaard (onder) van guanine (resolutie 15.000, CID CE 35 %)

Figuur 10: Bevestiging van de identiteit van o-desmethylvenlafaxine

EIC van o-desmethylvenlafaxine (m/z 264.1958) monster (boven) versus referentie-standaard (onder)

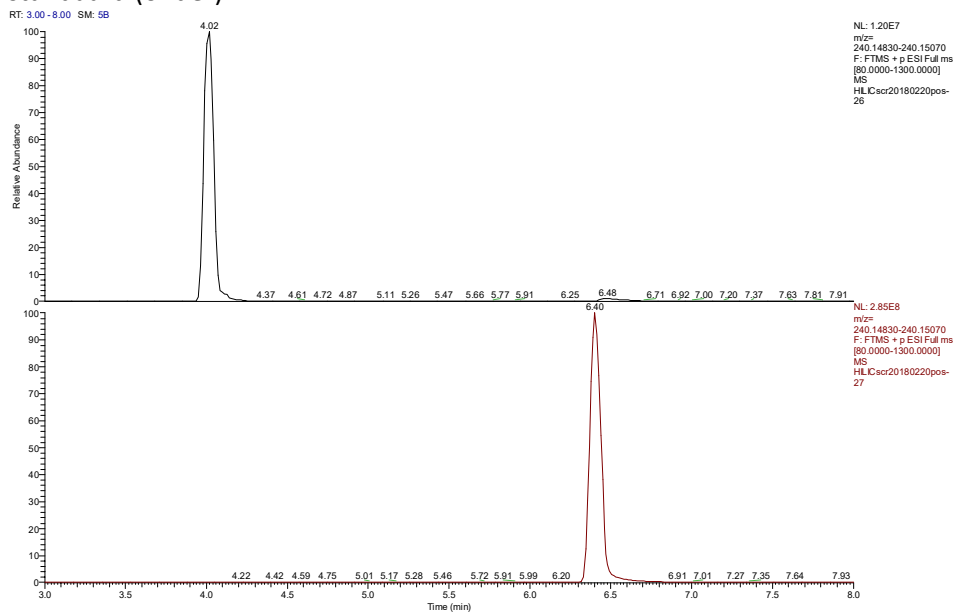


Accuraat m/z -spectrum van m/z 264.1958 in monster (boven) versus een referentie-standaard (onder) van o-desmethylvenlafaxine (resolutie 15.000, CID CE 35 %)

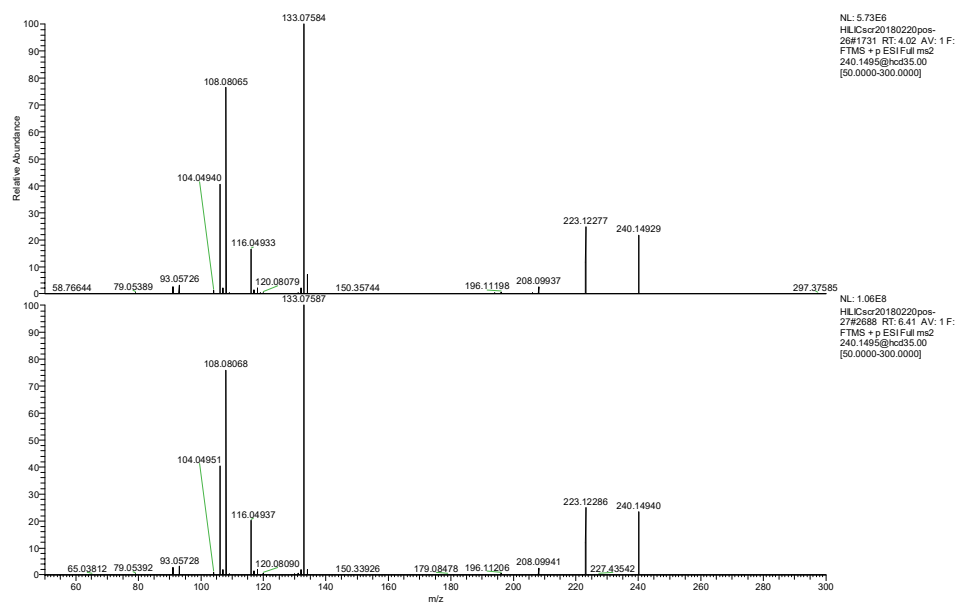


Figuur 11: géén bevestiging van de identiteit van 1,3-di-o-tolylguanidine i.v.m. afwijkende retentietijd:

EIC van 1,3-di-o-tolylguanidine (m/z 240.1493) monster (boven) versus referentie-standaard (onder)

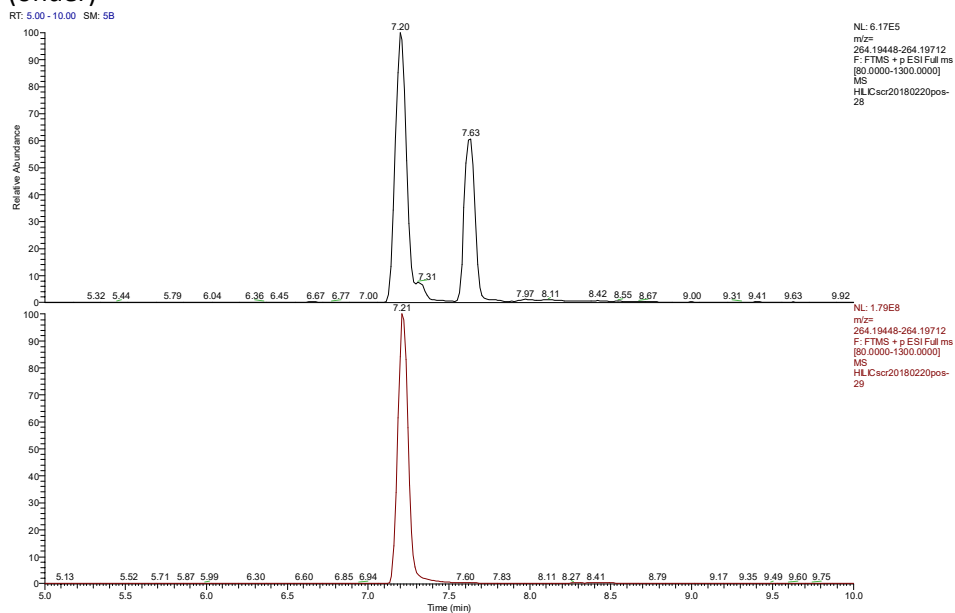


Accuraat ms^2 -spectrum van m/z 240.1495 in monster (boven) versus een referentie-standaard (onder) van 1,3-di-o-tolylguanidine (resolutie 15.000, CID CE 35 %)



Figuur 12: Bevestiging van de identiteit van tramadol

EIC van tramadol (m/z 264.1958) monster (boven) versus referentie-standaard (onder)



Accuraat ms^2 -spectrum van m/z 264.1958 in monster (boven) versus een referentie-standaard (onder) van tramadol (resolutie 15.000, CID CE 35 %)

