RIWA

Vereniging van Rijnwaterbedrijven

Toxicologische evaluatie van organische microverontreinigingen in de Rijn bij Lobith aangetroffen in 2010 en 2011

Ir. Tineke Slootweg
Dr. Corine J. Houtman

Vereniging van Rijnwaterbedrijven - RIWA • Amsterdam, maart 2014

www.riwa.org

Samenvatting

Voor een selectie van elf organische verbindingen die bij een screeningsonderzoek in 2010 en 2011 frequent en/of in hoge concentraties zijn aangetroffen in het oppervlaktewater van de Rijn is een toxicologische evaluatie uitgevoerd. Het gaat om de verbindingen: 1-(2-methoxypropoxy)-2-propanol; 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinon; 2,4-di-dimethylpropylfenol; indaan; sultiam; S-methyl-dimethyl-carbamothioaat; tramadol; tri(2-chloorethyl)fosfaat; tri(1,3-dichloor-2-propanol)fosfaat; tri-isobutylfosfaat en trimethylazidocyclohexeen.
Naast naar de toxiciteit is voor deze verbindingen gekeken naar de volgende aspecten: gebruik en emissie, concentraties en frequentie van voorkomen in de Rijn bij Lobith, het gedrag in het milieu en het gedrag in de zuivering.

Voor acht verbindingen (1-(2-methoxypropoxy)-2-propanol; 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinon; 2,4-di-dimethylpropylfenol; indaan; tramadol; tri(2-chloorethyl)fosfaat; tri(1,3-dichloor-2-propanol)fosfaat en triisobutylfosfaat) kon in de literatuur voldoende informatie gevonden worden om een voorspelling te doen over het risico voor de humane gezondheid. Dit risico is bepaald door aan de hand van toxiciteitsgegevens voor zoogdieren een voorlopige, indicatieve drinkwaterrichtwaarde af te leiden en vervolgens de maximale in de Rijn aangetroffen concentratie hieraan te toetsen. Wanneer ervan uitgegaan wordt dat de concentratie in drinkwater gelijk is aan of lager dan die in oppervlaktewater mag de kans op een risico voor de gezondheid van mensen verwaarloosbaar klein geacht worden voor alle acht genoemde verbindingen.

Voor S-methyl-dimethyl-carbamothioaat, sultiam en trimethylazidocyclohexeen kon geen voorlopige drinkwaterrichtwaarde bepaald worden. Voor de groep thiocarbamaatverbindingen is echter wel een cumulatieve blootstellingsdosis van 1,6 µg/kg/dag berekend. Wanneer deze toegepast wordt op S-methyl-dimethyl-carbamothioaat, is een risico van de verbinding door inname via drinkwater niet te verwachten bij een maximale concentratie van 0,14 µg/L (~4 ng/kg/dag).

Voor sultiam en trimethylazidocyclohexeen is bij gebrek aan experimentele literatuurgegevens met het Toxtreemodel gepoogd het toxicologisch risico te schatten. Beide verbindingen bezitten “structural alerts” die erop wijzen dat de stof mogelijk een genotoxische werking kan hebben. Voor sultiam en trimethylazidocyclohexeen zou de relevantie daarom opnieuw beoordeeld moeten worden wanneer alsnog experimentele gegevens beschikbaar komen.

Het Europees Rivierenmemorandum stelt voor antropogene stoffen die volledig geëvalueerd zijn en waarbij geen gevaar voor de humane gezondheid verwacht wordt een streefwaarde van 1 µg/L, en voor nieuwe (nog niet geëvalueerde) of biologisch actieve stoffen, zoals geneesmiddelen, 0,1 µg/L in oppervlaktewater. De streefwaarde van 0,1 µg/L wordt niet overschreden door het geneesmiddel tramadol en de verdacht reproductietoxische organofosfaat TCEP; de streefwaarde van 1 µg/L wordt niet overschreden door de overige vier verbindingen waar een BQ voor kon worden berekend. Hun aanwezigheid in de Rijn als drinkwaterbron blijft echter wel ongewenst bezien vanuit het oogpunt van het voorzorgsprincipe.

Zusammenfassung

Für elf ausgewählte organische Verbindungen, die bei Screening-Untersuchungen in den Jahren 2010 und 2011 häufig und/oder in hohen Konzentrationen im Oberflächenwasser des Rheins vorgefunden wurden, wurde eine toxikologische Bewertung ausgeführt. Dabei handelt es sich um folgende Verbindungen: 1-(2-Methoxypropoxy)-2-propanol, 2,2,6,6-Tetramethyl-4-piperidinon, 2,4-di-Dimethylpropylphenol, Indan, Sultiam, S-Methyl-dimethyl-carbamothioat, Tramadol, Tri(2-chlorethyl)phosphat, Tri(1,3-dichlor-2-propanol)phosphat, Triisobutylphosphat und Trimethylazidcyclohexan.
Diese Verbindungen wurden nicht nur auf Toxizität, sondern auch auf folgende Aspekte geprüft: Verwendung und Emission, Konzentrationen und Häufigkeit ihres Vorkommens im Rhein bei Lobith, ihr Verhalten in der Umwelt und ihr Verhalten bei der Aufbereitung.

Für acht Verbindungen (1-(2-Methoxypropoxy)-2-propanol, 2,2,6,6-Tetramethyl-4-piperidinon, 2,4-di-Dimethylpropylphenol, Indan, Tramadol, Tri(2-chlorethyl)phosphat, Tri(1,3-dichlor-2-propanol)phosphat und Triisobutylphosphat) bot die Fachliteratur genug Informationen, um eine Prognose bezüglich ihres Risikos für die menschliche Gesundheit erstellen zu können. Zur Bestimmung dieses Risikos wurde anhand von Toxizitätsdaten für Säugetiere ein vorläufiger, indikativer Trinkwasserrichtwert abgeleitet, der anschließend zur Prüfung der im Rhein vorgefundenen Höchstkonzentration verwendet wurde. Geht man davon aus, dass die im Trinkwasser vorhandene Konzentration der im Oberflächenwasser vorhandenen Konzentration entspricht oder niedriger ist, ist zu erwarten, dass das Gesundheitsrisiko für Menschen im Hinblick auf alle oben genannten acht Verbindungen unerheblich ist.

Für S-Methyl-dimethyl-carbamothioat, Sultiam und Trimethylazidcyclohexan konnte kein vorläufiger Trinkwasserrichtwert bestimmt werden. Für die Gruppe von Thiocarbamatverbindungen wurde dahingegen eine kumulative Expositionsdosis von 1,6 µg/kg/Tag berechnet. Wenn diese auf S-Methyl-dimethyl-carbamothioat angewandt wird, ist nicht zu erwarten, dass bei der Aufnahme der Verbindung über das Trinkwasser bei einer maximalen Konzentration von 0,14 µg/l (~4 ng/kg/Tag) ein Risiko vorliegt.

In Ermangelung experimenteller Literaturdaten wurde versucht, das toxikologische Risiko von Sultiam und Trimethylazidcyclohexan mithilfe des Toxtree-Modells zu schätzen. Beide Verbindungen verfügen über „structural alerts“ (Strukturalarme), die darauf hinweisen, dass der Stoff möglicherweise eine genotoxische Wirkung haben kann. Sollten experimentelle Daten nachträglich noch verfügbar werden, müsste die Bedeutung für Sultiam und Trimethylazidcyclohexan deshalb erneut beurteilt werden.

Das europäische Fließgewässermemorandum schlägt für anthropogene Stoffe, die umfassend bewertet wurden, und bezüglich derer nicht erwartet wird, dass sie eine Gefahr für die menschliche Gesundheit darstellen, einen Zielwert von 1 µg/l und für neue (noch nicht bewertete) oder biologisch aktive Stoffe, wie z. B. Arzneimittel, einen Zielwert von 0,1 µg/l im Oberflächenwasser vor. Der Zielwert von 0,1 µg/l wird von dem Arzneimittel Tramadol und dem verdächtigen reproduktionstoxisch aktiven Organophosphat nicht überschritten; der Zielwert von 1 µg/l wird von den übrigen vier Verbindungen, für die ein Expositionsquotient berechnet werden konnte, nicht überschritten. Vom Gesichtspunkt des Vorsorgeprinzips aus betrachtet, ist ihre Anwesenheit in der Trinkwasserquelle Rhein allerdings weiterhin unerwünscht.

Inhoudsopgave

Samenvatting 2
Zusammenfassung 3

Inhoudsopgave 4

Afkortingenlijst 5

1. Inleiding 6

2. Werkwijze 8

3. Toxicologische evaluatie 11
3.1 1-(2-Methoxypropoxy)-2-propanol 11
3.2 2,2,6,6-Tetramethyl-4-piperidinon 14
3.3 2,4-Di-dimethylpropylfenol 16
3.4 Indaan 19
3.5 S-Methyl-dimethyl-carbamothioaat 21
3.6 Sultiam 25
3.7 Tramadol 28
3.8 Tri(2-chloorethyl)fosfaat 31
3.9 Tri(1,3-dichloor-2-propanol)fosfaat 34
3.10 Triisobutylfosfaat 38
3.11 Trimethylazidocyclohexeen 41

4. Conclusies en aanbevelingen 43

5. Referenties 45

Afkortingenlijst

ADI	Acceptable daily intake: toelaatbare dagelijkse dosis
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BQ	Benchmark qoutiënt
CFH	Commissie Farmaceutische Hulp
DPGME	Dipropyleen glycol methyl ether
ER-memorandum	Europees Rivierenmemorandum
EC_{50}	Effect concentration: de concentratie waarbij bij 50% van de blootgestelde proefdieren een effect waargenomen wordt
ECHA	European Chemicals Agency
EPA	Environmental Protection Agency
EPTC	S-Ethyldipropylthiocarbamaat
HLUG	Hessisches Landesamt für Umwelt und Geologie
HMA	Heads of Medicines Agencies
HSDB	Hazardous Substances Data Bank
IPCS	International Programme on Chemical Safety
IUCLID	International Uniform Chemical Information Database
JRC	Joint Research Centre van de Europese Commissie
K_{oc}	Verdelingscoëfficiënt van de partitie een stof tussen organisch koolstof en water
K_{ow}	Verdelingscoëfficiënt van de partitie van een stof tussen octanol en water
LC_{50}	Lethal concentration: de concentratie waarbij 50% van de blootgestelde proefdieren sterft
LD_{50}	Lethal dose: de dosis waarbij 50% van de blootgestelde proefdieren sterft
LOAEL	Lowest observable adverse effect level: de laagst geteste concentratie waarbij nadelige effecten zijn waargenomen bij de blootgestelde proefdieren
MCI	Molecular Connectivity Index
MOE	Margin of exposure: veiligheidsfactor
MTR_{eco}	Maximaal toelaatbaar risico voor het aquatische milieu
MTR_{humaan}	Maximaal toelaatbaar risico voor mensen
NICNAS	National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme
NOAEL	No observable adverse effect level: de hoogst geteste concentratie waarbij nog geen nadelige effecten zijn waargenomen bij de proefdieren
NOEC	No observed effect concentration: de hoogst geteste concentratie waarbij nog geen nadelige effecten zijn waargenomen bij de proefdieren
NTP	National Toxicology Progam
OPP	Office of Pesticide Programs
PGME	Propyleen glycol monomethyl ether
PNEC	Predicted no effect concentration: concentratie waarbij geen nadelige effecten verwacht worden
RWZI	Rioolwaterzuiveringsinstallatie
SCHER	Scientific Committee on Health and Environmental Risks
TBP	Tributylfosfaat
TCEP	Tri(2-chloorethyl)fosfaat
TDCP	Tri(1,3-dichloor-2-propanol)fosfaat
TDI	Tolerable daily intake: toelaatbare dagelijkse dosis
TiBP	Triisobutylfosfaat
UF	Uncertainty factor: onzekerheidsfactor bij de bepaling van een risicowaarde
UNEP	United Nations Environment Programme
WHO	World Health Organisation

1

Inleiding

Bescherming van de Rijn als drinkwaterbron

In Nederland wordt voor miljoenen mensen drinkwater geproduceerd uit oppervlaktewater. De Rijn en daardoor gevoed het IJsselmeer zijn hiervoor belangrijke bronnen. Deze wateren en hun stroomgebieden hebben naast die van drinkwaterbron vele andere functies, zoals transportroute, vestigingsplaats voor industrieën, woongebieden voor mensen et cetera, die elk hun sporen na kunnen laten in de vorm van emissie van chemische microverontreinigingen naar het water. De laatste decennia is de kennis over de aanwezigheid van microverontreinigingen in oppervlaktewater enorm gegroeid (Houtman, 2010). Sporen van bijvoorbeeld bestrijdingsmiddelen, geneesmiddelen, zoetstoffen en stoffen uit de industrie worden regelmatig aangetoond in de Rijn. Anderzijds kan gelukkig gezegd worden dat de waterkwaliteit van de Rijn de afgelopen vijftig jaar in het algemeen sterk is verbeterd.
De hoge kwaliteit waaraan het drinkwater in Europa moet voldoen vereist bescherming van het oppervlaktewater van de Rijn. RIWA-Rijn – de Vereniging van rivierwaterbedrijven langs de Rijn – zet zich hiervoor in en streeft naar een dusdanige kwaliteit van het oppervlaktewater dat een natuurlijke zuivering volstaat om daaruit onberispelijk drinkwater te bereiden. In lijn met Artikel 7 van de Kaderrichtlijn Water betekent dit dat de waterkwaliteit verder dient te verbeteren zodat op termijn het niveau van de zuiveringsinspanning kan worden verminderd.

Voor de beoordeling van de waterkwaliteit van de Rijn voor de productie van drinkwater wordt door RIWA namens Nederlandse drinkwaterbedrijven een combinatie van twee uitgangspunten gehanteerd:
Enerzijds dient uit het oppervlaktewater drinkwater bereid te kunnen worden dat vanuit gezondheidskundig perspectief veilig is voor de consumenten (*risk based approach*). Stoffen mogen derhalve niet in zulke hoge concentraties in het drinkwater aanwezig zijn, dat op langere of kortere termijn nadelige gezondheidseffecten verwacht moeten worden. Hierbij is het wenselijk dat dat ook in de bron al niet het geval is.
Anderzijds wordt het *voorzorgsprincipe* gehanteerd. Bereiding van drinkwater vereist een preventieve bescherming van de oppervlaktewaterbronnen. Immers, zuiveringstechnieken die ingezet moeten worden om in de bron aanwezige verontreinigingen te verwijderen zijn nooit 100% effectief. Bovendien kunnen bepaalde zuiveringstechnieken tot nieuwe chemische omzettingsproducten leiden. Het oppervlaktewater dient daarom zo min mogelijk belast te zijn met stoffen die daar niet van nature in voorkomen.
De beide uitgangspunten vullen elkaar aan en dienen niet tegen elkaar uitgespeeld te worden.

RIWA-Rijn wendt samen met de Internationale Arbeitsgemeinschaft der Wasserwerke im Rheineinzugsgebiet (IAWR), haar invloed aan om het belang van een schone rivier onder de aandacht te brengen van politici, overheden en beleidsmakers in waterbeheer en industrie. Eén van de instrumenten hierbij is het Europees Rivierenmemorandum (ER-memorandum; IAWR, 2013). Dit document bevat eisen voor een duurzame bescherming van de waterkwaliteit en concrete streefwaarden voor een aantal groepen van stoffen. De streefwaarden in dit memorandum zijn gedefinieerd als maximumwaarden. Algemeen uitgangspunt van dit ER-memorandum is dat voor veel stoffen reeds wettelijke normen bestaan. Voor veel stoffen, die juist vanuit de filosofie van eenvoudige zuivering problematisch zijn, bestaan echter nog geen wettelijke normen. Het ER-memorandum richt zich specifiek op die stoffen c.q. stofgroepen. Onderkend wordt dat het ER-memorandum geen wettelijke status heeft. Daarom worden de daarin aangegeven waarden als “streefwaarden” weergegeven. In het ER-memorandum is een streefwaarde opgenomen van 0,1 µg/L voor nieuwe, nog niet toxicologisch geëvalueerde stoffen en voor biologisch actieve natuurvreemde (antropogene) verbindingen in het oppervlaktewater, zoals bestrijdingsmiddelen, hormoonverstorende stoffen en geneesmiddelen. Voor antropogene stoffen die toxicologisch wel voldoende zijn onderzocht en onschadelijk zijn gebleken, heeft de IAWR een streefwaarde van 1 µg/L opgenomen (IAWR 2013).

Screeningsonderzoek 2010 en 2011

In 2010 en de eerste helft van 2011 heeft Het Waterlaboratorium in opdracht van RIWA-Rijn een screeningsonderzoek uitgevoerd in water uit de Rijn bij Lobith (Slootweg en Houtman 2012). Niet alle organische microverontreinigingen kunnen worden gedetecteerd met de screeningsanalysemethode, maar door het gebruik van XAD-hars kunnen organische stoffen met een relatief groot polariteitbereik (log K_{OW} 2-5) uit het water geïsoleerd worden. Op deze manier is door de screening een algemeen beeld verkregen van de aanwezigheid van organische verontreinigende verbindingen in het oppervlaktewater van de Rijn en konden nieuwe en onbekende stoffen worden gedetecteerd die niet in doelstofanalysepakketten opgenomen zijn.

Op basis van de resultaten van het screeningsonderzoek was in het daarover verschenen rapport (Slootweg en Houtman 2012) een selectie gemaakt van verbindingen die mogelijk relevant zijn voor de drinkwaterfunctie van de Rijn. Hierbij werd gekeken naar verbindingen die aangetroffen zijn in concentraties boven de streefwaarde van 0,1 µg/L uit het ER-memorandum voor natuurvreemde verbindingen in het oppervlaktewater met een uitwerking op biologische systemen. Dit omdat in de screening vooral verbindingen worden aangetroffen waarvan het werkingsmechanisme nog niet bekend is en dus de streefwaarde van 1 µg/L niet van toepassing is. Ook werd gekeken naar de frequentie waarin de stoffen waren waargenomen in het oppervlaktewater en naar het aantreffen op andere monsterlocaties stroomafwaarts van Lobith (Lekkanaal bij Nieuwegein, Amsterdam Rijnkanaal bij Nieuwersluis en IJsselmeer bij Andijk) (Slootweg en Houtman 2012).

Dit rapport: toxicologische evaluatie

Op basis van de criteria waren elf verbindingen geselecteerd waarvoor nu een toxicologische evaluatie is uitgevoerd die beschreven is in het onderhavige rapport. Het gaat om de verbindingen 1-(2-methoxypropoxy)-2-propanol; 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinon; 2,4-di-dimethylpropylfenol; indaan; sultiam; S-methyl-dimethyl-carbamothioaat; tramadol; tri(2-chloorethyl)fosfaat; tri(1,3-dichloor-2-propanol)fosfaat; triisobutylfosfaat en trimethylazidocyclohexeen.

Figuur 1. Het meetstation van Rijkswaterstaat in de Rijn bij Lobith

2

Werkwijze

In het screeningsonderzoek dat in 2010 en de eerste helft van 2011 is uitgevoerd in de Rijn bij Lobith zijn vierwekelijks monsters genomen vanaf het daar gelegen meetstation van Rijkswaterstaat die geanalyseerd zijn met de XAD-GC/MS-methode. Naast normaal-volumemonsters (NV-monsters) van 200 mL zijn in 2010 ieder kwartaal groot-volumemonsters (GV-monsters) van 5 liter genomen. In 2011 zijn vierwekelijks GV-monsters genomen van 12 januari tot en met 31 mei. In de GV-screening ligt de detectielimiet lager (tot ~1 ng/L, in plaats van ~10-30 ng/L bij NV-screening) waardoor meer verbindingen gedetecteerd kunnen worden.

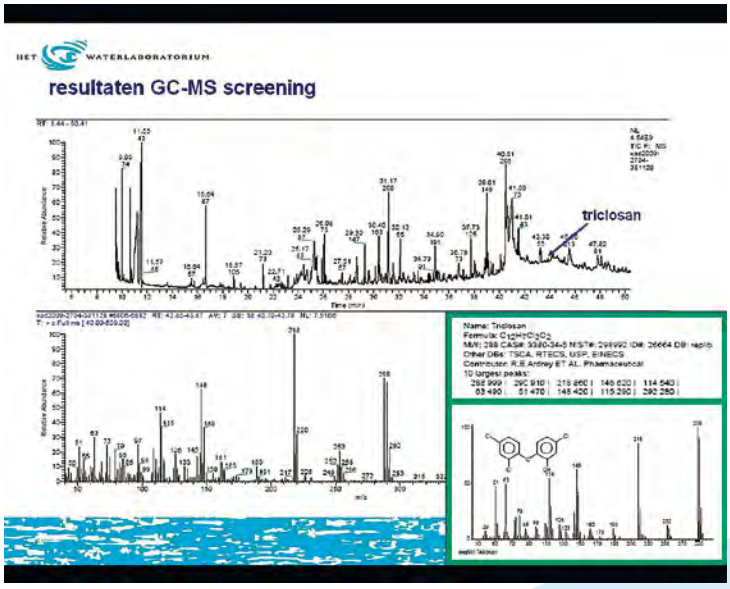
Voor de toxicologische evaluatie is op basis van de screeningsresultaten een selectie gemaakt van verbindingen die in de NV-monsters of GV-monsters aan de volgende criteria voldeden:

1a) Verbindingen zijn in meer dan 25% van de monsters aangetoond met een hoogste concentratie boven de 0,1 µg/L, of

1b) Verbindingen zijn zeer frequent aangetoond (in meer dan 75% van de monsters) met een hoogste concentratie tussen de 0,01 en 0,1 µg/L.

2) De verbindingen die aan criterium 1a of 1b voldoen zijn ook aangetroffen in parallelle screeningsonderzoeken uitgevoerd in water van het IJsselmeer (Andijk), het Lekkanaal (Nieuwegein) of het Amsterdam Rijnkanaal (Nieuwersluis) in dezelfde periode.

3) Voor de stoffen die voldoen aan criterium 1a of 1b en aan criterium 2 was nog geen eerdere toxicologische evaluatie uitgevoerd door Het Waterlaboratorium of KWR Watercycle Research Institute.



Figuur 2. Voorbeeld van een weergave van de verwerking van de resultaten van een GC-MS-screeningsanalyse van oppervlaktewater. In het chromatogram (bovenste paneel) van het monster representeert elke piek een verbinding uit het watermonster, in de volgorde waarin de verbindingen geëlueerd zijn van de GC-kolom. Van iedere piek is een massaspectrum opgenomen. Het onderste paneel geeft het massaspectrum weer voor de kleine piek die elueerde na plm. 43-45 minuten. Dit spectrum is vergeleken met spectra uit de MS-bibliotheek. Het overeenkomstige spectrum uit de bibliotheek is weergegeven in het groene kader (rechts). Dit spectrum is van het desinfecterende middel triclosan. De piek bij 43-45 min behoorde dus toe aan triclosan. De concentratie van triclosan in het onderzochte watermonster is vervolgens geschat door het piekoppervlak van de betreffende piek te vergelijken met die van interne standaard naftaleen.

De evaluatie van de individuele stoffen is beschreven in Hoofdstuk 3. Voor iedere stof wordt hierbij kort algemene achtergrondinformatie gegeven (voor zover beschikbaar) over de volgende punten:

- Gebruik en emissie
- Voorkomen in de Rijn bij Lobith in 2010/2011:
  - Hoe vaak is de verbinding aangetroffen en is de ER-memorandumwaarde overschreden?
- Gedrag in het milieu:
  - Wat zijn mogelijke verwijderingsroutes voor de stof vanuit oppervlaktewater (op basis van de K_{OC}-waarde, dampdruk, biologische afbreekbaarheid, hydrolyse en fotolyse)?
- Toxische eigenschappen (ecotoxiciteit en humane toxiciteit):
  - Acute en chronische effectwaarden voor aquatische organismen
  - Algemene toxiciteit: acute en chronische effectwaarden voor zoogdieren als indicatie voor humane toxiciteit
  - Specifieke toxiciteit: informatie over eindpunten die relevant zijn bij blootstelling van mensen zoals carcinogeniteit (veroorzaken/stimuleren van kanker; onderverdeeld in genotoxische carcinogeniteit of mutageniteit waarbij kanker ontstaat als gevolg van veranderingen in de basepaarvolgorde van het DNA), reprotoxiciteit (effecten op de voortplanting), teratogeniteit (schade bij de ontwikkeling van embryo's), neurotoxiciteit.
- Toxicologische relevantie:
  - Op basis van de laagste chronische effectwaarde is een aanvaardbare dagelijkse dosis berekend voor mensen waarmee een indicatieve voorlopige drinkwaterrichtwaarde is bepaald (volgens de methodiek in Schriks et al. (2010)). De voorlopige drinkwaterrichtwaarde is vergeleken met de maximaal aangetroffen concentratie in het oppervlaktewater van de Rijn om een risico voor de humane gezondheid in te schatten.
  - De verhouding (benchmark quotiënt) tussen de concentratie in het water en de voorlopige drinkwaterrichtwaarde wordt als volgt geïnterpreteerd:
    - BQ > 1: nadelige gezondheidseffecten bij levenslange blootstelling zijn niet uitgesloten
    - 0,1 < BQ < 1: nader onderzoek wordt aanbevolen
    - BQ < 0,1: het risico op nadelige gezondheidseffecten bij levenslange blootstelling wordt verwaarloosbaar klein geacht.
  - Zoals hierboven beschreven zijn in deze evaluatie de beschikbare concentraties in oppervlaktewater gebruikt voor de BQ-berekening, terwijl voor daadwerkelijke blootstelling concentraties in drinkwater uiteraard relevanter zouden zijn. Er is vanuit gegaan dat maximaal 100% van de aangetroffen concentratie van de stof doordringt tot het drinkwater dat van het Rijnwater bereid wordt. In de praktijk betekent dit, vanwege gedeeltelijke of volledige verwijdering van een stof in de drinkwaterzuivering, vaak een overschatting van de drinkwaterconcentratie en dus van de berekende BQ, waardoor het daadwerkelijke risico vaak lager zal zijn dan het berekende. De gevolgde aanpak is wel in lijn met het streven van RIWA om oppervlaktewater van zodanig goede kwaliteit te hebben dat voor drinkwaterbereiding een eenvoudige zuivering volstaat.
- Gedrag in de zuivering:
  - Afbraakpercentages tijdens verschillende zuiveringsprocessen
  - Wanneer geen literatuurgegevens bekend zijn, zijn de volgende parameters gebruikt om het gedrag in de zuivering in te schatten (volgens Fischer et al. 2011):
    - Log K_{OW} als maat voor de polariteit en de mogelijke adsorptie door actief kool
    - Dampdruk als maat voor de vluchtigheid
    - Biologische afbraak

Per stof is in eerste instantie gekeken of een risicobeoordeling reeds is uitgevoerd door een bekende instantie als de Environmental Protection Agency (EPA); World Health Organization (WHO), European Chemicals Agency (ECHA), International Programme on Chemical Safety (IPCS) of United Nations Environment Programme (UNEP). Wanneer een rapport van één van deze organisaties beschikbaar was, is deze gebruikt als basis voor de stofevaluatie. Toxicologische studies in de rapporten zijn niet meer beoordeeld op kwaliteit.
Voor de verbindingen waarvan geen beoordelingsrapport beschikbaar was, zijn de EPISuite v4.1 database, de IUCLID database (http://esis.jrc.ec.europa.eu) en de TOXNET database (met onder andere de Hazardous Substances Data Bank (HSDB) (http://toxnet.nlm.nih.gov) geraadpleegd.
Voor alle verbindingen is in de wetenschappelijke literatuur (via www.sciencedirect.com en www.ncbi.nlm.nih.gov) gekeken of relevante informatie beschikbaar was met betrekking tot toxische eigenschappen, het gedrag van de stof in het milieu en het gedrag van de stof in de zuivering.

Wanneer geen informatie gevonden kon worden in de databases of literatuur is met behulp van modellen het gedrag en het toxicologische risico voor aquatische organismen en mensen ingeschat.
Hierbij is gebruik gemaakt van de volgende modellen:

- EPISuite v4.1: schatting van oplosbaarheid en log K_{ow} (WSKOW), log K_{oc} (KOCWIN), biologische afbreekbaarheid (Biowin3), Henry's Law constante (HENRYWIN), dampdruk (MPBPVP), verdeling van de stof in de verschillende milieucompartimenten (Level III Fugacity Model), verwachte afbraak in een rioolwaterzuiveringsinstallatie (STP Removal), bioconcentratiefactor (BCFBAF) en de acute en chronische toxiciteit voor aquatische organismen (ECOSAR).
- TOXTREE: Toxtree is een open-source applicatie die chemische verbindingen categoriseert op basis van structuur-eigenschappen en aan de hand van deze structuren "structural alerts" voor verschillende toxische effecten voorspelt. De tool is ontwikkeld door Ideaconsult Ltd (Sofia, Bulgarije) in opdracht van de Joint Research Centre (JRC) en beschikbaar via de volgende website: http://sourceforge.net/projects/toxtree. Voor de verbindingen waarvoor in de literatuur geen informatie gevonden kon worden met betrekking tot de humane toxicologie is de tool gebruikt om de mutageniteit en niet-genotoxische carcinogeniteit en de irritatie voor huid en ogen te voorspellen en om functionele groepen te identificeren. Daarvoor zijn de volgende beslisbomen gebruikt (voor meer details zie Ideaconsult 2009):
  - Cramer classification scheme: voorspelt of de stof op basis van aanwezige structuren een specifieke toxiciteit kan hebben
  - Rulebases for skin and eye irritation and corrosion: voorspelt of de stof irriterend is voor huid en ogen
  - Benigni-Bossa rulebase for mutagenicity and carcinogenicity: voorspelt aan de hand van de structuur of het waarschijnlijk is dat de stof een (niet)-genotoxische carcinogeniteit heeft.
  - ToxMic rulebase for the *in vivo* micronucleus assay: voorspelt of de stof een positieve uitkomst zal hebben in de *in vivo* micronucleus assay voor genotoxiciteit
  - structural alerts for the identification of organic functional groups (ISSFUNC rulebase): onderzoekt welke chemische sub(structuren) de stof bezit waarvan bekend is dat deze een relatie hebben met een toxische eigenschap.

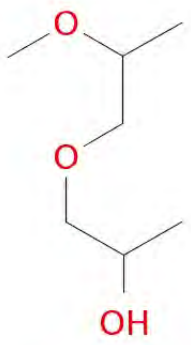
3 Toxicologische evaluatie

3.1 1-(2-Methoxypropoxy)-2-propanol

Gebruik en emissie

1-(2-Methoxypropoxy)-2-propanol is één van de vier isomeren van dipropyleen glycol methyl ether (DPGME). De vier isomeren worden niet geproduceerd als individuele verbindingen (US EPA 2006). DPGME bestaat voor 40-50% uit 1-(2-methoxypropoxy)-2-propanol (DOW 2008). De belangrijkste toepassingen van DPGME zijn als oplosmiddel in verven en lakken, coalescentiemiddelen in verven en inkt (bevorderen de samenvoeging van polymeren), coatings, en grondstof in o.a. schoonmaakmiddelen, cosmetica en pesticiden (DOW 2008). Het productievolume van DPGME in Duitsland was bijna 20.000 ton in 1994 (UNEP 2001b). Voor Nederland is het productievolume niet bekend.

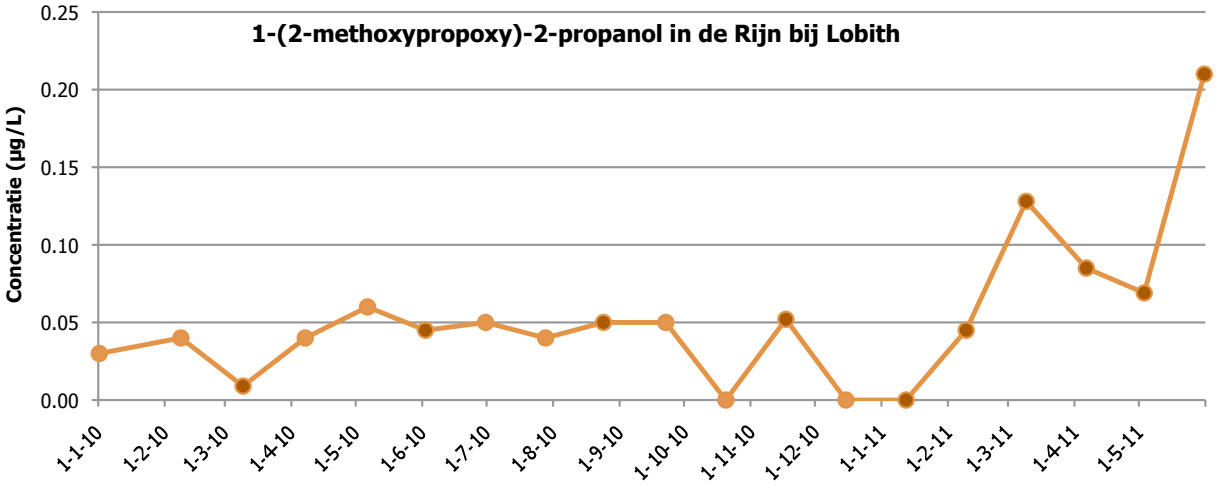
Door de verscheidene toepassingen van DPGME kan de stof direct in het oppervlaktewater terechtkomen (bijvoorbeeld door gebruik in pesticiden) of via rioolwaterzuiveringsinstallaties (RWZI's) (TOXNET). De structuurformule van 1-(2-methoxypropoxy)-2-propanol is weergegeven in Figuur 3.



Figuur 3. Structuurformule 1-(2-methoxypropoxy)propanol (CAS nr. 13429-07-7)

Voorkomen in de Rijn bij Lobith

1-(2-Methoxypropoxy)-2-propanol is regelmatig aangetroffen in de Rijn bij Lobith in 2010 en de eerste helft van 2011 (Figuur 4). De maximale concentratie ligt met 0,21 µg/L boven de ER-memorandumrichtwaarde van 0,1 µg/L. Ook één van de andere isomeren van DPGME, 1-(2-methoxypropoxy)-2-propanol, wordt regelmatig aangetroffen in de Rijn bij Lobith met een maximale concentratie van 0,20 µg/L (Slootweg en Houtman 2012).



Figuur 4. Semi-kwantitatieve concentraties van 1-(2-methoxypropoxy)-2-propanol gemeten met de XAD-screenings in de Rijn bij Lobith in de periode januari 2010-juni 2011. De donker gekleurde symbolen geven de resultaten uit de groot-volumescreening weer, de lichte symbolen de resultaten uit de normaal-volumescreening.

Over het gedrag in het milieu en de toxiciteit van 1-(2-methoxypropoxy)-2-propanol als individuele stof zijn geen gegevens beschikbaar. Daarom zijn in deze en onderstaande paragrafen de gegevens voor het isomerenmengsel DPGME gebruikt om de stof te evalueren.

Gedrag in het milieu

DPGME is goed oplosbaar in water en heeft een lage vluchtigheid (Henry's Law constante is 1,2 x 10^{-4} Pa·m^3/mol) (UNEP 2001b). De stof wordt niet gehydrolyseerd en ook fotolyse draagt waarschijnlijk niet bij aan de afbraak van de stof in water (US EPA 2006). Ook is de verwachting dat de stof niet bindt aan sediment en zwevende deeltjes (TOXNET). Uit verschillende studies blijkt dat DPGME goed biologisch wordt afgebroken onder aerobe omstandigheden. Na 13 dagen was 93% verwijderd in een studie met industrieel slib en na 28 dagen was 79% verwijderd met huishoudelijk slib. Onder anaerobe omstandigheden vindt nauwelijks afbraak plaats (UNEP 2001b). Op basis van de log K_{ow} van 0,0061 is de verwachting dat DPGME niet ophoopt in aquatische organismen.

Toxische eigenschappen

Ecotoxiciteit

DPGME is niet acuut toxisch voor vissen, watervlooien en algen met LC_{50}-en EC_{50}-waarden van boven de 150 mg/L. In een voortplantingsstudie met watervlooien werden geen effecten gevonden bij een blootstelling van 0,5 mg/L. Voor algen was de EC_{10}-waarde voor remming van de groei 133 mg/L (UNEP 2001b). Op basis van de toxiciteitsgegevens is een PNEC ("predicted no effect concentration") van 19 mg/L berekend voor het aquatische milieu (UNEP 2001b).

Humane toxiciteit

DPGME heeft een lage acute toxiciteit voor zoogdieren bij blootstelling via de mond, huid of via inademing. De orale LD_{50}-waarden liggen in een bereik van 5180-5400 mg/kg voor ratten en bij 7500 mg/kg voor honden (UNEP 2001b). DPGME is licht irriterend voor de ogen, maar niet irriterend of sensibiliserend (een allergische reactie opwekkend) voor de huid (UNEP 2001b).
Bij langdurige blootstelling via inademing veroorzaakt blootstelling aan DPGME effecten in zoogdieren op het centrale zenuwstelsel en veranderingen in de lever vanaf concentraties van 300 mg/m^3. Bij ratten die 4 weken via een sonde werden blootgesteld aan DPGME werden effecten gesignaleerd op de lever bij een blootstelling vanaf 1000 mg/kg/dag. Bij een dosis van 200 mg/kg/dag zijn geen effecten aangetoond (UNEP 2001b).

Studies met ratten en konijnen wijzen uit dat DPGME niet schadelijk is voor de ontwikkeling (NOAELs van 300 ppm bij blootstelling via de ademhaling) (US EPA 2006). Ook zijn geen effecten gevonden op de testes en eierstokken in een studie van 28 dagen (UNEP 2001b).
DPGME is niet mutageen in *in vitro* studies. *In vivo* studies zijn niet beschikbaar, maar propyleen glycol monomethyl ether (PGME; een stof met een vergelijkbare structuur) was niet mutageen in concentraties tot 6000 mg/kg. Voor DPGME zijn geen chronische studies beschikbaar. Voor PGME is wel een tweejarige carcinogeniteitsstudie beschikbaar waaruit blijkt dat PGME niet kankerverwekkend is. Op basis van deze studie is door UNEP (2001b) ingeschat dat DPGME waarschijnlijk ook niet kankerverwekkend is voor mensen of zoogdieren (UNEP 2001b).

Toxicologische relevantie

Voor DPGME is geen toegestane dagelijkse dosis (TDI of ADI) gevonden. Voor de berekening van de voorlopige drinkwaterrichtwaarde is de NOAEL van 200 mg/kg/dag gebruikt uit een subchronische studie met ratten. Een extra onzekerheidsfactor van 10 is toegepast om te extrapoleren van een subchronische studie naar een chronische studie (volgens de IPCS 2009).
Volgens de methodiek in Schriks et al. (2010) is een voorlopige drinkwaterrichtwaarde van 700 µg/L bepaald (Tabel 1). Deze voorlopige drinkwaterrichtwaarde is vergeleken met de maximale concentratie in het oppervlaktewater om een benchmark quotiënt (BQ) te berekenen. Wanneer ervan uitgegaan wordt dat de concentratie in drinkwater gelijk of lager is dan in oppervlaktewater kan voor DPGME de kans op een risico voor de gezondheid van mensen verwaarloosbaar klein geacht worden met een BQ ruim beneden de 0,1 (Tabel 1).

Tabel 1. Berekening benchmark quotiënt voor 1-(2-methoxypropoxy)-2-propanol in oppervlaktewater

NOAEL	UF2	TDI	Voorlopige drinkwaterrichtwaarde	Max conc bij Lobith 2010-2011	BQ[3]
200 mg/kg/dag1	1000	0,20 mg/kg/dag	700 µg/L	0,21 µg/L	0,0003

NOAEL = no observable adverse effect level; UF = onzekerheidsfactor; TDI = tolerable daily intake; BQ = benchmark quotiënt
1 UNEP 2001b; 2 Gebaseerd op inter- en intraspeciesverschillen (10x10) en een extra factor van 10 is meegenomen voor de extrapolatie naar een chronische studie; 3 Methodiek gebaseerd op Schriks et al. 2010

Gedrag in de zuivering

Gegevens over de effectiviteit van drinkwaterzuiveringsprocessen voor de verwijdering van DPGME (en daarmee 1-(2-methoxypropoxy)-2-propanol) zijn niet gevonden. De verwachting is dat coagulatie, flocculatie en sedimentatie niet effectief zijn in de verwijdering van de stof (UNEP 2001b).
In Tabel 2 staan eigenschappen van DPGME en 1-(2-methoxypropoxy)-2-propanol die relevant zijn met betrekking tot de zuivering weergegeven. Op basis van de lage log K_{OW} is de verwachting dat DPGME niet goed wordt geadsorbeerd door actieve koolfiltratie. Met een dampspanning van 0,278 mm Hg bij 25°C zal de stof opgelost blijven in water. Ondanks dat het Biowin3-model voorspelt dat de biologische afbraak langzaam is, blijkt uit experimentele studies dat de stof wel relatief snel wordt afgebroken onder aerobe omstandigheden (US EPA 2006).

Tabel 2. Fysische en chemische eigenschappen van 1-(2-methoxypropoxy)-2-propanol die relevant zijn m.b.t. de waterzuivering

Verbinding	Eigenschappen m.b.t. verwijdering tijdens waterzuivering		
	Polariteit	Vluchtigheid	Biologische afbraak
	Log K_{OW}	dampspanning (mm Hg)	(Biowin3 model)
DPGME	0,0061[1]	0,278[1]	3,01 (weken tot maanden)[2]
1-(2-methoxypropoxy)-2-propanol	-0,35[2]	0,148[2]	3,01 (weken tot maanden)[2]

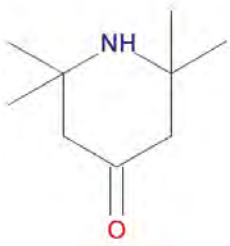
[1] *Experimentele waarde uit UNEP (2001b)* [2] *Geschatte waarde uit EPISuite v4.1*

3.2 2,2,6,6-Tetramethyl-4-piperidinon

Gebruik en emissie

2,2,6,6-Tetramethyl-4-piperidinon (ook triacetonamine, tempidon of vincubine genaamd) wordt voornamelijk toegepast als precursor en tussenstof bij de productie van lichtstabilisatoren in polymeren (H.A.L.S = hindered amine light stabilizator) (BUA 2004). Daarnaast wordt de stof gebruikt als tussenproduct voor de productie van medicijnen en gewasbeschermingsmiddelen en als grondstof in medicijnen (bijv. in de pijnstiller metamizol) (HLUG 2013). In de Europese Unie wordt de stof in hoeveelheden van bijna 20.000 ton per jaar geproduceerd (BUA 2004).

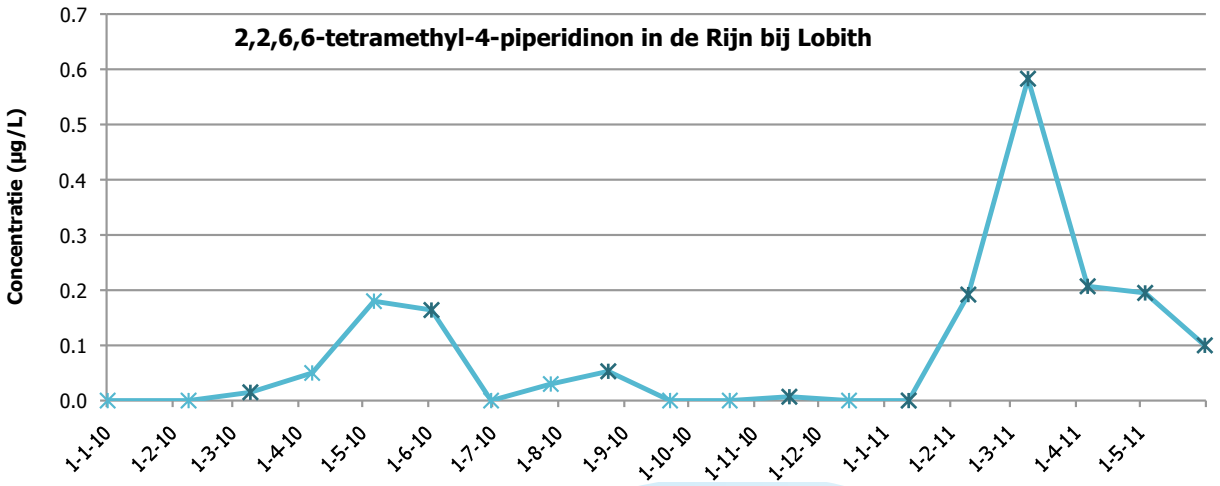
Omdat 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinon slecht wordt afgebroken in RWZI's kan de stof in oppervlaktewater terechtkomen (HLUG 2013). De structuurformule van 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinon is weergegeven in Figuur 5.



Figuur 5. Structuurformule 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinon (CAS nr. 826-36-8)

Voorkomen in de Rijn bij Lobith

2,2,6,6-Tetramethyl-4-piperidinon is elf keer aangetroffen in de Rijn bij Lobith in 2010 en de eerste helft van 2011 (Figuur 6). De maximale concentratie ligt met 0,58 µg/L boven de ER-memorandumrichtwaarde van 0,1 µg/L. De stof is ook aangetroffen in de Rijn in Duitsland. In 2011 zijn bij Bad Honnef concentraties gemeten tot 5,7 µg/L (HLUG 2013).



Figuur 6. Semi-kwantitatieve concentraties van 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinon gemeten met de XAD-screenings in de Rijn bij Lobith in de periode januari 2010-juni 2011. De donker gekleurde symbolen geven de resultaten uit de groot-volumescreening weer, de lichte symbolen de resultaten uit de normaal-volumescreening.

Gedrag in het milieu

Wanneer 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinon in water terechtkomt, wordt adsorptie aan sediment en zwevende deeltjes niet verwacht en ook vervluchtiging naar de atmosfeer speelt slechts een kleine rol op basis van de geschatte Henry's Law constante van 2,06 x 10^{-3} Pa·m^3/mol (BUA 2004). Hydrolyse van 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinon is op basis van de molecuulstructuur niet te verwachten. Ook directe fotolyse van de stof is niet waarschijnlijk (HLUG 2013). Het is wel mogelijk dat de stof reageert met O_2 en omgezet wordt in het stabiele radicaal 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidon-N-oxide (TEMPO) (HLUG 2013).
Uit verschillende experimentele studies blijkt dat 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinon slecht biologisch afbreekbaar is. Zowel onder aerobe als anaerobe omstandigheden is na 28 dagen een maximale afname van 11% gemeten (HLUG 2013). Volgens modelberekeningen is de halfwaardetijd in het milieu 42 tot 114 dagen waarmee de stof kan worden ingedeeld als "persistent" (HLUG 2013).
Met een geschatte log K_{ow}-waarde van 0,43 voor de niet-geprotoneerde stof is het niet waarschijnlijk dat 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinon ophoopt in vissen. De stof is in het milieu deels geprotoneerd aanwezig, en in die vorm is de stof nog polairder en naar verwachting nog minder bioaccumulatief. De met EPISuite geschatte bioconcentratiefactoren zijn laag (tussen de 1,1 en 3,2 L/kg (HLUG 2013)).

Toxische eigenschappen

Ecotoxiciteit

Voor aquatische organismen zijn acute toxiciteitgegevens beschikbaar waaruit blijkt dat 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinon matig toxisch is. Acute effectwaarden liggen tussen 63 mg/L voor vissen (LC_{50}-waarde na 96 uur) en 440 mg/L (EC_{50}-waarde na 72 uur) voor algen. De NOEC voor algen na 72 uur blootstelling is 200 mg/L. De BUA heeft op basis van deze gegevens een PNEC van 63 µg/L berekend voor het aquatische milieu (BUA 2004; HLUG 2013).

Humane toxiciteit

De acute toxiciteit van 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinon voor zoogdieren is laag. Bij orale blootstelling ligt de LD_{50}-waarde tussen de 1000 en 2000 mg/kg voor ratten. Acute vergiftigingsverschijnselen zijn o.a. verminderde beweging, verstoringen van het evenwicht en de bewegingscoördinatie, hartritmestoornissen, daling van de bloeddruk en ademhalingsmoeilijkheden (BUA 2004). De daling in de bloeddruk ontstaat waarschijnlijk door dat 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinon de zenuwen in de bloedvaten remt waardoor de bloedvaten verwijden (BUA 2004). De stof is irriterend voor de huid en ogen van konijnen en sensibiliserend in een studie met cavia's (BUA 2004).
2,2,6,6-Tetramethyl-4-piperidinon is niet mutageen in *in vitro* studies. *In vivo* studies zijn niet beschikbaar. Er is geen informatie over de carcinogeniteit van de stof. Ook andere lange termijn studies zijn niet beschikbaar zodat geen uitspraak kan worden gedaan over de chronische toxiciteit van 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinon (BUA 2004).
In een screening van 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinon op bindingsactiviteit aan oestrogeenreceptoren op basis van QSAR berekeningen is de stof ingedeeld als een potentieel zeer werkzaam oestrogeen (BUA 2004). De oestrogene werking zou in *in vivo* studies gevalideerd moeten worden.

Toxicologische relevantie

De Amerikaanse National Science Foundation heeft voor 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinon en 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinol een drinkwaterrichtwaarde afgeleid van 50 µg/L (voor beide stoffen samen) (US EPA en Health Canada 2011). Deze richtwaarde is gebaseerd op toxiciteitsgegevens van 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinol. Het Landesamt voor milieu en geologie in het Duitse Hessen (HLUG) heeft voor alleen 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinon een kwaliteitsnorm voor humane gezondheid vastgesteld op 25 µg/L op basis van de aanname dat beide stoffen een gelijke bijdrage hebben in het milieu. Wel benadrukt het HLUG dat er onzekerheid bestaat over deze norm omdat de hormoonverstorende werking van 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinon nog niet voldoende experimenteel onderzocht is (HLUG 2013).

De kwaliteitsnorm van 25 µg/L is hier aangehouden als voorlopige drinkwaterrichtwaarde en vergeleken met de maximale concentratie in het oppervlaktewater om een benchmark quotiënt (BQ) te berekenen. Wanneer ervan uitgegaan wordt dat de concentratie in drinkwater gelijk of lager is dan in oppervlaktewater is voor 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinon de kans op een risico voor de gezondheid van mensen verwaarloosbaar klein te achten met een BQ beneden de 0,1 (Tabel 3).

Tabel 3. Berekening benchmark quotiënt voor 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinon in oppervlaktewater

Voorlopige drinkwaterrichtwaarde	Max conc bij Lobith 2010-2011	BQ[1]
25 µg/L[2]	0,58 µg/L	0,023

BQ = benchmark quotiënt
[1] Methodiek gebaseerd op Schriks et al. 2010
[2] HLUG (2013)

Gedrag in de zuivering

Het HLUG (2013) heeft de potentie van verschillende zuiveringsprocessen om 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinon ter verwijderen ingeschat. Doordat de stof slecht bindt aan deeltjes, is de verwachting dat zuiveringsprocessen als (actieve kool)filtratie, flocculatie en sedimentatie maar voor een klein deel bijdragen aan de verwijdering van 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinon.
Behandeling met ozon of UV kan wel leiden tot de omzetting van 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinon. Toevoeging van waterstofperoxide kan dit proces nog versnellen (HLUG 2013). Experimentele gegevens ontbreken echter.
In Tabel 4 staan relevante eigenschappen van 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinon met betrekking tot de zuivering weergegeven.

Tabel 4. Fysische en chemische eigenschappen van 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinon die relevant zijn m.b.t. de waterzuivering
Eigenschappen m.b.t. verwijdering tijdens waterzuivering

Eigenschappen m.b.t. verwijdering tijdens waterzuivering		
Polariteit Log K_{OW}	Vluchtigheid dampspanning (mm Hg)	Biologische afbraak (Biowin3 model)
0,43[1]	0,205[1]	2,43 (weken tot maanden)[1]

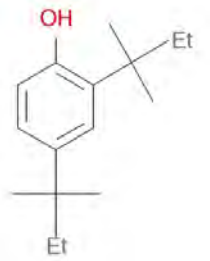
[1] Geschatte waarde uit EPISuite v4.1

3.3 2,4-Di-dimethylpropylfenol

Gebruik en emissie

2,4-Di-dimethylpropylfenol behoort tot de groep van alkylfenolen. Onder REACH zijn honderden alkylfenolen geregistreerd (DEPA 2013). Verschillende stoffen uit deze groep geven reden tot zorg omdat ze hormoonverstorende eigenschappen hebben, bijvoorbeeld de nonylfenolen en octylfenolen. Vooral verbindingen die meer dan twee koolstofatomen aan positie 4 van het fenol hebben, lijken een hormoonverstorende activiteit te bezitten. Een stof die qua structuur vergelijkbaar is met 2,4-di-dimethylpropylfenol, namelijk, 2,4-di-tert-butylfenol is als verdacht hormoonverstoorder voorgedragen voor een toxicologische evaluatie door de ECHA (European Chemicals Agency) (DEPA 2013).

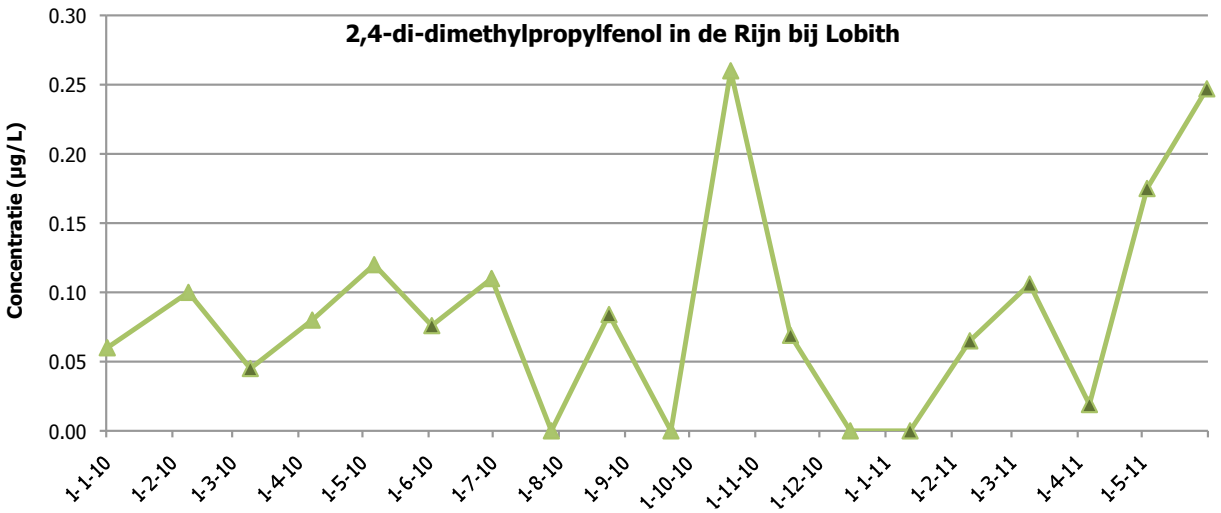
Voor de individuele verbinding 2,4-di-dimethylpropylfenol wordt het productie- en/of importvolume in de Verenigde Staten geschat op 10 tot 50 miljoen pond in 2005 (US EPA 2009). De stof wordt toegepast in industriële processen en als intermediair en stabilisator bij de bereiding van petroleum, steenkoolteer en plastic producten en als additief in glijmiddelen, vetten, brandstof, rubber en plastic (US EPA 2009). In Europa ligt de productie veel lager met <1000 ton/jaar in 2011 (DEPA 2013). De structuurformule van 2,4-di-dimethylpropylfenol is weergegeven in Figuur 7.



Figuur 7. Structuurformule 2,4-di-dimethylpropylfenol (CAS nr. 120-95-6)

Voorkomen in de Rijn bij Lobith

2,4-Di-dimethylpropylfenol is regelmatig aangetroffen in de Rijn bij Lobith in 2010 en de eerste helft van 2011 (Figuur 8). De maximale concentratie ligt met 0,26 µg/L boven de ER-memorandumrichtwaarde van 0,1 µg/L.



Figuur 8. Semi-kwantitatieve concentraties van 2,4-di-dimethylpropylfenol gemeten met de XAD-screenings in de Rijn bij Lobith in de periode januari 2010-juni 2011. De donker gekleurde symbolen geven de resultaten uit de groot-volumescreening weer, de lichte symbolen de resultaten uit de normaal-volumescreening.

Gedrag in het milieu

Voor 2,4-di-dimethylpropylfenol zijn weinig experimentele gegevens over het gedrag in het milieu beschikbaar in de geraadpleegde literatuur. Volgens schattingen met EPISuite v4.1 heeft de stof een lage oplosbaarheid van 0,44 mg/L. Op basis van de geschatte log K_{OC} van 5,74 is de verwachting dat de stof zal binden aan zwevende deeltjes en sediment. Biologische afbraak speelt een verwaarloosbare rol in de verwijdering van de stof uit het water (afbraakpercentage 0% na 28 dagen (US EPA 2009)). Ook wordt 2,4-di-dimethylpropylfenol niet gehydrolyseerd (US EPA 2009). Met een geschatte Henry's Law constante van 0,64 Pa·m^3/mol is de halfwaardetijd voor vervluchtiging vanuit rivierwater 6 dagen (EPISuite v4.1).

De geschatte bioconcentratiefactor van 4083 L/kg duidt erop dat 2,4-di-dimethylpropylfenol kan ophopen in aquatische organismen (EPISuite v4.1).

Toxische eigenschappen

Ecotoxiciteit

Experimentele data met betrekking tot de aquatische toxiciteit van 2,4-di-dimethylpropylfenol zijn niet bekend. Met het model ECOSAR in EpiSuite v4.1 kan de toxiciteit voor vissen, algen en watervlooien worden geschat. Volgens de schattingen is de stof toxisch voor aquatische organismen. Vissen zijn het gevoeligst met een geschatte LC_{50} van 0,02 mg/L. Voor algen en watervlooien zijn de acute effectwaarden ingeschat bij respectievelijk 0,13 en 0,04 mg/L. De geschatte chronische effectwaarden liggen bij 0,004 mg/L voor vissen en 0,008 mg/L voor watervlooien. In de risico-evaluatie van de alkylfenolengroep zijn wel acute effectwaarden gegeven voor andere alkylfenolen met twee substituties op de fenolring (2,4-di-tert-butylfenol en 2,6-di-*tert*-butylfenol). Deze liggen met concentraties tussen de 0,45 en 10 mg/L hoger dan de geschatte waarden voor 2,4-di-dimethylpropylfenol (US EPA 2009).

Humane toxiciteit

Voor 2,4-di-dimethylpropylfenol is een LD50-waarde beschikbaar van 920 mg/kg/dag bij orale inname door ratten (US EPA 2009). De stof is daarmee toxischer dan de overige alkylfenolen uit dezelfde groep ("disubstituted alkylphenols"). Chronische data voor zoogdieren zijn niet gevonden. De US EPA heeft de verbindingen 2,4- en 2,6-di-*tert*-butylfenol gebruikt om de toxiciteit van 2,4-di-dimethylpropylfenol in te schatten (US EPA 2009). De beide verbindingen 2,4- en 2,6-di-*tert*-butylfenol zijn matig irriterend voor de huid.

Voor 2,6-di-*tert*-butylfenol is een NOAEL van 100 mg/kg/dag gevonden voor effecten op de lever in een studie van 28 dagen waarin ratten via dwangvoeding aan 2,6-di-*tert*-butylfenol zijn blootgesteld. Effecten van dezelfde verbinding op de voortplanting en ontwikkeling van ratten zijn onderzocht in een studie van 43 dagen. De NOAEL voor ontwikkeling was 150 mg/kg/dag gebaseerd op een verminderde levensvatbaarheid en gewichtstoename van de jongen (US EPA 2009). Voor de verbinding 2,4,6,-tri-tert-butylfenol is een tweejarige studie uitgevoerd met ratten waarin effecten op de lever gevonden werden vanaf concentraties van 15 mg/kg/dag (NOAEL is 5 mg/kg/dag). In deze studie werden geen aanwijzingen gevonden dat de stof kankerverwekkend zou zijn (US EPA 2009).

2,6-Di-*tert*-butylfenol vertoont geen mutageniteit in *in vitro* studies met *Salmonella typhimurium* en *E. coli*. Ook induceert de verbinding geen chromosoomafwijkingen in *in vitro* testen in concentraties tot 30 µg/mL (US EPA 2009).

Toxicologische relevantie

Omdat voor 2,4-di-dimethylpropylfenol geen chronische effectgegevens beschikbaar zijn, is de NOAEL van 100 mg/kg/dag voor de vergelijkbare verbinding 2,6-di-*tert*-butylfenol gebruikt om een voorlopige drinkwaterrichtwaarde van 350 µg/L te berekenen volgens de methodiek in Schriks et al. (2010) (Tabel 5). De voorlopige drinkwaterrichtwaarde is vergeleken met de maximale concentratie in het oppervlaktewater om een benchmark quotiënt (BQ) te berekenen. Wanneer ervan uitgegaan wordt dat de concentratie 2,4-di-dimethylpropylfenol in drinkwater gelijk of lager is dan in oppervlaktewater is de kans op een risico voor de gezondheid van mensen verwaarloosbaar klein te achten met een BQ ruim beneden de 0,1 (Tabel 5).

Tabel 5. Berekening benchmark quotiënt voor 2,4-di-dimethylpropylfenol in oppervlaktewater

NOAEL[1]	UF[2]	TDI	Voorlopige drinkwaterrichtwaarde	Max conc bij Lobith 2010-2011	BQ[3]
100 mg/kg/dag	1000	0,1 mg/kg/dag	350 µg/L	0,26 µg/L	0,0007

NOAEL = no observable adverse effect level; UF = onzekerheidsfactor; TDI = tolerable daily intake; BQ = benchmark quotiënt

[1] *De NOAEL is afkomstig van een studie met de vergelijkbare verbinding en 2,6-di-tert-butylfenol (US EPA 2009)*

[2] *Gebaseerd op inter- en intraspecies verschillen (10x10) en een extra factor (10) is meegenomen voor de extrapolatie naar een chronische studie.*

[3] *Methodiek gebaseerd op Schriks et al. 2010*

Gedrag in de zuivering

In de literatuur is geen informatie gevonden over het gedrag van 2,4-di-dimethylpropylfenol in de zuivering. In Tabel 6 staan enkele eigenschappen van 2,4-di-dimethylpropylfenol weergegeven die relevant zijn met betrekking tot de zuivering. De gegevens zijn geschat met EPISuite v4.1. Op basis van de log K_{ow} van 6,31 is de verwachting dat 2,4-di-dimethylpropylfenol goed wordt geadsorbeerd door actieve koolfiltratie. Met een dampspanning van 0,00035 mm Hg bij 25°C zal de stof waarschijnlijk grotendeels opgelost blijven in water. De stof wordt ingeschat als persistent voor biologische afbraak.

Tabel 6. Fysische en chemische eigenschappen van 2,4-di-dimethylpropylfenol die relevant zijn m.b.t. de waterzuivering

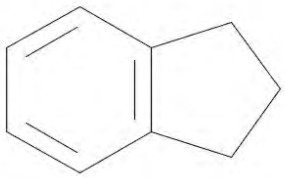
Eigenschappen m.b.t. verwijdering tijdens waterzuivering		
Polariteit	Vluchtigheid	Biologische afbraak
Log K_{ow}	dampspanning (mm Hg)	(Biowin3 model)
6,31[1]	0,00035[1]	2,31 (weken tot maanden)[1]

[1] *Geschatte waarde uit EPISuite v4.1*

3.4 Indaan

Gebruik en emissie

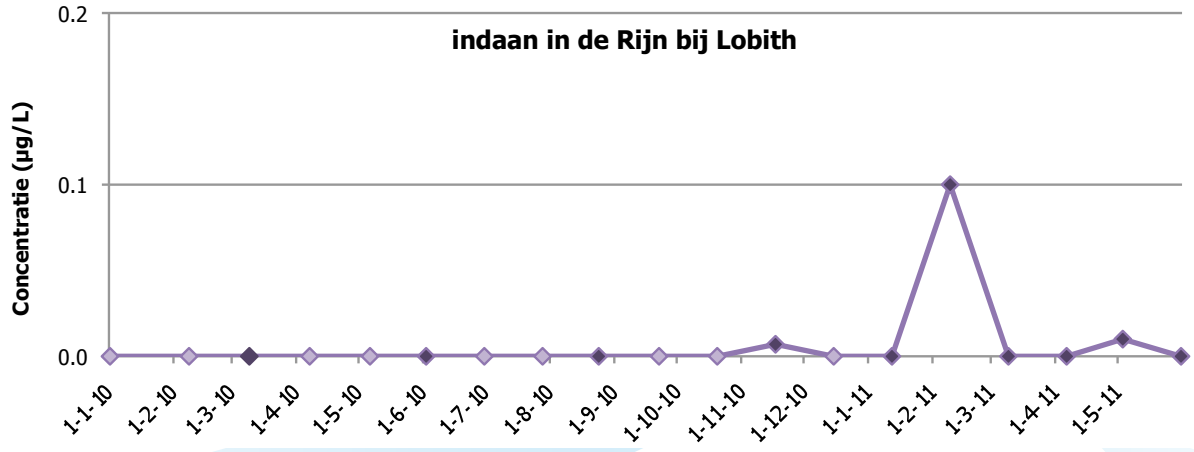
Indaan is een aromatische koolwaterstof. Het is een bestanddeel van de olie die verkregen wordt bij de destillatie van steenkoolteer. Indaanderivaten worden toegepast in antibiotica, insecticiden en geurstoffen. Een bekend derivaat van indaan is ninhydrine dat gebruikt wordt om vingerafdrukken zichtbaar te maken (http://www.bvda.com). De structuurformule van indaan is weergegeven in Figuur 9.



Figuur 7. Structuurformule indaan (CAS nr. 496-11-7)

Voorkomen in de Rijn bij Lobith

Indaan is met de XAD-GV-screeningsmethode driemaal aangetroffen in de Rijn bij Lobith in 2010 en de eerste helft van 2011 (Figuur 10). De maximale concentratie is met 0,1 µg/L gelijk aan de ER-memorandumrichtwaarde.



Figuur 10. Semi-kwantitatieve concentraties van indaan gemeten met de XAD-screenings in de Rijn bij Lobith in de periode januari 2010-juni 2011. De donker gekleurde symbolen geven de resultaten uit de groot-volumescreening weer, de lichte symbolen de resultaten uit de normaal-volumescreening.

Gedrag in het milieu

Indaan is oplosbaar in water in concentraties tot 109 mg/L (EPISuite v4.1 database). Op basis van de geschatte log K_{OC} van 2,8 is de verwachting dat de stof gedeeltelijk zal binden aan zwevende deeltjes en sediment. Biologische afbraak speelt waarschijnlijk geen belangrijke rol in de verwijdering van de stof uit het water met een geschatte afbraaktijd van weken tot maanden (EPISuite v4.1). Het is niet bekend of indaan wordt gehydrolyseerd. Met een Henry's Law constante van 20,4 $Pa \cdot m^3/mol$ is de geschatte halfwaardetijd voor vervluchtiging vanuit oppervlaktewater 4,3 uur (EPISuite v4.1).
De geschatte bioconcentratiefactor van 58 L/kg duidt erop dat indaan kan ophopen in aquatische organismen (EPISuite v4.1).

Toxische eigenschappen

Ecotoxiciteit

Voor vissen is een acute effectwaarde (LC_{50} na 96 uur) van 14 mg/L bepaald in een studie met de Amerikaanse dikkop-elrits (EC 2000a). Met het model ECOSAR in EpiSuite v4.1 zijn de acute effectwaarden voor watervlooien en algen geschat op respectievelijk 3 en 4 mg/L (ECOSAR). De geschatte chronische effectwaarden voor vissen en garnalen zijn respectievelijk 1,6 en 0,1 mg/L. Het RIVM heeft voor aromatische minerale oliefracties met 8 tot 10 koolstofatomen (waaronder indaan) een maximaal toelaatbare risicowaarde voor het milieu (MTR_{eco}) van 36 µg/L bepaald (Verbruggen 2004).

Humane toxiciteit

De acute toxiciteit van indaan bij orale inname is laag voor ratten. De dosis waarbij 50% van de proefdieren sterft is vastgesteld op meer dan 5000 mg/kg/dag (EC 2000a). Verdere (acute en chronische) toxiciteitgegevens van indaan voor zoogdieren zijn niet opgenomen in de IUCLID database (EC 2000a). De verwante stof indeen is niet mutageen in *in vitro* Ames testen (EC 2000a). Met het model Toxtree zijn geen "structural alerts" gevonden die erop wijzen dat de stof een genotoxische of niet-genotoxische kankerverwekkende werking zou hebben.
De hormoonverstorende activiteit van indaan is onderzocht in *in vitro* assays. Indaan vertoonde geen (anti)-oestrogene effecten (Schreurs et al. 2005). Wel was de stof een zwakke antagonist van de humane androgeenreceptor. Een indicatieve IC_{50} van 19,4 µM kon worden vastgesteld (de waarde lag buiten het bereik van de geteste concentraties en is geëxtrapoleerd) (Schreurs et al. 2005). De androgene werking zou in *in vivo* studies gevalideerd moeten worden.

Toxicologische relevantie

Het is niet mogelijk om een voorlopige drinkwaterrichtwaarde te berekenen vanuit een NOAEL omdat geen chronische effectgegevens beschikbaar zijn voor indaan. Het RIVM heeft voor aromatische minerale oliefracties met 8 tot 10 koolstofatomen (waaronder indaan) een maximaal toelaatbare risicowaarde voor mensen (MTR_{humaan}) van 40 µg/kg/dag bepaald voor orale blootstelling (Lijzen et al. 2001; Wintersen et al. 2012). Op basis daarvan is een risicogrens in grondwater van 1330 µg/L afgeleid (Wintersen et al. 2012). Wanneer op basis van de MTR volgens de methodiek van Schriks et al. (2010) een voorlopige drinkwaterrichtwaarde berekend wordt, komt deze echter lager uit, namelijk op 140 µg/L.

De voorlopige drinkwaterrichtwaarde is vergeleken met de maximale concentratie in het oppervlaktewater om een benchmark quotiënt (BQ) te berekenen. Wanneer ervan uitgegaan wordt dat de concentratie indaan in drinkwater gelijk of lager is dan in oppervlaktewater is de kans op een risico voor de gezondheid van mensen verwaarloosbaar met een BQ ruim beneden de 0,1 (Tabel 7).

Tabel 7. Berekening benchmark quotiënt voor indaan in oppervlaktewater

MTR/TDI	Voorlopige drinkwaterrichtwaarde	Max conc bij Lobith 2010-2011	BQ[2]
40 µg/kg/dag[1]	140 µg/L	0,1 µg/L	0,0007

MTR= maximaal toelaatbaar risico; TDI = tolerable daily intake; BQ = benchmark quotiënt

[1] *Lijzen et al. 2001*

[2] *Methodiek gebaseerd op Schriks et al. 2010*

Gedrag in de zuivering

In de literatuur is geen informatie gevonden over het gedrag van indaan in de zuivering. In Tabel 8 staan enkele eigenschappen van indaan weergegeven die relevant zijn met betrekking tot de zuivering. De gegevens zijn afkomstig uit de database EPISuite v4.1. Op basis van de log K_{ow} van 3,18 is de verwachting dat indaan gedeeltelijk wordt geadsorbeerd door actieve koolfiltratie. Met een dampspanning van 1,47 mm Hg bij 25°C de stof waarschijnlijk opgelost blijven in water. De stof wordt ingeschat als persistent tegen biologische afbraak.

Tabel 8. Fysische en chemische eigenschappen van indaan die relevant zijn m.b.t. de waterzuivering

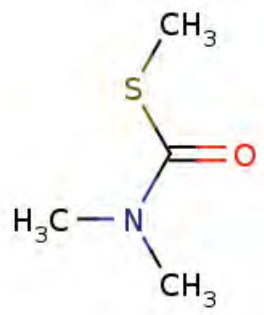
Eigenschappen m.b.t. verwijdering tijdens waterzuivering		
Polariteit Log K_{ow}	Vluchtigheid dampspanning (mm Hg)	Biologische afbraak (Biowin3 model)
3,18[1]	1,47[1]	2,79 (weken tot maanden)[2]

[1] *Experimentele waarde uit EPISuite v4.1;* [2] *Geschatte waarde uit EPISuite v4.1*

3.5 S-Methyl-dimethyl-carbamothioaat

Gebruik en emissie

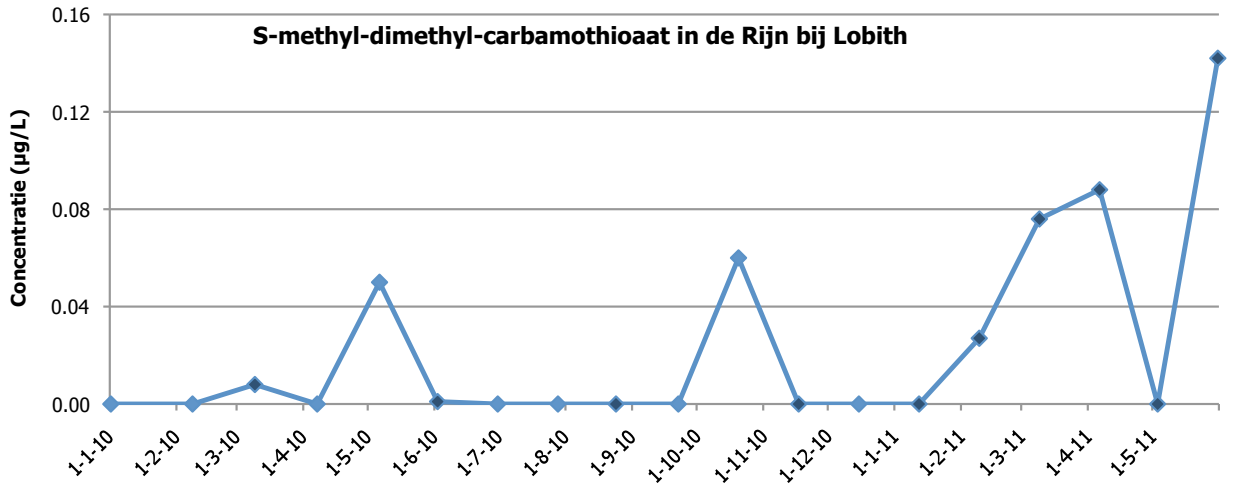
S-Methyl-dimethyl-carbamothioaat behoort tot de carbamaten of urethanen. Deze groep stoffen heeft een ester- en een amidegroep naast elkaar. Bij thiocarbamaten (carbamothioaten) is één van de zuurstofatomen vervangen door een zwavelatoom. Een aantal carbamaten, thio- en dithiocarbamaten heeft toepassingen in de land- en tuinbouw als insecticiden, fungiciden en herbiciden. Ook worden ze toegepast als vulkanisatieversneller in rubber. Voorbeelden van thiocarbamaten die werden ingezet als herbicide zijn S-ethyldipropylthiocarbamaat (EPTC) en triallaat (OPP 2001). In Nederland zijn op dit moment geen van de in OPP (2001) genoemde pesticiden toegelaten (www.ctb.agro.nl).
De precieze toepassing van s-methyl-dimethyl-carbamothioaat is niet bekend. De structuurformule is weergegeven in Figuur 11.



Figuur 11. Structuurformule S-methyl-dimethyl-carbamothioaat (CAS nr. 3013-02-3)

Voorkomen in de Rijn bij Lobith

S-Methyl-dimethyl-carbamothioaat is zeven keer aangetroffen in de Rijn bij Lobith in 2010 en de eerste helft van 2011 (Figuur 12). De maximale concentratie ligt met 0,14 µg/L rond de ER-memorandumrichtwaarde van 0,1 µg/L.



Figuur 12. Semi-kwantitatieve concentraties van S-methyl-dimethyl-carbamothioaat gemeten met de XAD-screenings in de Rijn bij Lobith in de periode januari 2010-juni 2011. De donker gekleurde symbolen geven de resultaten uit de groot-volumescreening weer, de lichte symbolen de resultaten uit de normaal-volumescreening.

Gedrag in het milieu

Voor S-methyl-dimethyl-carbamothioaat zijn geen experimentele gegevens over het gedrag in het milieu beschikbaar in de geraadpleegde literatuur. Volgens schattingen met EPISuite v4.1 heeft de stof een hoge oplosbaarheid van 33 g/L. Op basis van de geschatte K_{OC} van 7,5 L/kg is de verwachting dat de stof niet zal binden aan zwevende deeltjes en sediment. Biologische afbraak speelt geen rol in de verwijdering van de stof uit het water volgens de berekening met het model Biowin3.

Met een geschatte Henry's Law constante van 0,18 Pa·m^3/mol is de halfwaardetijd voor vervluchtiging vanuit rivierwater 7 dagen (EPISuite v4.1). Thiocarbamaten ondergaan mogelijk hydrolyse van de esterbinding waarbij een thiol en een secundair amine gevormd worden. Testen met thiocarbamaten als EPTC wijzen erop dat dit alleen gebeurt in aanwezigheid van micro-organismen (IPCS 1988). Fotodegradatie kan plaatsvinden doordat licht de C-S-binding breekt (IPCS 1988).

S-Methyl-dimethyl-carbamothioaat hoopt niet op in aquatische organismen (de geschatte bioconcentratiefactor is 3 L/kg) (EPISuite v4.1).

Toxische eigenschappen

Ecotoxiciteit

Experimentele data met betrekking tot de aquatische toxiciteit van S-methyl-dimethyl-carbamothioaat zijn niet bekend. Met het model ECOSAR in EpiSuite v4.1 is de toxiciteit voor vissen, algen en watervlooien geschat. De ECOSAR-klasse voor de stof is "thiocarbamates, mono". De schattingen wijzen erop dat algen de gevoeligste soort zijn met acute en chronische effectwaarden tussen de 3 en 5 mg/L. Voor vissen en watervlooien zijn de acute effectwaarden ingeschat bij respectievelijk 347 en 8202 mg/L. Voor thiocarbamaat pesticiden als EPTC liggen de experimentele acute effectwaarden lager (met LC_{50} waarden tussen de 1 en 27 mg/L) (IPCS 1988).

De geschatte chronische effectwaarden liggen bij 17 mg/L voor vissen en 1 mg/L voor watervlooien. Experimentele chronische waarden voor thiocarbamaten zijn niet gevonden.

Humane toxiciteit

Voor S-methyl-dimethyl-carbamothioaat zijn geen experimentele data gevonden met betrekking tot de humane toxiciteit. Voor vergelijkbare thiocarbamaatverbindingen als EPTC, cycloaat, molinaat, pebulaat, cartap, vernolaat en triallaat zijn wel data beschikbaar (IPCS 1998; OPP 2001). De acute toxiciteit van de onderzochte thiocarbamaten voor zoogdieren is relatief laag. Bij hoge doses treden effecten op als speekselvloed, tranenvloed, zware ademhaling, evenwichtsstoornissen, onderkoeling, coördinatiestoornissen, depressie, spierverlamming en spierfibrillatie en convulsies (IPCS 1988). LD50-waarden voor verschillende thiocarbamaatpesticiden liggen tussen de 370 en 4000 mg/kg bij ratten, muizen, konijnen en honden bij orale blootstelling. Bij langdurige blootstelling tot 8 maanden, resulteerde een dosis van 20 mg diallaat/kg/dag in een verhoogde sterfte van albinoratten. In andere studies met diallaat werden pas bij hogere concentraties (vanaf 147 mg/kg/dag) effecten waargenomen in ratten (IPCS 1988). De meeste thiocarbamaten zijn matig irriterend voor de ogen en huid (IPCS 1988).
Om een cumulatieve risicoschatting te kunnen maken voor de groep van thiocarbamaatpesticiden heeft de "Office of Pesticide Programs" bekeken of deze stoffen een gemeenschappelijk toxicologisch werkingsmechanisme hebben (OPP 2001). Uit dit onderzoek bleek dat vier thiocarbamaatpesticiden, EPTC, molinaat, pebulaat en cycloaat een acetylcholinesteraseremmende werking hebben die toegeschreven kan worden aan hetzelfde werkingsmechanisme. De LOAEL-waarden voor dit effect liggen tussen de 8 en 60 mg/kg/dag (OPP 2001). Op basis van overeenkomsten in de structuur is het niet ondenkbaar dat S-methyl-dimethyl-carbamothioaat een vergelijkbaar werkingsmechanisme heeft. De acetylcholinesteraseremmende werking is echter niet het meest gevoelige eindpunt van de thiocarbamaatpesticiden. Niet meer goed functioneren van de centrale of perifere zenuwen (neuropathie) is ook een effect dat de stoffen gemeenschappelijk hebben. De LOAEL-waarden voor neuropathie liggen ver uiteen tussen de thiocarbamaten met waarden tussen de 0,3 en 2000 mg/kg/dag. Op basis van de beschikbare gegevens kon de OPP niet vaststellen of er sprake was een gemeenschappelijk werkingsmechanisme, hoewel bij alle geteste thiocarbamaatpesticiden vorming van een sulfoxidemetaboliet een deel van het mechanisme zou kunnen zijn (OPP 2001).

Een ander effect dat thiocarbamaatpesticiden gemeenschappelijk hebben is een verstoring in de ontwikkeling van embryo's (o.a. negatieve effecten op de ontwikkeling van het skelet). Deze effecten worden bij hogere concentraties veroorzaakt dan de neuropathologische effecten (LOAEL-waarden van 15 tot >500 mg/kg/dag. De effecten zijn echter niet specifiek en wijzen niet op een gemeenschappelijk werkingsmechanisme. In langdurige studies met ratten hadden de thiocarbamaatpesticiden geen effecten op de voortplanting (OPP 2001).

Blootstellingen aan de thiocarbamaat pesticiden cartap, butylaat en vernolaat resulteren in *in vivo* studies niet in chromosoomafwijkingen. Blootstelling aan diallaat geeft na metabole activatie een positief resultaat in de Amestest, en in muizen is een verhoogd voorkomen van tumoren waargenomen bij orale blootstelling aan 125 mg/kg/dag van week 1 tot week 4 en 560 mg/kg/dag van week 4 tot week 73 (IPCS 1988). Het model Toxtree geeft voor S-methyl-dimethyl-carbamothioaat een structural alert voor genotoxische carcinogeniteit voor "alkylcarbamaten en thiocarbamaten". Het is derhalve niet uit te sluiten dat S-methyl-dimethyl-carbamothioaat mutageen zou kunnen zijn voor de mens.

Toxicologische relevantie

Het is niet mogelijk om een voorlopige drinkwaterrichtwaarde te berekenen omdat geen chronische effectgegevens beschikbaar zijn voor S-methyl-dimethyl-carbamothioaat en deze stof mogelijk mutageen is. Voor mutagene carcinogenen is mogelijk geen drempelwaarde af te leiden waar beneden geen schadelijke effecten optreden.
Het OPP heeft een cumulatief risico van blootstelling aan thiocarbamaat pesticiden via voedsel berekend op basis van neuropathologische effecten als meest gevoelige eindpunt (onder de aanname dat hier een gemeenschappelijk werkingsmechanisme aan ten grondslag ligt, hoewel dit niet aangetoond kon worden). De relatieve blootstelling was het hoogst voor kleine kinderen met een cumulatieve blootstellingsdosis van 1,6 µg/kg/dag. Bij deze dosis was de veiligheidsfactor (margin of exposure (MOE)) meer dan 300.

Wanneer wordt aangenomen dat de concentratie van S-methyl-dimethyl-carbamothioaat in het drinkwater gelijk is aan de maximale concentratie die is aangetroffen in de Rijn bij Lobith (0,14 µg/L) komt de inname door een volwassen persoon van 70 kg overeen met 4 ng/kg/dag. Wanneer voor S-methyl-dimethyl-carbamothioaat een vergelijkbare toxiciteit als voor de thiocarbamaatpesticiden verondersteld wordt, is een risico voor de humane gezondheid niet te verwachten.

Gedrag in de zuivering

In de literatuur is geen informatie gevonden over het gedrag van S-methyl-dimethyl-carbamothioaat in de zuivering. Van de thiocarbamaatpesticiden EPTC en molinaat is bekend dat behandeling met ozon (38-92 µM) of ozon/peroxide (0,01 tot 0,1 mM ozon en 0,1 mM peroxide) deze stoffen efficiënt verwijdert (Chen et al. 2008).
In Tabel 9 staan enkele eigenschappen van S-methyl-dimethyl-carbamothioaat weergegeven die relevant zijn met betrekking tot de zuivering. De gegevens zijn geschat met EPISuite v4.1. Op basis van de log Kow van 0,56 is de verwachting dat S-methyl-dimethyl-carbamothioaat niet goed wordt geadsorbeerd door actieve koolfiltratie. Met een dampspanning van 0,376 mm Hg bij 25°C zal de stof waarschijnlijk opgelost blijven in water. De stof wordt ingeschat als persistent tegen biologische afbraak.

Tabel 9. Fysische en chemische eigenschappen van S-methyl-dimethyl-carbamothioaat die relevant zijn m.b.t. de waterzuivering

Eigenschappen m.b.t. verwijdering tijdens waterzuivering		
Polariteit Log K_{OW}	Vluchtigheid dampspanning (mm Hg)	Biologische afbraak (Biowin3 model)
0,56[1]	0,376[1]	2,89 (weken tot maanden)[1]

[1] *Geschatte waarde uit EPISuite v4.1*

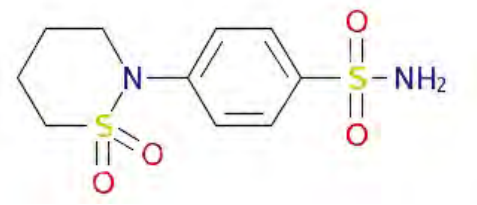
3.6 Sultiam

Gebruik en emissie

Sultiam is het actieve bestanddeel van het geneesmiddel Ospolot® van Desitin dat toegepast wordt bij epilepsie (CFH 2011). De verbinding behoort tot de groep van sulfonamiden, maar heeft geen antimicrobiële werking. De laatste jaren staat het in toenemende belangstelling als middel bij de behandeling van goedaardige rolandische epilepsie[1] (CFH 2011). Het is geregistreerd in o.a. Duitsland en Zwitserland, maar niet in Nederland. Sultiam is een koolzuuranhydraseremmer. Het werkingsmechanisme bij rolandische epilepsie wordt nog niet volledig begrepen, aangenomen wordt dat er een verband is met de centrale koolzuuranhydraseremming en de vermindering van natrium-instroom in de zenuwcellen en dus hun prikkelbaarheid (CFH 2011). De stof wordt toegediend in de vorm van tabletten met een dosis van 50 of 200 mg. De dosering bij epilepsie in kinderen begint bij 3 tot 5 mg/kg dag, met een optimum van 10 tot 15 mg/kg/dag (http://www.phebra.com.au/data/products/TAB002-pi.pdf).

Sultiam is in Nederland niet geregistreerd als geneesmiddel. In bijzondere situaties wordt het toch in therapie ingezet. Het gebruiksvolume in Nederland van dit geneesmiddel bedroeg in 2012 volgens de GIP-databank (http://www.gipdatabank.nl) 1174 gram (2935 standaard dagdoseringen). Deze hoeveelheid heeft betrekking op sultiam die extramuraal (d.w.z. buiten instellingen als ziekenhuizen en verpleeghuizen) is verstrekt en vergoed op grond van de Zorgverzekeringswet. In bijvoorbeeld Duitsland en Zwitserland is sultiam wel geregistreerd als geneesmiddel. Wellicht is het gebruiksvolume daar hoger en mede verklarend voor het aantreffen van deze stof in de Rijn bij Lobith. De structuurformule van sultiam is weergegeven in Figuur 13.

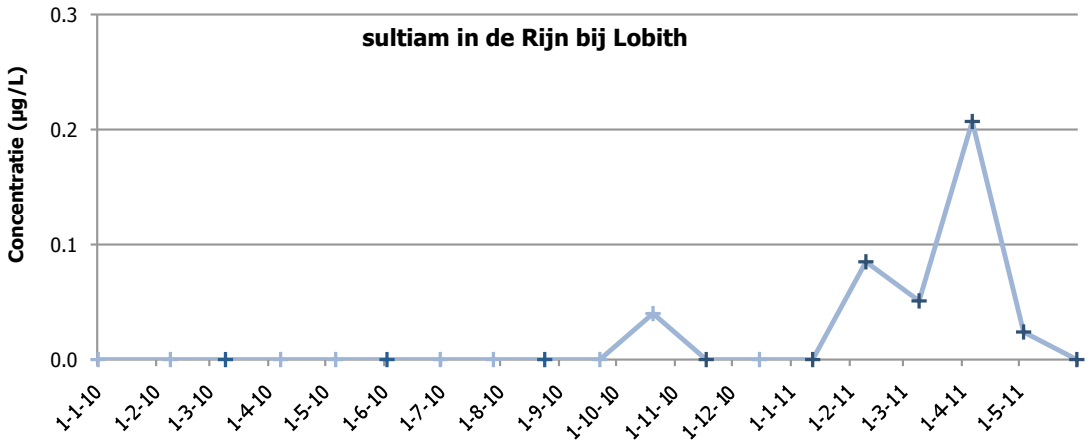
Figuur 13. Structuurformule sultiam (CAS nr. 61-56-3)



[1] *Met het rolandisch centrum wordt het gebied in de hersenen aangeduid waar deze vorm van epilepsie begint. Rolandische epilepsie is een vorm van partiële epilepsie bij kinderen tussen 3 en 12.*

Voorkomen in de Rijn bij Lobith

Sultiam is vanaf eind 2010 enkele malen aangetroffen in de Rijn bij Lobith in concentraties tot boven de ER-memorandumrichtwaarde van 0,1 µg/L (Figuur 14).



Figuur 14. Semi-kwantitatieve concentraties van sultiam gemeten met de XAD-screenings in de Rijn bij Lobith in de periode januari 2010-juni 2011. De donker gekleurde symbolen geven de resultaten uit de groot-volumescreening weer, de lichte symbolen de resultaten uit de normaal-volumescreening.

Gedrag in het milieu

Over het gedrag van sultiam in het mileu is geen experimentele informatie gevonden. Met EPISuite v4.1 zijn enkele relevante fysische en chemische eigenschappen van de stof ingeschat. Sultiam heeft een hoge wateroplosbaarheid van 2023 mg/L (gebaseerd de geschatte log K_{ow} van 0,98). Met een geschatte log K_{oc} van 1,6-1,7 (volgens de MCI methode en de K_{ow}-methode) is de verwachting dat de stof niet goed zal binden aan bodem, zwevende deeltjes in het water en sediment.
Biologische afbraak speelt op basis van de schatting in Biowin 3 een kleine rol in de verwijdering van de stof uit het water. Van andere sulfonamiden is ook bekend dat ze slecht afbreken in het milieu (MSDS Phebra 2011). Sultiam hoopt waarschijnlijk niet op in aquatische organismen. De geschatte bioconcentratiefactor is 3,2 L/kg (EPISuite v4.1).

Toxische eigenschappen

Ecotoxiciteit

Experimentele data met betrekking tot de aquatische toxiciteit van sultiam zijn niet bekend. Met het model ECOSAR in EpiSuite v4.1 kan de toxiciteit voor vissen, algen en watervlooien worden geschat. De stof wordt door ECOSAR geclassificeerd als “amide”. De schattingen wijzen erop dat algen bij acute blootstelling de gevoeligste soort zijn met een acute effectwaarde (EC_{50}) van 11,7 mg/L. Voor vissen wordt de acute effectwaarde (LC_{50}) ingeschat op 463 mg/L en voor watervlooien op 815 mg/L. De geschatte chronische effectwaarden zijn met 0,43 mg/L het laagst voor vissen, gevolgd door algen (7,2 mg/L) en watervlooien (23,4 mg/L).

Humane toxiciteit

Voor sultiam is de LC_{50}-waarde bij orale blootstelling 1668 mg/kg voor muizen, 1000 mg/kg voor konijnen en >5000 mg/kg voor ratten (MSDS Phebra 2011).
Bij een overdosis sultiam zijn de voorkomende symptomen hoofdpijn, duizeligheid, evenwichtsstoornissen, bewustzijnsstoornissen, acidose en sultiamkristallen in de urine.
Er zijn studies die suggereren dat vrouwen met epilepsie een hogere kans hebben op geboorteafwijkingen bij hun

kinderen. Het is echter niet bekend of dit veroorzaakt wordt door de epilepsie of de anti-epileptica medicijnen (MSDS Phebra 2011). Voor sultiam is de ontwikkelingstoxiciteit voor zover bekend niet onderzocht. Ook zijn geen andere chronische studies beschikbaar in de onderzochte literatuur.

Voor sultiam is met het model Toxtree bekeken of de stof structuren bezit die mogelijk gerelateerd zijn aan carcinogeniteit. De stof past in meerdere indelingen naar functionele groepen, namelijk die van de sulfonzuurderivaten, sulfonamides en aromatische verbindingen.
Uit de voorspellingen blijkt dat sultiam geen “structural alerts” bezit die wijzen op een genotoxische carcinogeniteit (Micronucleustest/ Amestest). Wel is er een “structural alert” die mogelijk wijst op een niet-genotoxische carcinogeniteit, namelijk de benzeensulfonethergroep. Volgens het Toxtreemodel is de verwachting dat sultiam niet irriterend is voor de huid.

Toxicologische relevantie

Omdat voor sultiam geen chronische toxiciteitsgegevens gevonden zijn, is het niet mogelijk om een TDI te berekenen aan de hand van de laagste NOAEL. Voor geneesmiddelen is in dat geval een gangbaar alternatief om de minimale effectieve dosis te gebruiken om een TDI te berekenen (zie bijvoorbeeld Versteegh et al. 2007). Voor sultiam is gebleken dat een dosis van 5 mg/kg/dag effectief is om het aantal aanvallen bij kinderen met rolandische epilepsie te verminderen (Rating et al. 2000 in CFH 2011). Omdat in deze publicatie geen verdere details over de studie gegeven worden zoals eventuele bijwerkingen en het ook niet bekend is of de stof bij lagere concentraties al effecten geeft, wordt deze waarde als te onzeker beschouwd om te gebruiken voor de berekening van een voorlopige drinkwaterrichtwaarde.

Gedrag in de zuivering

In de literatuur is geen informatie gevonden over het gedrag van sultiam in de zuivering. In Tabel 10 staan enkele eigenschappen van sultiam weergegeven die relevant zijn met betrekking tot de zuivering. De gegevens zijn geschat met EPISuite v4.1. Op basis van de log K_{ow} van 0,98 is de verwachting dat sultiam slecht wordt geadsorbeerd door actieve koolfiltratie. De dampspanning van $1{,}23 \times 10^{-8}$ mm Hg bij 25°C wijst erop dat de stof niet zal verdampen uit water. De stof wordt ingeschat als persistent tegen biologische afbraak.
Met EPISuite v4.1 is de verwijdering in een RWZI laag ingeschat op minder dan 2%.

Tabel 10. Fysische en chemische eigenschappen van sultiam die relevant zijn m.b.t. de waterzuivering

Eigenschappen m.b.t. verwijdering tijdens waterzuivering		
Polariteit Log K_{ow}	Vluchtigheid dampspanning (mm Hg)	Biologische afbraak (Biowin3 model)
0,98[1]	$1{,}23 \times 10^{-8}$ [1]	2,56 (weken tot maanden)[1]

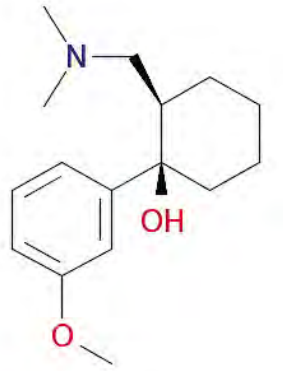
[1] *Geschatte waarde uit EPISuite v4.1*

3.7 Tramadol

Gebruik en emissie

Tramadol hydrochloride is een morfine-achtige pijnstiller die tot de opioïden gerekend wordt. De stof werkt minder sterk dan andere opioïden zoals morfine en methadon en valt in tegenstelling tot deze verbindingen niet onder de Opiumwet. In 2007 verstrekten de Nederlandse openbare apotheken ruim 1,1 miljoen keer tramadol, al dan niet in combinatie met paracetamol. Na codeïne-paracetamol, diclofenac en ibuprofen is het de vierde meest gebruikte pijnstiller (bron: Stichting Farmaceutische Kengetallen[2]).

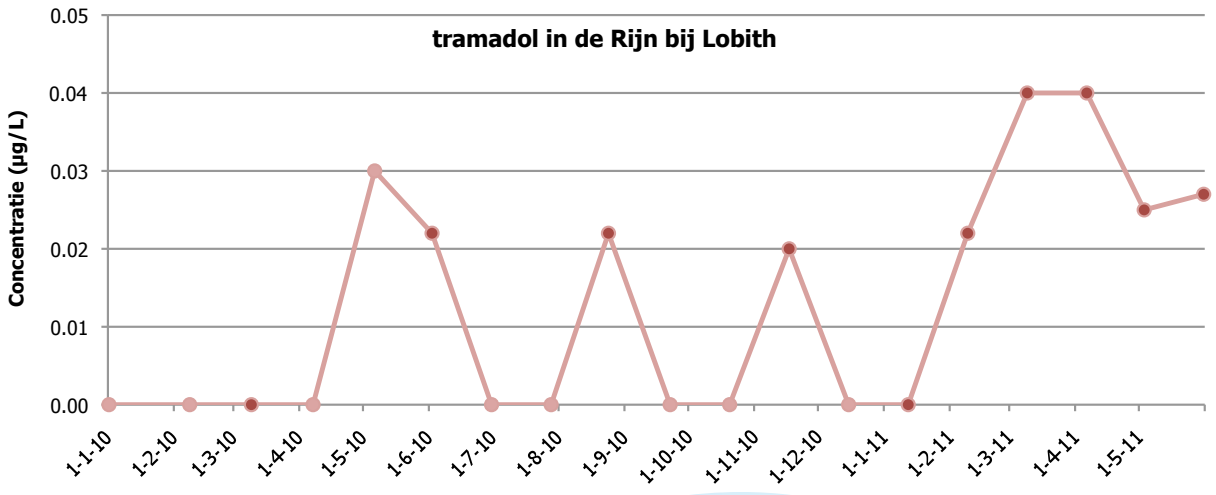
Tramadol is een agonist van opoïdereceptoren (HMA 2009). De stof wordt ingezet als (chronische) pijnstiller bij matige tot ernstige pijn (o.a. tandpijn; osteoartritis; rugpijn) (HSDB database; http://www.drugbank.ca/drugs/DB00193). De aanbevolen maximale dosis per dag is 400 mg (HSDB database). Tramadol wordt met de urine weer uitgescheiden, waarbij 30% wordt uitgescheiden in de onveranderde vorm en 70% als metaboliet (HSDB database). De stof kan via RWZI's in het oppervlaktewater terechtkomen. De structuurformule van tramadol is weergegeven in Figuur 15.



Figuur 15. Structuurformule tramadol (CAS nr. 27203-92-5)

Voorkomen in de Rijn bij Lobith

Tramadol is vanwege de hoge frequentie (>75%) van aantreffen met de XAD-GV-screeningsmethode opgenomen in de selectie. De stof is negen keer aangetroffen in de Rijn bij Lobith in 2010 en de eerste helft van 2011 (Figuur 16). De maximale concentratie ligt met 0,04 µg/L beneden de ER-memorandumrichtwaarde van 0,1 µg/L.



Figuur 16. Semi-kwantitatieve concentraties van tramadol gemeten met de XAD-screenings in de Rijn bij Lobith in de periode januari 2010-juni 2011. De donker gekleurde symbolen geven de resultaten uit de groot-volumescreening weer, de lichte symbolen de resultaten uit de normaal-volumescreening.

[2] *http://www.sfk.nl/nieuws-publicaties/PW/2008/2008-39.html*

Gedrag in het milieu

Voor tramadol is weinig informatie gevonden met betrekking tot het gedrag in het milieu. Met EPISuite v4.1 zijn enkele relevante fysische en chemische eigenschappen van de stof ingeschat. Door zijn hoge oplosbaarheid van 1151 mg/L, lage dampdruk en relatief lage log K_{OC}–waarden van 2,0-2,7 (volgens de MCI-methode en de K_{OW}-methode) is de verwachting dat de stof voornamelijk opgelost in water voorkomt. Biologische afbraak speelt op basis van de schatting in Biowin 3 slechts een kleine rol in de verwijdering van de stof uit het water. Uit experimentele afbraaktesten blijkt dat tramadol niet makkelijk biologisch afbreekbaar is (Bergheim et al. 2012). Tramadol hoopt waarschijnlijk niet op in aquatische organismen. De geschatte bioconcentratiefactor is 25 L/kg (EPISuite v4.1).

Toxische eigenschappen

Ecotoxiciteit

Voor tramadol is een LC_{50}-waarde bekend voor vissen van 6,2 mg/L (MSDS Purdue Pharma 2009). Uit een studie met watervlooien bleek dat bij langdurige blootstelling van 21 dagen de overleving en voortplanting vermindert bij 34 mg/L (Le et al. 2011).

Met het model ECOSAR in EpiSuite v4.1 is de toxiciteit voor vissen, algen en watervlooien ingeschat. De stof wordt door ECOSAR geclassificeerd als “alifatische amine” en “benzyl alcohol”. Wanneer de stof geclassificeerd wordt als alifatische amine liggen de geschatte acute effectwaarden het laagst: tussen de 5 en 50 mg/L voor vissen, watervlooien en algen. Chronische effectwaarden liggen tussen de 0,5 en 2,9 mg/L.

Humane toxiciteit

In Zweden is in 1995 tot 2005 de lethaliteit van tramadolvergiftingen bij mensen onderzocht. Er waren in die periode 17 gevallen van dodelijke tramadolvergiftiging bekend. Hierbij waren concentraties tramadol in bloed tussen de 1,1 en 12 µg/mL gemeten. Bij alle personen waren ook andere geneesmiddelen of drugs aangetroffen, maar in 7 gevallen werd tramadol wel aangeduid als de doodsoorzaak (Tjäderborn et al. 2007).
Tramadol heeft bij orale blootstelling een lage acute toxiciteit voor zoogdieren met LD_{50}-waarden tussen de 151 en 785 mg/kg/dag voor muizen en ratten (HSDB database; MSDS Purdue Pharma 2009).
Bij een drie maanden durende blootstelling van ratten en muizen werden onder andere een verhoogde activiteit, trillingen, een wankele gang en speekselafscheiding geconstateerd. Bij vrouwtjes waren de symptomen bij lagere concentraties zichtbaar dan bij mannetjes. De NOAEL voor vrouwelijke muizen is 30 mg/kg/dag en voor vrouwelijke ratten 25 mg/kg/dag (MSDS Purdue Pharma 2009).

Tramadol is getest op mutageniteit in verschillende *in vivo* en in *in vitro* assays. In de meeste testsystemen (o.a. AMES-test, chromosoomabberatietesten in verschillende organismen, micronucleustest in muislymfomen) werd geen mutagene activiteit gevonden. Er werden alleen zwak mutagene effecten gevonden in de test met muislymfomen na metabole activatie en in humane lymfocyten (HSDB database; Matthiesen et al., 1998)). Aangezien deze waarnemingen niet in overeenstemming waren met die van de andere gebruikte assays met vergelijkbare mechanismen en bovendien in het geval van de humane lymfocyten waarschijnlijker een bijeffect van cytotoxiciteit waren, werd geconcludeerd dat de resultaten geen aanwijzingen geven dat tramadol mutageen zou zijn voor de mens (Matthiesen et al., 1998).
Carcinogeniteit is onderzocht in studies waarin muizen en ratten chronisch (respectievelijk 24 en 30 maanden) werden blootgesteld aan tramadol in een dosis tot 30 mg/kg/dag. Hierbij werd een licht significante toename van levertumoren in mannetjesmuizen en longtumoren in vrouwtjesmuizen waargenomen. Deze toenames waren echter niet dosis-gerelateerd en niet meer significant wanneer geen onderscheid gemaakt werd tussen kwaadaardige tumoren en hun goedaardige voorstadia. Bij ratten werd geen aan tramadol toe te schrijven toename in het voorkomen van tumoren gevonden. (HSDB database). Uit deze studies is daarom geconcludeerd dat er geen aanwijzingen zijn gevonden dat tramadol carcinogeen is (Matthiesen et al., 1998).

Effecten van tramadol op de voortplanting en ontwikkeling zijn getest in studies met ratten, muizen en konijnen. Voor tramadol zijn bij orale blootstelling geen voor de stof specifieke effecten op de voortplanting gevonden in concentraties tot 140 mg/kg voor muizen, 80 mg/kg voor ratten en 300 mg/kg voor konijnen (HSDB database). Deze doses veroorzaakten wel effecten bij de moeders. Bij orale doses tot 50 mg/kg/dag in mannelijke ratten en 75 mg/kg/dag in vrouwelijke ratten werden geen effecten op de vruchtbaarheid gevonden (HSDB database).
Tramadol heeft een neurotoxische werking doordat het aan de μ-receptoren (opoïde receptoren in het zenuwstelsel) bindt en daarnaast de noradrenaline- en serotonineheropname blokkeert (HSDB database). De minimale effectieve dosis in mensen is 25 mg/dag (http://www.md-health.com/Tramadol.html)

Toxicologische relevantie

Voor tramadol is geen bestaande drinkwaterrichtwaarde gevonden. Voor niet-genotoxische geneesmiddelen is in dat geval een gangbaar alternatief om de minimale effectieve dosis te gebruiken om een TDI te berekenen (zie bijvoorbeeld Versteegh et al. 2007). Voor tramadol is deze laagste effectieve dosis 25 mg/persoon/dag (http://www.md-health.com/Tramadol.html). Deze dosis ligt lager dan de NOAEL-waarden die gevonden zijn in (sub)chronische studies met zoogdieren en geeft daarmee een veiligere inschatting van de drinkwaterrichtwaarde. Met een onzekerheidsfactor van 100 kan een TDI berekend worden van 0,25 mg/persoon/dag wat overeenkomt met een drinkwaterrichtwaarde van 12,5 μg/L.
Wanneer ervan uitgegaan wordt dat de concentratie in drinkwater gelijk of lager is dan in oppervlaktewater is voor tramadol de kans op een risico voor de gezondheid van mensen verwaarloosbaar klein te achten met een BQ beneden de 0,1 (Tabel 11).

Tabel 11. Berekening benchmark quotiënt voor tramadol in oppervlaktewater

Laagste effectieve dosis	UF	TDI	Voorlopige drinkwaterrichtwaarde	Max conc bij Lobith 2010-2011	BQ[2]
25 mg/dag[1]	100	0,25 mg/dag	12,5 μg/L	0,04 μg/L	0,0032

NOAEL = no observable adverse effect level; UF = onzekerheidsfactor; TDI = tolerable daily intake; BQ = benchmark quotiënt
[1] *http://www.md-health.com/Tramadol.html*
[2] *Methodiek gebaseerd op Schriks et al. 2010*

Gedrag in de zuivering

De verwijdering van tramadol is onderzocht in vier verschillende RWZI's met een conventionele zuivering bestaande uit actief slib of een membraanbioreactor (Rúa-Gómez et al. 2012). Tramadol werd gedeeltelijk verwijderd door de actief-slibbehandeling met verwijderingspercentages tussen de 36 en 56%. Met de membraanbioreactor werd slechts 20% tramadol verwijderd.
In pilotstudies is ook onderzocht of actief-koolfiltratie of behandeling met ozon tramadol kan verwijderen. Wanneer de actief-koolbehandeling plaatsvond na de actief-slibbehandeling, werd tramadol goed verwijderd (>97%). Wanneer de actief-koolfiltratie plaatsvond na de membraanbioreactor werd 80% tramadol verwijderd. Behandeling met ozon (0,6 mg/L voor 54 minuten) resulteerde in een goede verwijdering van tramadol van >97% (Rúa-Gómez et al. 2012).

In Tabel 12 staan enkele eigenschappen van tramadol weergegeven die relevant zijn met betrekking tot de zuivering. De gegevens zijn afkomstig uit EPISuite v4.1. De dampspanning van 4,57 x 10^{-7} mm Hg bij 25°C wijst erop dat de stof niet zal verdampen uit water. De stof wordt ingeschat als zeer persistent voor biologische afbraak.

Tabel 12. Fysische en chemische eigenschappen van tramadol die relevant zijn m.b.t. de waterzuivering

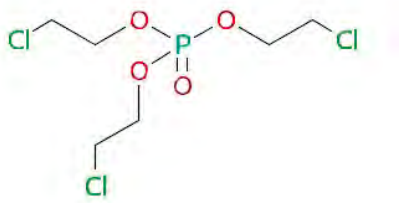
Eigenschappen m.b.t. verwijdering tijdens waterzuivering		
Polariteit Log K_{OW}	Vluchtigheid dampspanning (mm Hg)	Biologische afbraak (Biowin3 model)
2,51[1]	4,57 x 10^{-7} [2]	2,09 (maanden tot ...)[2]

[1] *Experimentele waarde uit EPISuite v4.1; 2Geschatte waarde uit EPISuite v4.1*

3.8 Tri(2-chloorethyl)fosfaat

Gebruik en emissie

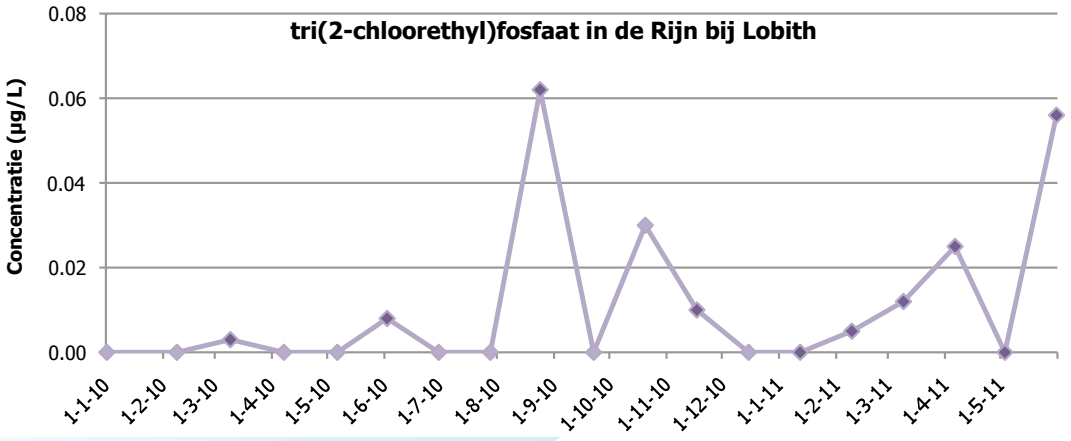
Tri(2-chloorethyl)fosfaat (TCEP) is een fosfaatester die wordt toegepast als een brandvertragende weekmaker in polyurethaan, polyesterharsen, polyacrylaten en andere polymeren. De belangrijkste industrie waarin TCEP werd gebruikt was de bouwindustrie: dakbedekkingsisolatie was goed voor meer dan 80% van het gebruik. Daarnaast werd TCEP ook gebruikt in de meubel- en textielindustrie en bij de fabricage van auto's, spoorwegen en vliegtuigen en in verven en lakken (SCHER 2012). De productie en het gebruik zijn sinds begin jaren 80 echter afgenomen omdat TCEP werd vervangen door andere brandvertragers. Sinds 2001 wordt TCEP niet meer geproduceerd in de EU (EU 2009). TCEP kan in het milieu terechtkomen door lekken uit de materialen waarin het verwerkt is.
De structuurformule van TCEP is weergegeven in Figuur 17.



Figuur 17. Structuurformule tri(2-chloorethyl)fosfaat (CAS nr. 115-96-8)

Voorkomen in de Rijn bij Lobith

TCEP is vanwege de hoge frequentie (>75%) van aantreffen met de XAD-GV-screeningsmethode opgenomen in de selectie. De stof is negenmaal aangetroffen in de Rijn bij Lobith in 2010 en de eerste helft van 2011. De maximale concentratie ligt met 0,06 µg/L beneden de ER-memorandumrichtwaarde van 0,1 µg/L (Figuur 18) (Slootweg en Houtman 2012).



Figuur 18. Semi-kwantitatieve concentraties van tri(2-chloorethyl)fosfaat gemeten met de XAD-screenings in de Rijn bij Lobith in de periode januari 2010-juni 2011. De donker gekleurde symbolen geven de resultaten uit de groot-volumescreening weer, de lichte symbolen de resultaten uit de normaal-volumescreening.

Gedrag in het milieu

Op basis van een geschatte log K_{OC}–waarde van 2,6 is de verwachting dat de stof beperkt bindt aan zwevende deeltjes en sediment (EPISuiteV4.1). Hydrolyse draagt niet bij aan de afbraak van TCEP in water met een halfwaardetijd van bijna 4000 dagen bij een pH van 7 (EU 2009). Fotolyse speelt waarschijnlijk ook geen belangrijke rol bij de verwijdering van TCEP (EU 2009).
TCEP is niet goed biologisch afbreekbaar. In verschillende studies is de afbraak na 28 dagen minder dan 15% (EU 2009). TCEP hoopt niet op in vissen (gemeten bioconcentratiefactoren liggen tussen de 0,6 en 5,1) (EU 2009).
Met een Henry's Law constante van $4{,}2 \times 10^{-5}$ Pa · m^3/mol heeft TCEP een lage vluchtigheid.

Toxische eigenschappen

Ecotoxiciteit

TCEP heeft een lage tot matige toxiciteit voor aquatische organismen. De toxiciteitswaarden voor algen verschillen per test: EC_{10}-waarden na 72 uur variëren tussen de 0,55 en 148 mg/L voor dezelfde soort (*Scenedesmus subspicatus*). Een verklaring voor deze verschillen is niet beschreven. De LC_{50}-waarden voor vissen na 96 uur liggen tussen de 90 en 250 mg/L. Acute effectwaarden (EC_{50}) voor watervlooien liggen tussen de 235 en 451 mg/L na 24 uur. Bij langere blootstelling is een een NOEC van 13 mg/L vastgesteld voor voortplanting van watervlooien (EU 2009).

Humane toxiciteit

De acute toxiciteit van TCEP voor zoogdieren is matig met LD_{50}-waarden tussen de 430 en 1230 mg/kg voor ratten bij orale blootstelling. De stof is niet irriterend voor huid of ogen (EU 2009).

De nieren, hersenen en lever zijn geïdentificeerd als de belangrijkste organen waarop effecten plaatsvinden bij langdurige orale blootstelling aan TCEP. De nieren lijken het meest gevoelig. Bij blootstelling gedurende enkele weken is voor het ontstaan van nierafwijkingen een NOAEL van 192 mg/kg/dag vastgesteld voor mannelijke ratten. Bij levenslange blootstelling van muizen is de NOAEL voor hetzelfde eindpunt <12 mg/kg/dag (dit is de laagst gevonden effectwaarde bij chronische blootstelling aan TCEP in zoogdieren) (EU 2009).
Resultaten van kort- en langdurige studies duiden op een mogelijk neurotoxisch effect van TCEP. In een studie van 16 weken zijn effecten op de zenuwcellen en verlies van cellen in de hersenen van ratten gevonden (NOAEL is 88 mg/kg/dag). Bij hogere concentraties werden toevallen en evenwichtsstoornissen waargenomen (EU 2009).

TCEP is niet mutageen gebleken in de meeste *in vitro* assays. Alleen in de sister-chromatid-exchange test werden zwakke effecten gesignaleerd. In de *in vivo* micronucleustest en in een test met Drosophila (fruitvliegjes), resulteerde blootstelling aan TCEP niet in chromosoomschade (EU 2009).
Uit langdurige dierproeven met ratten en muizen bleek TCEP wel potentieel carcinogeen bij orale blootstelling. TCEP veroorzaakte voornamelijk goedaardige tumoren, maar ook kwaadaardige tumoren in de nieren van de geteste ratten en muizen. Vanwege de toename in het voorkomen van afwijkend weefsel met een snelle celvermeerdering (proliferatieve laesies) in de nier en abnormale cellen in het epitheel van de nierbuisjes in dieren die werden blootgesteld aan de laagste dosis van 12 mg/kg/dag, kon geen NOAEL voor tumorvorming worden vastgesteld. Een statistische toename in het aantal niertumoren is gezien vanaf concentraties van 88 mg/kg/dag bij een tweejarige blootstelling van ratten.
Naast de effecten in de nieren werd in de experimenten ook tumorontwikkeling geconstateerd in de lever van mannelijke muizen en in de klier van Harder (in het oog) van vrouwelijke muizen (EU 2009).
Een specifiek mechanisme waardoor tumorvorming wordt geïnduceerd is niet vastgesteld. Het vermoeden is wel dat een niet-genotoxisch mechanisme ten grondslag ligt aan de tumorvorming. TCEP is ingedeeld als kankerverwekkendcategorie 3 met risicozin R40 "Carcinogene effecten zijn niet uitgesloten" (EU 2009) (Carcinogeen cat 2. Met risicozin H351 "verdacht kankerverwekkend" in de nieuwe EU-GHS indeling volgens de EG richtlijn 1272/2008).

TCEP heeft een negatief effect op de vruchtbaarheid van zowel mannelijke als vrouwelijke proefdieren bij dagelijkse doses vanaf 700 mg/kg/dag. In een studie met muizen die oraal werden blootgesteld aan TCEP is een NOAEL van 175 mg/kg/dag vastgesteld voor voortplanting op basis van een vermindering in het aantal nesten in de eerste (F0)-generatie, vermindering in het aantal zwangerschappen in de tweede (F1)-generatie en vermindering van het aantal jongen in beide generaties (EU 2009). TCEP lijkt geen specifieke effecten te hebben op de ontwikkeling van de embryo's beneden concentraties die toxisch zijn voor de moeder. TCEP is ingedeeld als een reprotoxische stof in categorie 2 met risicozin R60 "kan de vruchtbaarheid schaden" (EU 2009) (Reprotoxisch cat. 1B. Met risicozin H360F "giftig voor de voortplanting" in de nieuwe EU-GHS indeling volgens de EG verordening 1272/2008).

Toxicologische relevantie

Voor TCEP is door Schriks et al. (2010) een voorlopige drinkwaterrichtwaarde van 77 µg/L bepaald op basis van een NOAEL van 22 mg/kg/dag voor een relatief verhoogd gewicht van lever en nier in een studie met ratten die gedurende 16 weken TCEP oraal toegediend kregen (NTP, 1991 in Schriks et al. 2010). Een onzekerheidsfactor van 1000 is toegepast.

In een recenter SCHER-rapport is echter een lagere TDI berekend volgens een methode die wordt aanbevolen voor carcinogene stoffen (de "Margin of Exposure"-benadering) (SCHER 2012). Hierbij is een aanvullende onzekerheidsfactor van 3 meegenomen om te compenseren voor de onzekerheid met betrekking tot de vorming van tumoren bij mensen. Het uitgangspunt voor de TDI-berekening was een LOAEL van 12 mg/kg/dag voor effecten op de nieren. Op basis van de berekende TDI van 13 µg/kg/dag kan een voorlopige drinkwaterrichtwaarde berekend worden van 46 µg/L (Tabel 13). Deze ligt, hoewel absoluut gezien lager, wel in dezelfde orde van grootte als de drinkwaterrichtwaarde berekend door Schriks et al. (2010). Voor de berekening van de BQ is de laagste waarde aangehouden. Wanneer ervan uitgegaan wordt dat de concentratie in drinkwater gelijk of lager is dan in oppervlaktewater is voor TCEP de kans op een risico voor de gezondheid van mensen verwaarloosbaar klein te achten met een BQ ruim beneden de 0,1 (Tabel 13).

Tabel 13. Berekening benchmark quotiënt voor tri(2-chloorethyl)fosfaat in oppervlaktewater

NOAEL	UF[2]	TDI	Voorlopige drinkwaterrichtwaarde	Max conc bij Lobith 2010-2011	BQ[3]
12 mg/kg/dag[1]	900[1]	0,013 mg/kg/dag[1]	46 µg/L	0,06 µg/L	0,0013

NOAEL = no observable adverse effect level; UF = onzekerheidsfactor; TDI = tolerable daily intake; BQ = benchmark quotiënt

[1] *SCHER (2012)*

[2] *Gebaseerd op inter- en intraspecies verschillen (10x10), extrapolatie van de LOAEL naar een NOAEL (3) en de onzekerheid ten aanzien van de vorming van tumoren bij mensen (3).*

[3] *Methodiek gebaseerd op Schriks et al. 2010*

In het SCHER-rapport is een schatting gemaakt van de blootstelling van jonge kinderen aan TCEP via verschillende routes. De blootstelling via drinkwater was daarbij minder dan 0,1% van de totale blootstelling (SCHER 2012).

Gedrag in de zuivering

De verwijdering van TCEP tijdens de zuivering is onderzocht door Van den Berg et al. (2007). Eenvoudige zuiveringstechnieken als coagulatie en UV-desinfectie met doses tot 70 mJ/cm^2 verwijderen TCEP slecht (0 tot 40%). Behandeling met ozon (met doses die bedoeld zijn om organische stoffen om te zetten) en actieve koolfiltratie verwijderen TCEP iets beter (0 tot 80%). Van de geavanceerde zuiveringstechnieken is alleen nanofiltratie/reverse osmose effectief om TCEP te verwijderen (80 tot 100%). Ozon/peroxide- en UV/peroxidebehandelingen verwijderen minder dan 40% van de stof (Van den Berg et al. 2007)

In Tabel 14 staan eigenschappen van TCEP relevant met betrekking tot de zuivering weergegeven. De met Biowin3 gemaakte schatting duidt erop dat TCEP persistent is voor biologische afbraak. De stof is niet vluchtig vanuit water.

Tabel 14. Fysische en chemische eigenschappen van tri(2-chloorethyl)fosfaat die relevant zijn m.b.t. de waterzuivering

Eigenschappen m.b.t. verwijdering tijdens waterzuivering		
Polariteit Log K_{ow}	Vluchtigheid dampspanning (mm Hg)	Biologische afbraak (Biowin3 model)
1,78[1]	0,0613[2]	2,20 (maanden) [2]

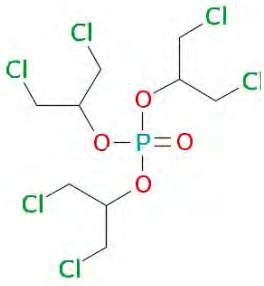
[1] *EU (2009);* [2] *Geschatte waarde uit EPISuite v4.1*

3.9 Tri(1,3-dichloor-2-propanol)fosfaat

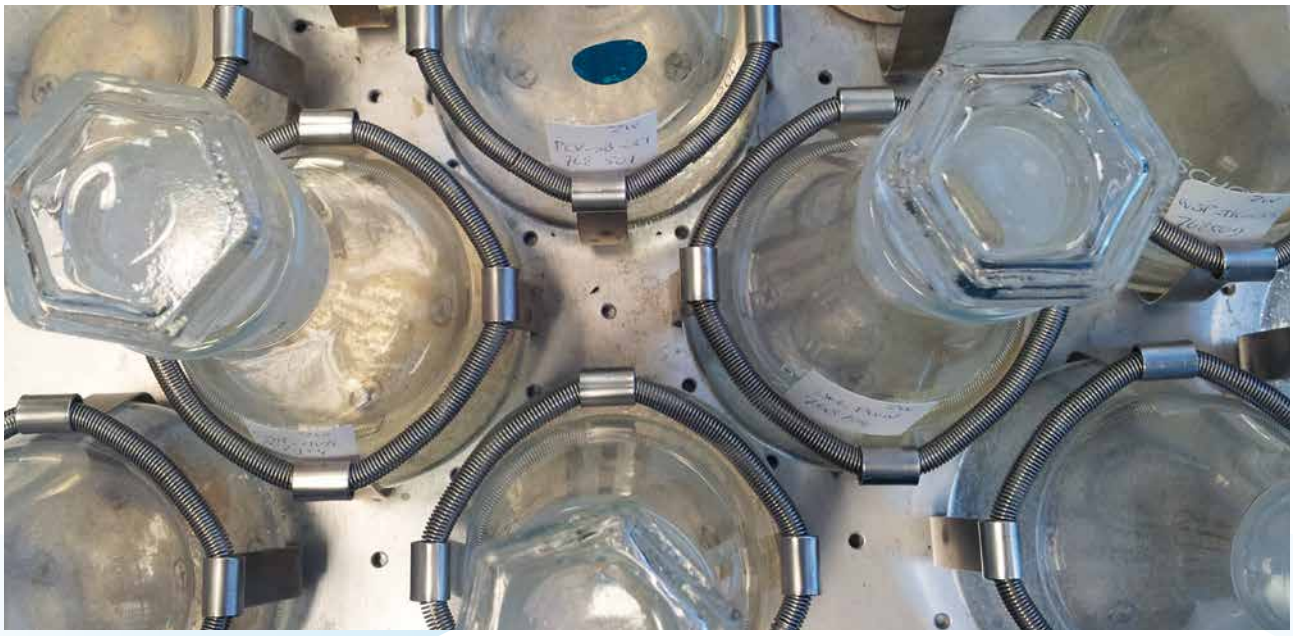
Gebruik en emissie

Tri(1,3-dichloor-2-propanol)fosfaat (TDCP) is een industriële verbinding die wordt toegepast als brandvertrager, voornamelijk in polyurethaanschuim. Polyurethaanschuim wordt in harde vorm o.a. gebruikt als isolatiemateriaal voor gebouwen en in zachte vorm in o.a. matrassen en stoelbekleding. De totale productie in de EU was minder dan 10.000 ton in 2008, waarbij de productie plaatsvond in Duitsland en het Verenigd Koninkrijk (UNEP 2009).

Emissie naar het milieu kan plaatsvinden via de atmosfeer (verdamping) en afvalwater (UNEP 2009). Omdat de stof niet volledig wordt afgebroken in RWZI's komt de stof ook in oppervlaktewater terecht (EU 2008). De structuurformule van TDCP is weergegeven in Figuur 19.

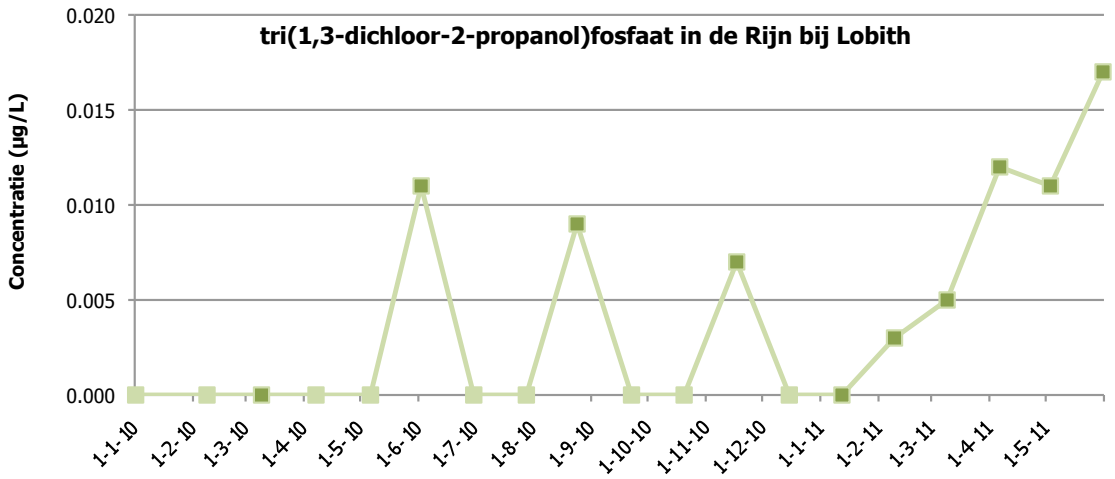


Figuur 19. Structuurformule tri(1,3-dichloor-2-propanol)fosfaat (CAS nr. 13674-87-8)



Voorkomen in de Rijn bij Lobith

TDCP is vanwege de hoge frequentie (>75%) van aantreffen met de XAD-GV-screeningsmethode opgenomen in de selectie. De stof is achtmaal aangetroffen in de Rijn bij Lobith in 2010 en de eerste helft van 2011. De maximale concentratie ligt met 0,02 µg/L ruim beneden de ER-memorandumrichtwaarde van 0,1 µg/L (Figuur 20).



Figuur 20. Semi-kwantitatieve concentraties van tri(1,3-dichloor-2-propanol)fosfaat gemeten met de XAD-screenings in de Rijn bij Lobith in de periode januari 2010-juni 2011. De donker gekleurde symbolen geven de resultaten uit de groot-volumescreening weer, de lichte symbolen de resultaten uit de normaal-volumescreening.

Gedrag in het milieu

TDCP is met een log K_{ow} van 3,65 redelijk apolair. Met een log K_{oc} van 4.0 zal het waarschijnlijk geneigd zijn aan organisch materiaal van zwevend stof en bodem te binden (EPISuiteV4.1). Vervluchtiging speelt waarschijnlijk geen grote rol. De hydrolyse van TDCP is onderzocht bij een pH van 9 bij 20°C. De gevonden halfwaardetijd van 120 dagen duidt erop dat hydrolyse geen belangrijke afbraakroute is (EU 2008).
De stof is niet goed biologisch afbreekbaar. In twee studies van 28 dagen is minder dan 5% afbraak waargenomen (EU 2008). TDCP hoopt niet op in vissen (gemeten bioconcentratiefactoren liggen tussen de 0,3 en 89) (EU 2008).

Toxische eigenschappen

Ecotoxiciteit

Voor aquatische organismen zijn zowel acute als chronische toxiciteitgegevens beschikbaar waaruit blijkt dat TDCP matig toxisch is. Acute effectwaarden liggen tussen 1,1 mg/L voor vissen (LC_{50}-waarde na 96 uur) en 3,8 mg/L (EC_{50}-waarde na 48 uur) voor watervlooien. Voor watervlooien is een NOEC van 0,5 mg/L vastgesteld voor voortplanting in een 21-dagen durende studie (EU 2008).

Humane toxiciteit

Studies met ratten wijzen erop dat TDCP een lage acute toxiciteit heeft bij orale blootstelling met LD_{50}-waarden van meer dan 2000 mg/kg (EU 2008). In zoogdieren wordt TDCP snel en volledig gemetaboliseerd en uitgescheiden via urine en faeces (SCHER 2012).

TDCP vertoont in verschillende *in vitro* assays een mutagene werking. Een positieve respons is gevonden in de AMES-test na metabole activatie. Ook in assays met lymfoomcellen van muizen veroorzaakte TDCP een dosis-afhankelijke toename in het aantal mutaties en chromosoomafwijkingen na metabole activatie. In andere *in vitro* assays werd

geen mutagene werking aangetoond. In *in vivo* assays veroorzaakte TDCP geen chromosoomschade in micronucleusassays met muizen en in mutageniteitstesten met muizen en ratten (EU 2008) wat erop wijst dat de stof *in vivo* niet mutageen is.
In een carcinogeniteitsstudie met ratten is na 24 maanden een significante verhoging aangetoond in het voorkomen van adenomen (goedaardige gezwellen) in de nierschors bij een blootstelling vanaf 20 mg/kg/dag via voedsel. Ook het voorkomen van goedaardige tumoren in de Leydigcellen van de testes nam significant toe. Het mechanisme waardoor TDCP dergelijke tumoren veroorzaakt is niet bekend. In de studie is een LOAEL van 5 mg/kg/dag vastgesteld (de laagst geteste dosis) op basis van hyperplasie (verhoogde celdeling) in het epitheel van de nierbuisjes en effecten op de testes. Hyperplasie wordt beschouwd als een voorloper van neoplastische laesies die kunnen leiden tot tumorvorming (EU 2008).
Op basis van de resultaten in de mutagene en carcinogene testen kan worden aangenomen dat TDCP een niet-genotoxisch carcinogeen is. Voor deze categorie carcinogenen wordt een drempelwaarde verondersteld waar beneden geen schadelijke effecten optreden. TDCP is ingedeeld als kankerverwekkend-categorie 3 met risicozin R40 “Carcinogene effecten zijn niet uitgesloten” (EU 2008) (Carcinogeen cat 2. Met risicozin H351 “verdacht kankerverwekkend” in de nieuwe EU-GHS indeling volgens de EG verordening 1272/2008).

TDCP had in een studie geen effecten op de vruchtbaarheid van mannelijke konijnen bij een dagelijkse dosis tot 200 mg/kg/dag gedurende 12 weken. Wel werden in de bovengeneoemde tweejarige studie met ratten na 24 maanden effecten gevonden op de testes, bijballen en zaadblaasjes vanaf doses van 5 mg/kg/dag. Na 12 maanden waren nog geen significante effecten zichtbaar. Omdat de effecten pas na 24 maanden optraden en daarmee ondergeschikt waren aan het natuurlijke verouderingsproces van ratten en omdat de effecten mogelijk secundair waren aan de toename in het voorkomen van tumoren in de testes, wordt in EU (2008) geoordeeld dat de effecten niet per se een specifiek effect op het mannelijke voortplantingssysteem betekenen en dat er geen zorg is voor de mannelijke vruchtbaarheid. Effecten op het voortplantingssysteem van vrouwen zijn niet bekend.
De ontwikkeling van embryo’s is onderzocht in een studie met ratten. Een NOAEL van 100 mg/kg/dag kon worden vastgesteld op basis van een verhoogde foetale resorptie en een verminderde levensvatbaarheid van de embryo’s vanaf een dosis van 400 mg/kg/dag. Bij deze dosis werden ook effecten bij de moeder waargenomen (EU 2008).

Er zijn geen aanwijzingen dat TDCP een neurotoxische werking heeft. Ook is de stof niet irriterend voor huid en ogen (EU 2008).

Toxicologische relevantie

Voor TDCP is geen toegestane dagelijkse dosis (TDI of ADI) gevonden. Voor de berekening van de voorlopige drinkwaterrichtwaarde is de LOAEL van 5 mg/kg/dag gebruikt uit de tweejarige studie met ratten. Een NOAEL kon in deze studie niet vastgesteld worden omdat bij de laagst geteste dosis van 5 mg/kg/dag al histopathologische effecten en hyperplasie in nierbuisjes is vastgesteld. De LOAEL is in EU (2008) ook gebruikt voor de risicokarakterisering van de stof voor mensen bij blootstelling op hun werkplek. Een extra onzekerheidsfactor van 3 is toegepast om te compenseren voor het gebruik van de LOAEL in plaats van de NOAEL. Deze extra onzekerheidsfactor is ook hier gebruikt om de TDI te berekenen.

Volgens de methodiek in Schriks et al. (2010) is een voorlopige drinkwaterrichtwaarde van 58 µg/L bepaald (Tabel 15). Deze voorlopige drinkwaterrichtwaarde is vergeleken met de maximale concentratie in het oppervlaktewater om de BQ te berekenen. Wanneer ervan uitgegaan wordt dat de concentratie in drinkwater gelijk of lager is dan in oppervlaktewater is voor TDCP de kans op een risico voor de gezondheid van mensen verwaarloosbaar klein te achten met een BQ ruim beneden de 0,1 (Tabel 15).

Tabel 15. Berekening benchmark quotiënt voor tri(1,3-dichloor-2-propanol) in oppervlaktewater

LOAEL	UF[2]	TDI	Voorlopige drinkwaterrichtwaarde	Max conc bij Lobith 2010-2011	BQ[3]
5 mg/kg/dag[1]	300	0,017 mg/kg/dag	58 µg/L	0,017 µg/L	0,0003

LOAEL = lowest observable adverse effect level; UF = onzekerheidsfactor; TDI = tolerable daily intake; BQ = benchmark quotiënt

[1] EU 2008

[2] Gebaseerd op inter- en intraspecies verschillen (10 x 10). De extra factor van 3 is meegenomen omdat gebruik gemaakt is van een LOAEL i.p.v. een NOAEL.

[3] Methodiek gebaseerd op Schriks et al. 2010

Gedrag in de zuivering

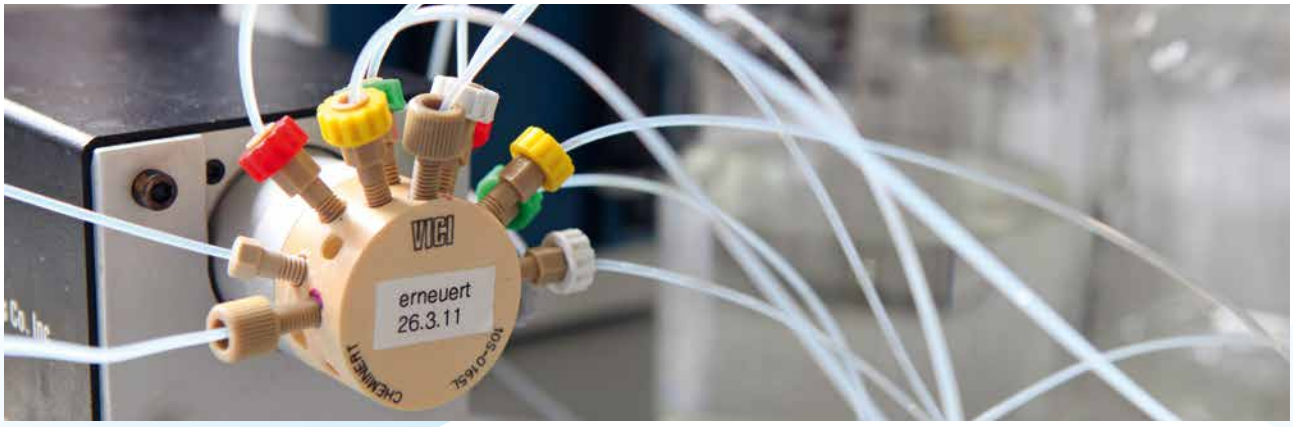
Het gedrag van TDCP in drie drinkwaterzuiveringsinstallaties in het stroomgebied van de Ruhr is onderzocht door Andresen en Berser (2006). Bodempassage en actief-koolfiltratie bleken effectief in de verwijdering van de gechloreerde organofosfaten waaronder TDCP. Behandeling met ozon droeg niet bij aan de afbraak van TDCP. De concentraties in het oppervlaktewater (13-32 ng/L) werden verminderd tot 2-17 ng/L in drinkwater (Andresen en Berser 2006). Biologische afbraak speelt waarschijnlijk geen grote rol bij de zuivering (EU 2008).

In Tabel 16 staan eigenschappen van TDCP die relevant zijn met betrekking tot de zuivering. In overeenstemming met experimentele gegevens kan op basis van de log K_{ow} verwacht worden dat TDCP redelijk tot goed verwijderd wordt door actief-koolfiltratie en de met Biowin3 gemaakte schatting duidt er ook op dat TDCP persistent is voor biologische afbraak. De stof is niet vluchtig vanuit water.

Tabel 16. Fysische en chemische eigenschappen van tri(1,3-dichloor-2-propanol) die relevant zijn m.b.t. de waterzuivering

Eigenschappen m.b.t. verwijdering tijdens waterzuivering		
Polariteit Log K_{ow}	Vluchtigheid dampspanning (mm Hg)	Biologische afbraak (Biowin3 model)
3,69[1]	0,00039[2]	2,20 (maanden) [2]

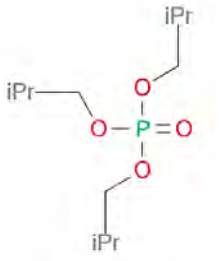
[1] EU (2008); [2] Geschatte waarde uit EPISuite v4.1



3.10 Triisobutylfosfaat

Gebruik en emissie

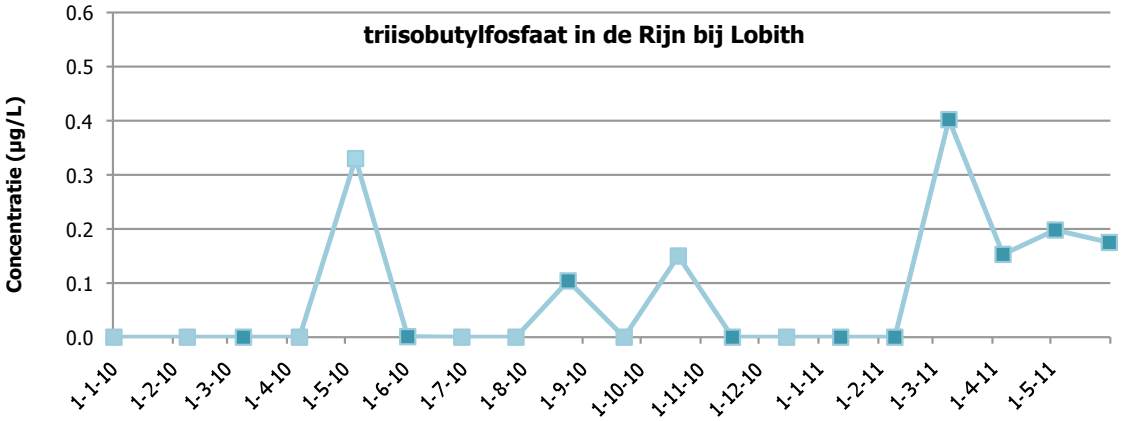
Triisobutylfosfaat (TiBP) is een industriële verbinding die voornamelijk toegepast wordt als weekmaker in rubber, plastic en harsen en als brandvertrager (ATSDR 2012). Verder wordt de stof gebruikt in oplosmiddelen. antischuimmiddelen in hydraulische vloeistoffen en extractiemiddelen. Het gebruik van fosfaatesters als TiBP kan toenemen nu veel gebromeerde brandvertragers verboden zijn (Houtman et al. 2010). Fosfaatesters kunnen vanuit industrieel afvalwater of door lekken uit plastic in het oppervlaktewater terechtkomen (ATSDR 2012). Het productievolume van TiBP in Europa is niet bekend. De structuurformule van TiBP is weergegeven in Figuur 21.



Figuur 21. Structuurformule triisobutylfosfaat (CAS nr. 126-71-6)

Voorkomen in de Rijn bij Lobith

Triisobutylfosfaat is zeven keer aangetroffen met de XAD-screeningsmethode in de Rijn bij Lobith in 2010 en de eerste helft van 2011 in semi-kwantitatieve concentraties boven de ER-memorandumrichtwaarde van 0,1 µg/L (Figuur 22).



Figuur 22. Semi-kwantitatieve concentraties van triisobutylfosfaat gemeten met de XAD-screenings in de Rijn bij Lobith in de periode januari 2010-juni 2011. De donker gekleurde symbolen geven de resultaten uit de groot-volumescreening weer, de lichte symbolen de resultaten uit de normaal-volumescreening.

Gedrag in het milieu

Gebaseerd op de log K_{ow}-waarde van 3,7 en een log K_{oc}-waarde van 3 (EC 2000b), zal TiBP dat in het water terechtkomt gedeeltelijk adsorberen aan zwevende deeltjes en sediment. Uit experimentele studies blijkt dat de verbinding in het water verwijderd wordt door biologische afbraak (> 90% in 5 dagen tijd) (EC 2000b). TiBP is persistent voor hydrolyse (US EPA 2009).

Toxische eigenschappen

Ecotoxiciteit
Voor TiBP zijn niet veel toxiciteitsgegevens beschikbaar. De acute toxiciteit voor aquatische organismen ligt in hetzelfde bereik als voor tributylfosfaat (TBP) met LC_{50}-waarden tussen de 11 en 34 mg/L (US EPA 2009). Lange-termijneffecten zijn niet onderzocht, maar door de US EPA is geschat dat de NOEC voor vissen na 95 dagen blootstelling rond de 0,82 mg/L ligt op basis van de toxiciteitsgegevens voor de verwante verbinding TBP (US EPA 2009).

Humane toxiciteit
Voor zoogdieren heeft TiBP een geringe acute toxiciteit met LD50-waarden tussen de 3072 en 12800 mg/kg bij orale blootstelling van ratten en muizen.
TiBP vertoont geen mutageniteit of genotoxiciteit in *in vitro* testen. Uit een studie waarin ratten gedurende dag 6 tot 15 van de zwangerschap werden blootgesteld bleek dat doses tot 1000 mg/kg/dag geen effecten hadden op de voortplanting en ontwikkeling van de foetussen. Er zijn geen studies voorhanden waaruit blijkt dat TiBP kankerverwekkend zou zijn (US EPA 2009). TBP is door de Europese Commissie wel ingedeeld als “kankerverwekkend in categorie 3: beperkt bewijs voor kankerverwekkende effecten in experimentele dierstudies” (UNEP 2001a).

Lange-termijneffecten van TiBP zijn niet onderzocht in zoogdieren; wel is een voedingsstudie van 13 weken uitgevoerd waarin ratten via hun dieet doses tot 404 mg/kg/dag toegediend kregen. Tot 8 weken na het einde van de studie werden geen effecten gevonden op de organen. Ook werden geen neurotoxische of reprotoxische effecten vastgesteld. Wel werd een verhoogd cholesterolgehalte vastgesteld en veranderingen in de bloedsamenstelling. De NOAEL voor deze effecten was 68,4 mg/kg/dag voor mannelijke dieren en 84,3 mg/kg/dag voor vrouwelijke dieren (US EPA 2009). De verwachting is dat TiBP net als TBP snel wordt gemetaboliseerd in methoxypropanol en via de nieren wordt uitgescheiden (US EPA 2009).

Toxicologische relevantie

Voor TiBP is geen toegestane dagelijkse dosis (TDI of ADI) bekend. Ook zijn geen NOAELs beschikbaar die zijn afgeleid uit chronische studies met zoogdieren. De enige NOAEL die beschikbaar is, is een waarde van 68 mg/kg/dag die is afgeleid uit de bovengenoemde studie van 13 weken met ratten. Bij hogere concentraties werden verhoogde cholesterolgehaltes en veranderde bloedwaarden gevonden.
Op basis van deze waarde is een voorlopige drinkwaterrichtwaarde van 238 µg/L bepaald volgens de methodiek in Schriks et al. (2010) (Tabel 17). De voorlopige drinkwaterrichtwaarde is vergeleken met de maximale concentratie in het oppervlaktewater om een BQ te berekenen. Wanneer ervan uitgegaan wordt dat de concentratie in drinkwater gelijk of lager is dan in oppervlaktewater is voor TiBP de kans op een risico van TiBP voor de gezondheid van mensen verwaarloosbaar klein te achten met een BQ ruim beneden de 0,1 (Tabel 17).

Tabel 17. Berekening benchmark quotiënt voor triisobutylfosfaat in oppervlaktewater

NOAEL	UF[2]	TDI	Voorlopige drinkwaterrichtwaarde	Max conc bij Lobith 2010-2011	BQ[3]
68 mg/kg/dag[1]	1000	0,068 mg/kg/dag	238 µg/L	0,4 µg/L	0,0017

NOAEL = no observable adverse effect level; UF = onzekerheidsfactor; TDI = tolerable daily intake; BQ = benchmark quotiënt
[1] *US EPA 2009*
[2] *Gebaseerd op inter- en intraspecies verschillen (10x10) en een extra factor van 10 is meegenomen voor de extrapolatie naar een chronische studie (volgens IPCS 2009)*
[3] *Methodiek gebaseerd op Schriks et al. 2010*

Gedrag in de zuivering

Over het gedrag van TiBP in de zuivering is weinig bekend. De vergelijkbare verbinding TBP wordt slecht verwijderd in conventionele zuiveringen (beluchting, coagulatie, snelfiltratie). De stof wordt wel goed verwijderd door actief-koolfiltratie en nanofiltratie/reverse osmose (Van den Berg et al. 2007). TBP fotodegradeert bij blootstelling aan UV-licht (85% na 1 uur) (UNEP 2001a). Ook wordt de stof voor meer dan 80% afgebroken tijdens geavanceerde oxidatie met 50 mg/L H_2O_2 en UV (vanaf 400 mJ/cm^2) (Watts en Linden 2008).

In Tabel 18 staan relevante eigenschappen van TiBP met betrekking tot de zuivering weergegeven. Op basis van de log K_{OW} is de verwachting dat TiBP redelijk tot goed verwijderd wordt door actief-koolfiltratie. De met Biowin3 geschatte biologische afbraak ligt lager dan uit experimenteel onderzoek naar voren is gekomen. TiBP is niet vluchtig.

Fysische en chemische eigenschappen van TiBP die relevant zijn m.b.t. de waterzuivering

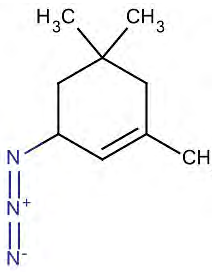
Eigenschappen m.b.t. verwijdering tijdens waterzuivering		
Polariteit Log K_{OW}	Vluchtigheid dampspanning (mm Hg)	Biologische afbraak (Biowin3 model)
3,72[1]	0,0128[2]	2,76 (weken tot maanden)[2]

[1] *IUCLID-file (EC 2000b); 2Geschatte waarde uit EPISuite v4.1*

3.11 Trimethylazidocyclohexeen

Gebruik en emissie

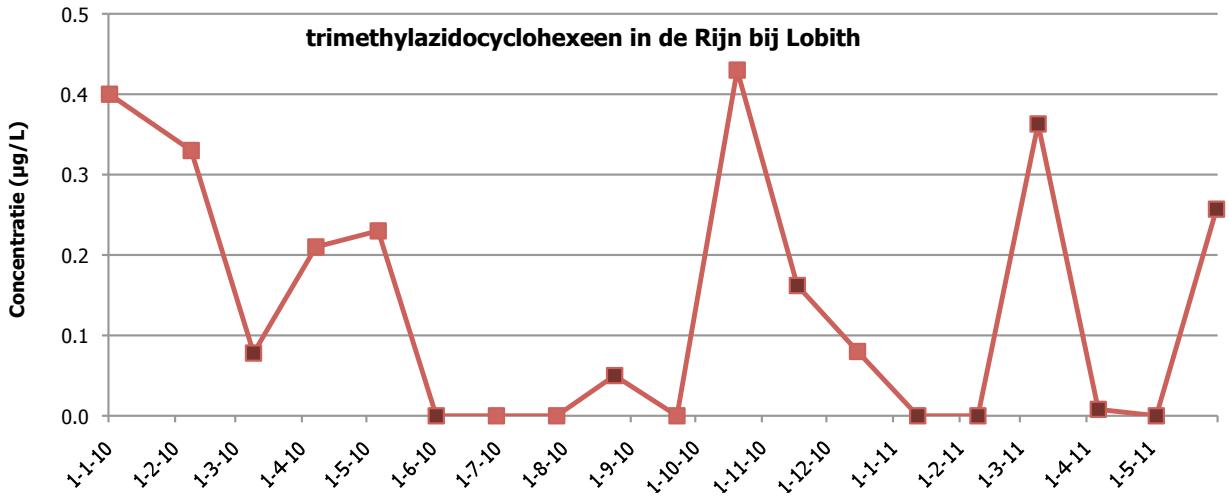
In de onderzochte literatuur en databases is geen specifieke informatie gevonden over gebruik en emissie van de verbinding trimethylazidocyclohexeen. Voor de stof zijn twee mogelijke CAS-nummers gevonden: 185447-96-5 en 114732-24-0.
De structuurformule van trimethylazidocyclohexeen is weergegeven in Figuur 23.



Figuur 23. Structuurformule trimethylazidocylohexeen (CAS nr. 185447-96-5)

Voorkomen in de Rijn bij Lobith

Trimethylazidocyclohexeen is regelmatig aangetroffen in de Rijn bij Lobith in 2010 en de eerste helft van 2011 (Figuur 24). De maximale concentratie ligt met 0,43 µg/L boven de ER-memorandumrichtwaarde van 0,1 µg/L.



Figuur 24. Semi-kwantitatieve concentraties van trimethylazidocyclohexeen gemeten met de XAD-screenings in de Rijn bij Lobith in de periode januari 2010-juni 2011. De donker gekleurde symbolen geven de resultaten uit de groot-volumescreening weer, de lichte symbolen de resultaten uit de normaal-volumescreening.

Gedrag in het milieu

Voor trimethylazidocyclohexeen is geen experimentele informatie gevonden over het gedrag van de verbinding in het milieu. Omdat beide CAS-nummers niet bekend zijn in de EPISuite v4.1 database, is de SMILES-code van de verbinding "CC1=CC(N=[N+]=[N-])CC(C)(C)C1" in EPISuite v4.1 gebruikt om fysische en chemische eigenschappen van de stof in te schatten. De SMILES code is gegenereerd met de SMILES drawing tool (http://www.chem.ucalgary.ca/courses/353/smiles.html).
Op basis van de geschatte log K_{ow} van 5,18 wordt de oplosbaarheid van trimethylazidocyclohexeen laag ingeschat op 0,90 mg/L. Met een geschatte log K_{oc} van 2,58 (volgens de MCI-methode) of 4,22 (volgens de K_{ow}-methode) is de verwachting dat de stof gedeeltelijk zal binden aan bodem, zwevende deeltjes in het water en sediment.
Biologische afbraak speelt volgens de schatting in Biowin 3 een kleine rol in de verwijdering van de stof uit het water. Trimethylazidocyclohexeen hoopt mogelijk op in aquatische organismen. De geschatte bioconcentratiefactor is 1222 L/kg (EPISuite v4.1).

Toxische eigenschappen

Ecotoxiciteit

De verwachte toxiciteit is hoog voor aquatische organismen met LC_{50} waarden tussen de 0,14 en 0,36 mg/L voor vissen, watervlooien en algen. Voor aasgarnalen is de toxiciteit nog hoger geschat met een LC_{50} van 0,021 mg/L (ECOSAR-model in EPISuite v4.1). Geschatte chronische toxiciteitwaarden liggen een ordegrootte lager: tussen de 0,02-0,03 mg/L voor vissen, watervlooien en algen en 0,0007 mg/L voor aasgarnalen (ECOSAR model in EPISuite v4.1).

Humane toxiciteit

Voor trimethylazidocyclohexeen is geen informatie gevonden over toxiciteit voor zoogdieren en/of mensen.
Het Cramermodel in Toxtree voorspelt dat de stof onder de klasse-III-verbindingen valt, wat inhoudt dat op basis van de structuur een vermoeden bestaat dat de stof mogelijk een significante toxische werking heeft of reactieve functionele groepen bezit. Trimethylazidocyclohexeen heeft “structural alerts” voor genotoxische carcinogeniteit (vanwege zijn azide- en triazeengroepen), maar niet voor niet-genotoxische carcinogeniteit.
Het is niet mogelijk om met Toxtree te voorspellen of de stof irriterend is voor huid en/of ogen.

Toxicologische relevantie

De toxicologische relevantie van trimethylazidocyclohexeen kan door het gebrek aan toxiciteitgegevens niet bepaald worden.

Gedrag in de zuivering

In de literatuur is geen informatie gevonden over het gedrag van trimethylazidocyclohexeen in de zuivering. In Tabel 19 staan enkele eigenschappen van trimethylazidocyclohexeen weergegeven die relevant zijn met betrekking tot de zuivering. De gegevens zijn geschat met EPISuite v4.1. Op basis van de log K_{ow} van 5,18 is de verwachting dat trimethylazidocyclohexeen goed wordt geadsorbeerd door actief-koolfiltratie. De dampspanning van 9,11 x 10^{-8} mm Hg bij 25°C wijst erop dat de stof niet zal verdampen uit water. De stof wordt ingeschat als persistent voor biologische afbraak. Met EPISuite v4.1 is de verwijdering in een RWZI ingeschat op 84%, waarvan 80% verklaard zou worden door adsorptie aan slib.

Tabel 19. Fysische en chemische eigenschappen van trimethylazidocyclohexeen die relevant zijn m.b.t. de waterzuivering

Eigenschappen m.b.t. verwijdering tijdens waterzuivering		
Polariteit Log Kow	Vluchtigheid dampspanning (mm Hg)	Biologische afbraak (Biowin3 model)
5,18[1]	9,11 · 10^{-8} [1]	2,62 (weken tot maanden)

[1] *Geschatte waarde uit EPISuite v4.1*

4

Conclusies en aanbevelingen

Dit rapport bevat de neerslag van de toxicologische evaluatie van 11 stoffen die door middel van GC-MS-screening aangetroffen zijn in het water van de Rijn bij Lobith.

Volledig geëvalueerde stoffen

Een volledige toxicologische evaluatie kon worden uitgevoerd voor 8 van de 11 geselecteerde verbindingen. Deze verbindingen zijn 1-(2-methoxypropoxy)-2-propanol, 2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidinon, 2,4-di-dimethylpropylfenol, indaan, tramadol en de fosfaatverbindingen tri(2-chloorethyl)fosfaat, tri(1,3-dichloor-2-propanol)fosfaat en triisobutylfosfaat. Het risico van de aanwezigheid van deze verbindingen in drinkwater voor de humane gezondheid is beoordeeld door de maximaal aangetroffen concentratie in het oppervlaktewater te vergelijken met een voorlopige, indicatieve drinkwaterrichtwaarde. De verhouding tussen de concentraties is uitgedrukt in een benchmark quotiënt (BQ). Er is hierbij vanuit gegaan dat maximaal 100% van de aangetroffen concentratie van de stof doordringt tot het drinkwater dat van het Rijnwater bereid wordt. In de praktijk betekent dit, vanwege gedeeltelijke of volledige verwijdering van een stof in de drinkwaterzuivering, vaak een overschatting van de drinkwaterconcentratie en dus van de berekende BQ, waardoor het daadwerkelijke risico vaak lager zal zijn dan het berekende.

Tabel 20. Berekening benchmark quotiënt voor de geselecteerde verbindingen in het oppervlaktewater

Verbinding	Voorlopige drinkwaterrichtwaarde (µg/L)	Max conc bij Lobith 2010-2011 (µg/L)	BQ
1-(2-Methoxypropoxy)-2-propanol	700	0,21	0,0003
2,2,6,6-Tetramethyl-4-piperidinon	25	0,58	0,0230
2,4-Di-dimethylpropylfenol	350	0,26	0,0007
Indaan	140	0,1	0,0007
Tramadol	13	0,04	0,0032
Tri(2-chloorethyl)fosfaat	46	0,06	0,0013
Tri(1,3-dichloor-2-propanol)fosfaat	58	0,02	0,0003
Triisobutylfosfaat	238	0,4	0,0017
S-methyl-dimethyl-carbamothioaat	-	0,14	-
Sultiaam	-	0,21	-
Trimethylazidocyclohexeen	-	0,43	-

De voorlopige drinkwaterrichtwaarde van de acht verbindingen is berekend op basis van toxiciteitsgegevens van bij voorkeur chronische studies met zoogdieren. In Tabel 20 is een samenvatting gegeven van de maximaal aangetroffen concentraties in de Rijn bij Lobith, de voorlopige drinkwaterrichtwaarden en de BQ. De kans op een risico voor de gezondheid van mensen mag verwaarloosbaar klein geacht worden wanneer de BQ kleiner is dan 0,1. Dit geldt voor alle acht verbindingen met een volledige toxicologische evaluatie.

Het ER-memorandum stelt voor antropogene stoffen die volledig geëvalueerd zijn en waarbij geen gevaar voor de humane gezondheid verwacht wordt een streefwaarde van 1 µg/L, en voor nieuwe, nog niet geëvalueerde stoffen en biologisch actieve stoffen een waarde van 0,1 µg/L in oppervlaktewater. Om deze streefwaarde van toepassing te mogen verklaren is erkenning van de uitgevoerde toxicologische evaluatie nodig. In het ER-memorandum zijn daarvoor geen criteria opgenomen, maar binnen de IAWR is dit inmiddels wel onderwerp van studie. De streefwaarde van 0,1 µg/L wordt niet overschreden door het geneesmiddel tramadol en de verdacht reproductietoxische organofosfaat TCEP; de streefwaarde van 1 µg/L wordt niet overschreden door de overige vier verbindingen waar een BQ voor kon worden berekend.

Stoffen die niet volledig geëvalueerd konden worden

Voor de overige drie voor de evaluatie geselecteerde stoffen - S-methyl-dimethyl-carbamothioaat, sultiam en trimethylazidocyclohexeen - waren niet voldoende gegevens beschikbaar om een volledige toxicologische evaluatie uit te voeren. Er konden voor deze drie verbindingen geen drinkwaterrichtwaardes worden bepaald.
Voor thiocarbamaten is wel een cumulatieve blootstellingsdosis van 1,6 µg/kg/dag berekend. Wanneer deze toegepast wordt S-methyl-dimethyl-carbamothioaat, is een risico van de verbinding door inname via water niet te verwachten bij de maximaal waargenomen concentratie van 0,14 µg/L (~4 ng/kg/dag).
Volgens het Toxtreemodel is het op basis van de structuur niet mogelijk om te stellen dat de overige twee verbindingen - sultiam en trimethylazidocyclohexeen - veilig zijn. Beide verbindingen bezitten “structural alerts” die erop wijzen dat de stof mogelijk een genotoxische werking kan hebben. Om met zekerheid iets te kunnen zeggen over de toxicologische relevantie van deze verbindingen zouden eerst experimentele studies uitgevoerd moeten worden. In het geval deze stoffen inderdaad genotoxische carcinogenen zouden blijken te zijn, is er mogelijk geen veilige drempelwaarde voor blootstelling vast te stellen. Overigens zou voor het geneesmiddel sultiam ook na voldoende evaluatie volgens het ER-memorandum ten hoogste een streefwaarde van 0,1 µg/L kunnen gelden.

Betekenis van de volledig geëvalueerde stoffen voor de drinkwaterfunctie van de Rijn

Voor acht geëvalueerde verbindingen is geconcludeerd dat hun aanwezigheid in de maximaal aangetroffen concentratie naar verwachting niet tot risico’s voor de gezondheid van mensen zal leiden. Vanuit het uitgangspunt van de gezondheidskundige veiligheid (risk based approach) van uit de Rijn geproduceerd drinkwater worden voor deze stoffen dus geen problemen verwacht. Dit betekent echter niet dat, gelet op het voorzorgsprincipe als tweede uitgangspunt, de aanwezigheid van deze stoffen in de Rijn niet langer als ongewenst gezien hoeft te worden. Het blijven immers antropogene stoffen waarmee het oppervlaktewater daarom zo min mogelijk belast dient te zijn.

Referenties

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2012) Toxicological profile for phosphate ester flame retardants. U.S. Department of Health and Human Services – Public services. September 2012, 431 p.

Andresen J, Bester K (2006) Elimination of organophosphate ester flame retardants and plasticizers in drinking water purification. Water Research 40 (3): 621-629

Atici S, Cinel I, Cinel L, Doruk N, Eskandari G, Oral U (2005) Liver and kidney toxicity in chronic use of opioids: an experimental long term treatment model. J Biosci.30(2):245-52

Bergheim M, Gieré R, Kümmerer K (2012) Biodegradability and ecotoxicitiy of tramadol, ranitidine, and their photo-derivatives in the aquatic environment. Environ Sci Pollut Res Int 19(1):72-85

BUA (GDCh-Advisory Committee on Existing Chemicals) (2004) 2,2,6,6-Tetramethyl-4-piperidone. BUA Report 255. November 2004. Hirzel Verlag, Stuttgart. ISBN 978-3-7776-1479-3

Chen WR, Wu C, Elovitz MS, Linden KG, Suffet IH (2008) Reactions of thiocarbamate, triazine and urea herbicides, RDX and benzenes on EPA Contaminant Candidate List with ozone and with hydroxyl radicals. Water Research 42: 137-144

CFH (Commissie Farmaceutische Hulp) (2011) Beoordelingsrapport Sultiam (Ospolot®) bij de indicatie cryptogene epilepsie binnen het maligne rolandische spectrum. 2011095573. ZA/2012017291

Danish Environmental Protection Agency (DEPA) (2013) Survey of alkylphenols and alkylphenol ethoxylates - Part of the LOUS-review Environmental project No. 1470. ISBN 978-87-92903-99-0

DOW (2008) Product Safety Assessment Dipropylene Glycol Monomethyl Ether. The Dow Chemical Company. Created: March 8, 2008

European Commission (EC) - European Chemicals Bureau (2000a) IUCLID Datasheet. Substance ID: 90641-01-3. EINECS name Extract residues (coal), light oil alk., acid ext. 19 Feb 2000, 23p

European Commission (EC) - European Chemicals Bureau (2000b) IUCLID Datasheet for Substance ID: 126-71-6. EINECS name triisobutyl phosphate. 18 Feb 2000, 53 p.

European Union (EU) (2008) European Union Risk Assessment Report. TRIS[2-CHLORO-1-(CHLOROMETHYL)ETHYL] PHOSPHATE (TDCP). May 2008. Final approved version, 294p.

European Union (EU) (2009) European Union Risk Assessment Report. TRIS (2-CHLOROETHYL) PHOSPHATE, TCEP. July 2009. Final approved version, 213p.

Fischer A, Bannink A, Houtman CJ (2011) Relevant substances for Drinking Water production from the river Meuse – An update of selection criteria and substances lists. HWL-rapport 201117

HMA (Heads of Medicines Agencies) (2009) Public Assessment Report - Scientific discussion Tramadol "BMM Pharma" 50 mg hard capsules Tramadol hydrochloride. DK/H/1590/001/DC, 7p.

Health Canada/Santé Canada (2012) Sodium and Potassium Dimethyldithiocarbamate Salts. Re-evaluation Decision RVD2012-01. 20 April 2012. ISSN: 1925-1017 (print)/1925-1025 (online). Catalogue number: H113-28/2012-1E (print version)/H113-28/2012-1E-PDF (PDF version).

HLUG (Hessisches Landesamt für Umwelt und Geologie) Saller E, Gihr R, Rippen G (2013) Ableitung einer vorläufigen Umweltqualitätsnorm (UQN) für 2,2,6,6-Tetramethyl-4-piperidinon (Triacetonamin, TAA) 18.01.2013, 27p.

Houtman CJ (2010) Emerging contaminants in surface waters and their relevance for the production of drinking water in Europe. J Integr Environ Sci, 7 (4): 271-295

IAWR Internationale Arbeitsgemeinschaft der Wasserwerke im Rheineinzugsgebiet, RIWA-Maas Vereniging van Rivierwaterbedirjven, IAWD Internationale Arbeitsgemeinschaft der Wasserwerke im Donaueinzugsgebiet, AWE Arbeitsgemeinschaft der Wasserversorger im Einzugsgebiet der Elbe, AWWR Arbeitsgemeinschaft der Wasserwerke an der Ruhr e.V. (2013) Europees Rivierenmemorandum, IAWR Köln, Duitsland.

Ideaconsult Ltd (2009) Toxtree User Manual. Version of 15 July 2009, 66p.

IPCS (International Programme on Chemical Safety) (1988) INCHEM. Environmental Health Criteria 87. Thiocarbamate pesticides. ISBN 92 4 154276 4

IPCS (International Programme on Chemical Safety) (2009) Chapter 5. Dose-response assessment and derivation of health-based guidance values. In: Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food. Environmental Health Criteria 240. A joint publication of the Food and Agriculture Organization of the United Nations and the World Health Organization.

Le TH, Lim ES, Lee SK, Park JS, Kim YH, Min J (2011) Toxicity evaluation of verapamil and tramadol based on toxicity assay and expression patterns of Dhb, Vtg, Arnt, CYP4, and CYP314 in Daphnia magna. Environ Toxicol 26(5): 515-523

Lijzen JPA, Baars AJ, Otte PF, Rikken MGJ, Swartjes FA, Verbruggen EMJ, van Wezel AP (2001). Technical evaluation of the Intervention Values for Soil/sediment and Groundwater. Human and ecotoxicological risk assessment and derivation of risk limits for soil, aquatic sediment and groundwater. RIVM report 711701 023, 147p.

Matthiesen T, Wöhrmann T, Coogan TP, Uragg H (1998). The experimental toxicology of tramadol: an overview. Toxicology Letters 95: 63-71.

NICNAS (2001) Triphosphates. Priority Existing Chemical Assesment Report No. 17. June 2001. Commonwealth of Australia. ISBN 0 642 70984 X.

NTP (National Toxicology Progam) (1991) Toxicology and carcinogenesis studies of tris(2-chloroethyl)phosphate in F344/N rats and B6C3F1 mice. Technical report series No. 391. NTP TR 391, Research Triangle Park, NC, USA

Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA) (2005) Proposition 65 Maximum Allowable Dose Level (MADL) for Reproductive Toxicity for Sodium Dimethyldithiocarbamate for Oral Exposures. June, 2005. OEHHA Reproductive and Cancer Hazard Assessment Section.

OPP (Office of Pesticide Programs) (2001) Memorandum: Thiocarbamates: A Determination of the Existence of a Common Mechanism of Toxicity and A Screening Level Cumulative Food Risk Assessment. December 19, 2001

Phebra (2011) Chemwatch Material Safety Data Sheet Ospolot™, Sulthiame 50mg Tablet. Issue Date: 5-Jan-2011 CHEMWATCH 4750-13 NC317ECP Version No:2.0 CD 2010/1, 24 p

Purdue Pharma (2009) Material Safety Data Sheet. Ryzolt ® 100, 200 and 300 mg (tramadol hydrochloride extended release tablets. Version: 19-Mar-09

Rúa-Gómez PC, Guedez AA, Ania CO, Püttmann W (2012) Upgrading of wastewater treatment plants through the use of unconventional treatment technologies: removal of lidocaine, tramadol, venlafaxine ens their metabolites. Water 4: 650-669

SCHER (Scientific Committee on Health and Environmental Risks) (2012) Opinion on tris(2-chloroethyl)phosphate TCEP in Toys. 22 March 2012

Schreurs RHMM, Sonneveld E, van der Saag PT, van der Burg B, Seinen W (2005). Examination of the *in vitro* (anti) estrogenic, (anti)androgenic and (anti)dioxin-like activities of tetralin, indane and isochroman derivatives using receptor-specific bioassays. Toxicology Letters 156(2): 261-275

Schriks M, Heringa MB, van der Kooi MM, de Voogt P, van Wezel AP (2010) Toxicological relevance of emerging contaminants for drinking water quality. Water Research 44 (2): 461-476

Slootweg T, Houtman CJ (2012) Evaluatie van de brede screening van stoffen in de Rijn bij Lobith (2010-2011). Uitgever RIWA-Rijn, Vereniging van Rivierwaterbedrijven. ISBN/EAN 978-90-6683-150-6

Tjäderborn M, Jönsson AK, Hägg S, Ahlner J (2007) Fatal unintentional intoxications with tramadol during 1995–2005. Forensic Science International 173 (2-3): 107-111

UNEP (2001a) Tributyl phosphate Cas N°: 126-73-8. SIDS Initial Assessment Report For 12th SIAM. UNEP Publication, 132p.

UNEP (2001b) Dipropylene glycol methyl ether (CAS no. 34590-94-8) OECD-SIDS Initial Assessment Report for 12th SIAM (Paris, France, 27-29 June 2001). UNEP Publication, 99p.

UNEP (2009) SIDS Initial Assessment Report for Tris[2-chloro-1-(chloromethyl)ethyl]phosphate (TDCP) (CAS No. 13674-87-8). 28th SIAM (Paris, France, 15-17 April 2009). UNEP Publication, 4p.

U.S. Environmental Protection Agency (US EPA) (2006) Inert reassessment – Dipropylene Glycol Monomethyl Ether (DPGME) CAS Reg. No. 34590-94-8. Action Memorandum May 9, 2006, 16 p.

U.S. Environmental Protection Agency (US EPA) (2009) Hazard Characterization Document. Screening-level hazard characterization. Category Phosphoric acid derivates. September 2009, 36 p.

U.S. Environmental Protection Agency (US EPA) (2009) Hazard Characterization Document. Screening- level hazard characterization. Category Alkylphenols. September 2009, 55 p.

U.S. Environmental Protection Agency and Health Canada (2011) Annex D - Normative drinking water criteria NSF/ANSI Standard for Drinking Water Treatment Chemicals – Health Effects. Tracking number 60i52r1 Revision to NSF/ANSI 60 – 2011 NSF Issue 52 Revision 1 (December 2011) 41p.

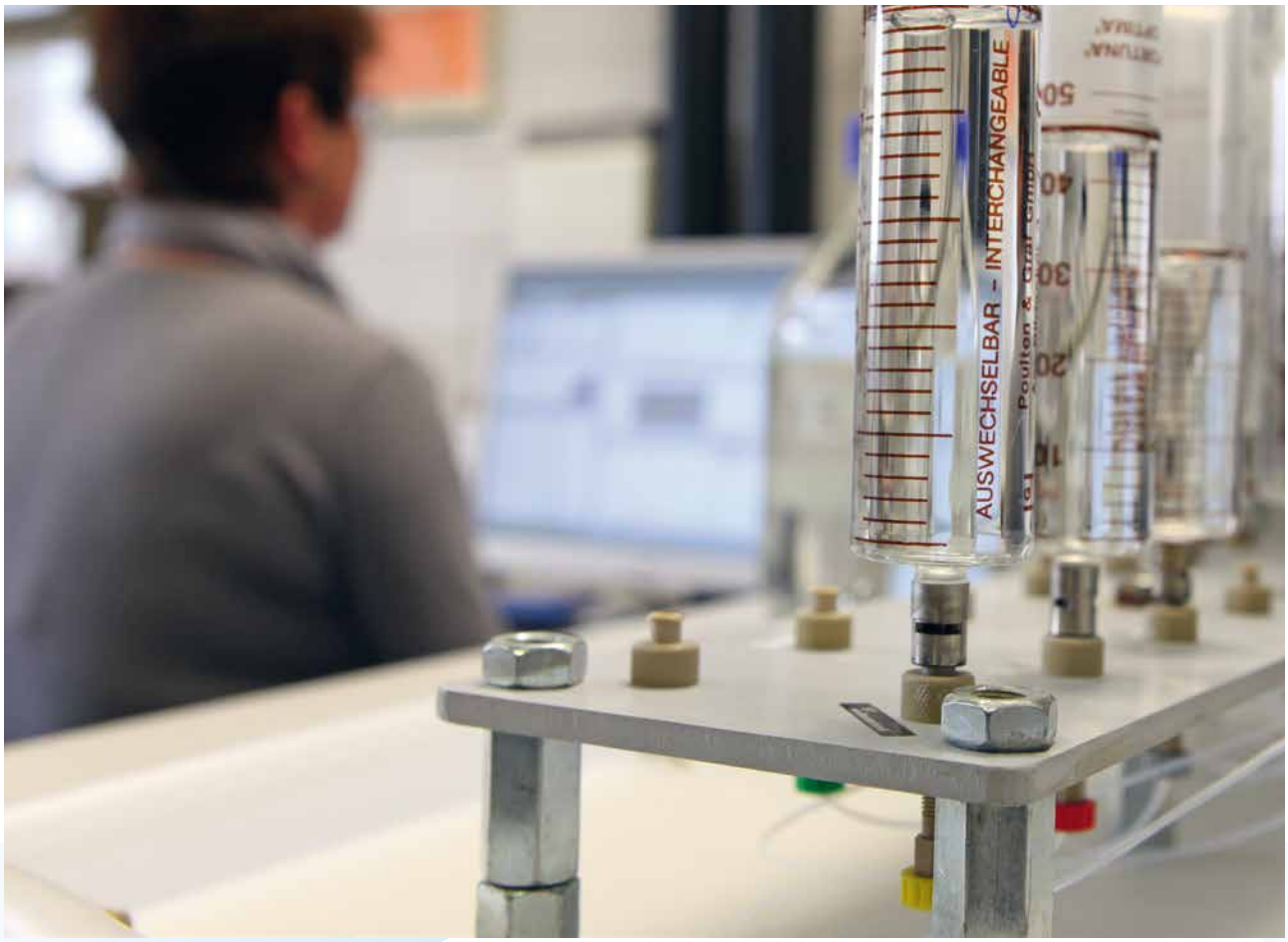
Van den Berg G, de Rijk S, Abrahamse A, Puijker L (2007) Bedreigende stoffen voor drinkwater uit de Maas. Projectnummer 30.7264.040. KWR 07.055. KWR Watercycle Research Institute.

Verbruggen EMJ (2004) Environmental Risk Limits for Mineral Oil (Total Petroleum Hydrocarbons) RIVM report 601501021/2004, 79p.

Versteegh JFM, Van der Aa NGFM, Dijkman E (2007) Geneesmiddelen in drinkwater en drinkwaterbronnen. Resultaten van het meetprogramma 2005/2006. RIVM Report 703719016/2007

Watts MJ, Linden KK (2008) Photooxidation and subsequent biodegradability of recalcitrant tri-alkyl phosphates TCEP and TBP in water. Water Research 42 (20): 4949-4954

Wintersen AM, Lijzen JPA, Verbruggen EMJ (2012) Verkenning mogelijkheden voor afleiden 'doelstellingen voor herstel' niet-genormeerde stoffen in grondwater nabij Chemie-Pack, Moerdijk. RIVM briefrapport 607096001/2012. 27p.



Colofon

Auteurs Ir. Tineke Slootweg
Dr. Corine J. Houtman

Fotografie Het WaterLaboratorium

Uitgever RIWA, Vereniging van Rivierwaterbedrijven

Vormgeving Meyson Company, Zaandam

ISBN/EAN 978-90-6683-157-5

Alles uit deze uitgave mag worden overgenomen met duidelijke bronvermelding. Voor het gebruik van de foto's vragen wij u contact op te nemen met de uitgever.

Dit rapport is gratis te downloaden via de website www.riwa.org. Desgevraagd kan het worden geprint na bestelling via riwa@riwa.org (printing on demand). Voor de kosten hiervan wordt verwezen naar onze website.

RIWA

Vereniging van
Rijnwaterbedrijven

RIWA-Rijn
Groenendael 6
3439 LV Nieuwegein
T +31306009030
F +31306009039
E riwa@riwa.org
W www.riwa.org