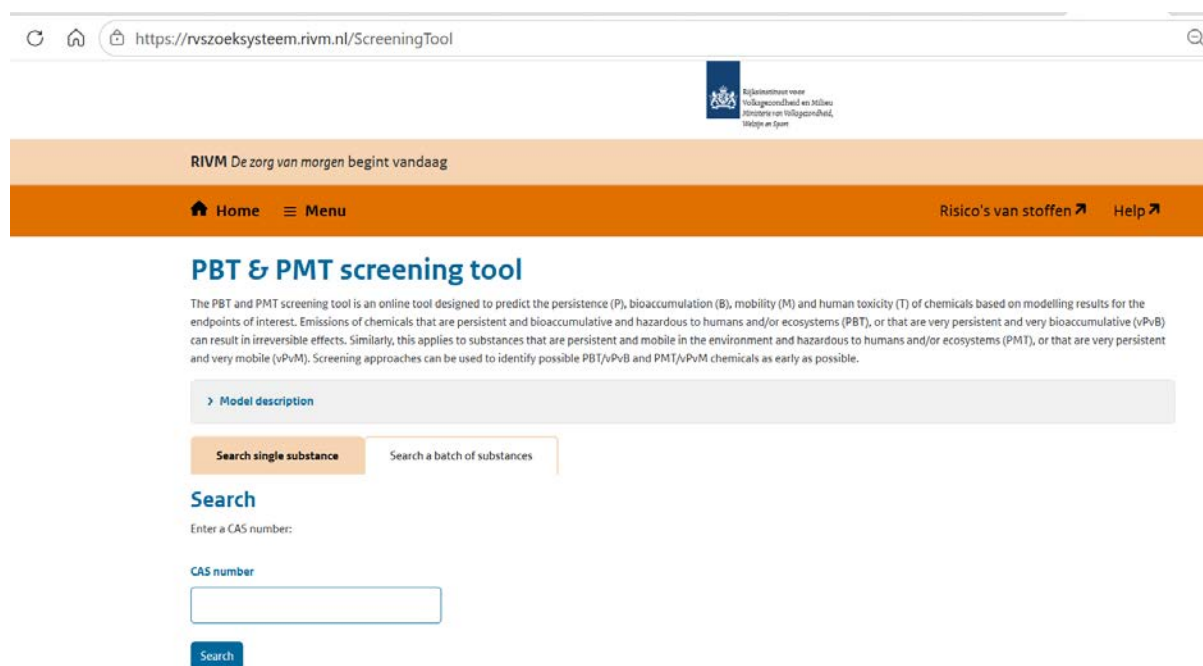


Gebruikershandleiding voor de PMT-screeningstool

Inleiding

De PMT-screeningstool is een online tool die is ontworpen om de persistentie (P), mobiliteit (M) en toxiciteit voor de mens (T) van stoffen te voorspellen op basis van modelvoorspellingen. De PMT-screeningstool is beschikbaar op <https://rvszoeksysteem.rivm.nl/ScreeningTool> (zie figuur 1).

The screenshot shows the web interface of the PMT screening tool. At the top, there is a navigation bar with 'Home', 'Menu', 'Risiko's van stoffen', and 'Help'. Below this is a header with the RIVM logo and the text 'RIVM De zorg van morgen begint vandaag'. The main content area is titled 'PBT & PMT screening tool'. It includes a description of the tool's purpose: to predict the persistence (P), bioaccumulation (B), mobility (M) and human toxicity (T) of chemicals based on modelling results. Below the description, there are two search buttons: 'Search single substance' and 'Search a batch of substances'. A 'Search' section follows, with a prompt 'Enter a CAS number:' and a text input field labeled 'CAS number'. A 'Search' button is located below the input field.

Figuur 1 Link naar de PMT-screeningstool.

Emissies van stoffen die persistent en mobiel zijn in het aquatisch milieu en gevaarlijk zijn voor mens en/of ecosystemen (PMT), of die zeer persistent en zeer mobiel zijn (vPvM), moeten worden vermeden. Hiervoor zijn screeningsaanpakken nodig om PMT/vPvM-stoffen zo vroeg mogelijk te identificeren. De PMT-screeningstool kan worden gebruikt door vergunningverleners (verantwoordelijk voor bijvoorbeeld lozingsvergunningen voor industrieel afvalwater), risicobeoordelaars, drinkwaterleveranciers, de industrie en anderen om stoffen te screenen op een mogelijke zorg voor PMT.

De PMT-screeningstool is gebaseerd op de methodologie die is ontwikkeld in [Hartmann et al. \(2023\)](#). Deze gebruikershandleiding vat de methodologie samen (voor wetenschappelijke details zie [Hartmann et al. \(2023\)](#)) en geeft informatie over het gebruik van de PMT-screeningstool.

Methodologie van de screeningsaanpak

De basisbenadering is om een algemene PMT-score te berekenen, gebaseerd op individuele scores voor P, M en T, en stoffen te rangschikken tussen nul (geen of zeer lage PMT-potentiaal) tot 1 (zeer hoge PMT-potentiaal). Ook voor de individuele eigenschappen P, M en T en voor de algemene PMT-score worden de scores als volgt geconstrueerd:

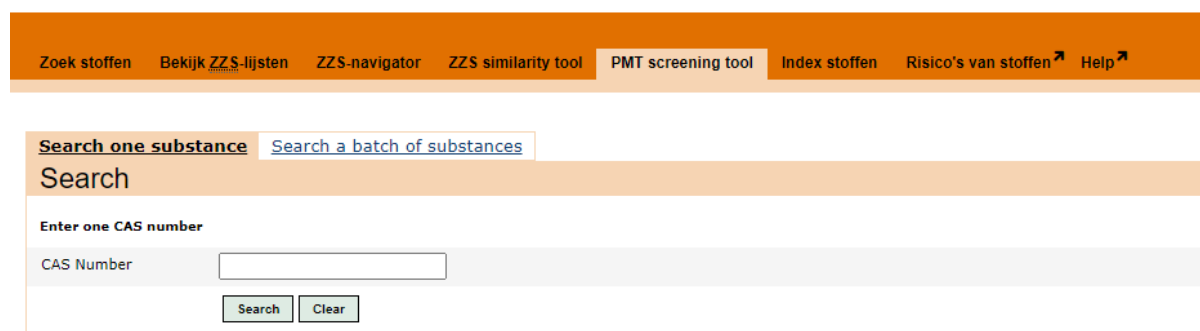
- een score van 0 tot 0,33 duidt op een lage tot gematigd P-, M- en/of T-potentiaal;
- een score van 0,33 tot 0,5 duidt op een hoge P-, M- en/of T-potentiaal;
- een score van 0,5 tot 1 duidt op een zeer hoge P (vP), M (vM) en/of T-potentiaal.

Voor een zorg over de PMT-eigenschappen van een stof moet worden voldaan aan de criteria voor de scores van alle drie de afzonderlijke indicatoren (P en M en T). De screeningsaanpak kan een stof echter een hoge algemene PMT-score ($\geq 0,33$) geven, zelfs als de scores voor een van de individuele scores op P, M of T laag tot gematigd zijn. Dit maakt het mogelijk om zorgwekkende stoffen te identificeren die mogelijk niet hoog scoren op alle drie de indicatoren (P, M en T) en een grensgeval kunnen zijn op een van de eindpunten, maar die toch een zorg veroorzaken op basis van de combinatie van (sommige van) deze indicatoren. Vanuit het oogpunt van screening wordt deze voorzichtigere aanpak als waardevol beschouwd.

Voor details over de screeningsaanpak verwijzen we naar [Hartmann et al. \(2023\)](#). Een samenvatting van hoe stoffen worden gescoord op hun P-, M- en T-eigenschappen is opgenomen aan het einde van deze gebruikershandleiding.

Invoer

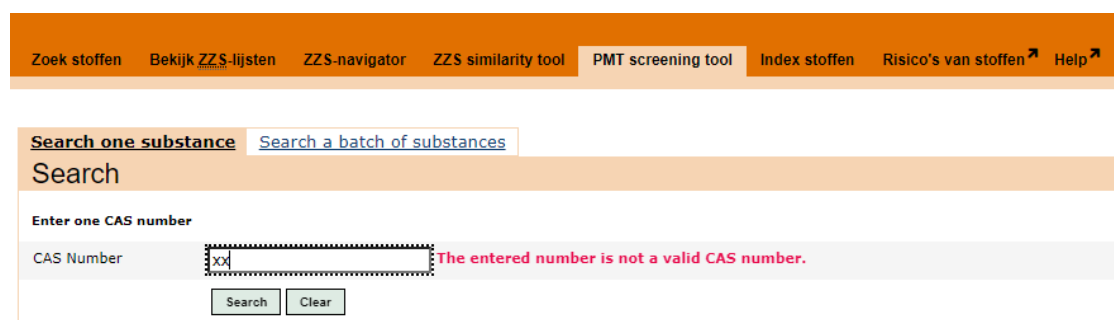
Een CAS-nummer van een stofstructuur moet als input worden verstrekt. De gebruiker kan een enkele stof zoeken via het tabblad 'Search one substance' of een lijst van stoffen (CAS-nummers) via het tabblad 'Search a batch of substances', zie figuur 2. Bij gebruik van een lijst met stoffen moeten CAS-nummers worden gedeeld door een spatie, een komma, een verticale lijn (|) of een nieuwe lijn. De gebruiker kan eenvoudig een lijst met CAS-nummers rechtstreeks vanuit een Excel-blad kopiëren en plakken.



The screenshot shows the top navigation bar of the PMT screening tool with links: Zoek stoffen, Bekijk ZZS-lijsten, ZZS-navigator, ZZS similarity tool, PMT screening tool (active), Index stoffen, Risico's van stoffen, and Help. Below the navigation bar, there are two tabs: 'Search one substance' (selected) and 'Search a batch of substances'. The main section is titled 'Search' and contains a form with the label 'Enter one CAS number'. The form has a text input field labeled 'CAS Number' and two buttons: 'Search' and 'Clear'.

Figuur 2 Invoervenster van de PMT-scheringstool

Er kan een fout optreden wanneer de gebruiker heeft gezocht naar een nummer dat geen geldig CAS-nummer is (afbeelding 3). Als deze fout optreedt, corrigeert u het ingevoerde CAS-nummer en probeert u het opnieuw. Dit bericht wordt alleen weergegeven in het invoerscherm bij het zoeken naar een enkele stof. Bij het zoeken naar een lijst stoffen en een of meer ongeldige CAS-nummers worden gebruikt, wordt de foutmelding opgenomen in het uitvoerscherm.



The screenshot shows the same interface as Figure 2, but with an error message. The 'CAS Number' input field now contains 'xx' and is surrounded by a dashed border. To the right of the input field, a red error message reads: 'The entered number is not a valid CAS number.' The 'Search' and 'Clear' buttons are still present below the input field.

Figuur 3 Foutbericht wanneer het ingevoerde nummer geen geldig CAS-nummer is.

Uitvoer

Toepassingsgebied van de tool

De PMT-scheringstool kan niet worden gebruikt voor inorganische stoffen omdat de onderliggende modellen niet zijn ontwikkeld voor dit soort stoffen. Een voorbeeld is lood (CAS-nummer: 7439-92-1). Als

de gebruiker een CAS-nummer voor een inorganische stof invoert, zal de melding in Figuur 4 getoond worden.

The screenshot shows a search bar with the text "Search one substance" and "Search a batch of substances". Below it, a form labeled "Enter one CAS number" has a text input field containing "7439-92-1" and two buttons: "Search" and "Clear". At the bottom, a yellow information box contains the text: "For this compound no PMT-score is calculated, because the approach is not suitable for inorganic compounds."

Figure 4 Melding voor inorganische verbindingen.

Zoek één stof

Bij het zoeken naar één CAS-nummer biedt de tool de volgende uitvoer:

- het gezochte CAS-nummer
- (een van) de stofnaam(en)
- Indien beschikbaar, een link naar meer gedetailleerde stofinformatie
- de totale PMT-score
- de individuele P-, M- en T-scores
- een smiley die de hoogte van de scores aangeeft: laag tot gematigd (groene smiley), hoog (oranje smiley) en zeer hoog (rode smiley)
- een verklaring voor de basis van de totale PMT-score en de individuele P-, M- en T-scores.
 - o de verklaring voor de totale PMT-score en de T-score is statisch, d.w.z. hetzelfde voor alle stoffen
 - o de verklaring voor de P- en M-score zijn geparametriseerd, d.w.z. geven informatie voor die specifieke stof.

Figuur 5 geeft een voorbeeld van deze output voor de stof trifluorazijnzuur.

The screenshot shows the search results for trifluoroacetic acid. At the top, there are navigation tabs: "Quick overview", "Batch overview", "CAS overview", "PMT overview", "Index overview", and "Batch overview". Below these, the search bar shows "Enter one CAS number" with "74-82-1" entered. The "Model description" section is visible. The "Results" section contains a table with the following data:

Index	Explanation
CAS number	74-82-1
Substance	Trifluoroacetic acid Substance details
PMT score	0.44 This is a high PMT score. The PMT score is based on an aggregation of the P, M and T-scores using the following formula: $PMT\ score = (P\ score)^{0.33} \cdot (M\ score)^{0.33} \cdot (T\ score)^{0.33}$.
P score	0.38 This is a low to moderate persistence score. The P-score is based on an aquatic environmental half-life of 22.9 days estimated using the BIOSOLUX model of EUSES version 6.1.
M score	0.75 This is a very high mobility score. The M-score is based on the chemical's organic carbon/water partition coefficient (K _{ow}) of 0.4 estimated using the BIOSOLUX model of EUSES version 6.1.
T score	0.26 This T-score is based on alerts for the following human health related endpoints: carcinogenicity (C), mutagenicity (M), reproductive (R) and endocrine disruption. Also, structural similarity to known oral chemicals, classification of the chemical into one of the three Cramer classes and whether the chemical is a carbamate or an organophosphate is taken into account.

Below the table, the "Scores explained" section shows a legend for the PMT score (0.44) and a structural formula (based on SMILES) of trifluoroacetic acid: FC(F)(F)C(=O)O. The legend indicates: low to moderate P/M/T (green circle), high P/M/T (orange circle), and very high P/M/T (red circle).

Figuur 5 Output voor trifluorazijnzuur. Onder deze output wordt een uitleg gegeven van de smileys en de structuurformule getoond.

Als een stof een Nederlandse Zeer zorgwekkende stof is, wordt dit weergegeven als een waarschuwing bovenaan de resultatensectie, zie figuur 6. Voor details over deze klasse van stoffen verwijzen we naar <https://rvs.rivm.nl/onderwerpen/zeer-zorgwekkende-stoffen>.

Results

i This substance is a Dutch Substance of Very High Concern (in Dutch: Zeer Zorgwekkende Stof). For details, see [ZZS pagina \(in Dutch\)](#) or the model description (in English).

Figuur 6 Waarschuwingsbericht weergegeven als de gezochte stof een Nederlandse Zeer Zorgwekkende Stof is.

Zoek een lijst stoffen

De uitvoer voor de zoekopdracht voor een lijst van stoffen bevat dezelfde informatie als de zoekopdracht naar één stof, met uitzondering van de uitleg over de P-, M- en T-scores. Een link om die informatie per stof te krijgen is opgenomen. Er is ook de mogelijkheid om de uitvoer van de zoekopdracht als csv-bestand te downloaden. Figuur 7 toont de output voor het toepassen van de screeningstool op trifluorazijnzuur en 1,4-dioxaan.

The screenshot shows the BOWIN3 screening tool interface. At the top, there is a navigation bar with links: 'Quick overview', 'Batch ZZS scores', 'ZZS categorization', 'PMT screening tool', 'Index stoffen', 'BOWIN3 van stoffen', 'Help', and 'About'. Below this is a 'Batch search' section with a text input field containing '123-91-1, 76-05-4' and buttons for 'Search' and 'Clear'. The 'Model description' section is collapsed. The 'Results' section is expanded, showing a table with columns: 'CAS number', 'Substance', 'P score', 'M score', 'T score', 'Details', and 'Dutch Substances of Very High Concern'. The table contains two rows: one for '123-91-1' (L-lysine) and one for '76-05-4' (Trifluoroacetic acid). Below the table, there is a 'Scores explained' section with a legend: 'Low to moderate PMT' (green circle, < 0.33), 'High PMT' (orange circle, 0.33-0.6), and 'Very high PMT' (red circle, > 0.6). A 'Download as CSV' button is located at the bottom right of the results section.

CAS number	Substance	P score	M score	T score	Details	Dutch Substances of Very High Concern
123-91-1	L-lysine	0.30	0.39	0.75	PMT substance	Yes
76-05-4	Trifluoroacetic acid	0.34	0.38	0.75	PMT substance	Yes

Scores explained

- Low to moderate PMT: < 0.33
- High PMT: 0.33-0.6
- Very high PMT: > 0.6

[Download as CSV](#)

Figuur 7 Uitvoer van de zoekopdracht voor de lijst met trifluorazijnzuur en 1,4-dioxaan.

Interpretatie van de uitvoer

Opgemerkt moet worden dat een lage of hoge PMT-score slechts een eerste indicatie is dat de stof potentieel laag of zeer zorgwekkend is (voor het hebben van PMT-eigenschappen). Hoe hoger de totale PMT-score, hoe groter de kans dat de stof inderdaad een zorg is voor PMT. De screeningsaanpak moet worden gebruikt als een eerste stap, die moet worden gevolgd door verder onderzoek naar de eigenschappen.

De volgende stap kan bijvoorbeeld bestaan uit het verzamelen van emissiegegevens en/of experimentele gegevens over persistentie, mobiliteit en/of toxiciteit. Bij het evalueren van de gepresenteerde output is het raadzaam om niet alleen naar de smiley-indicatoren te kijken, maar ook om aandacht te besteden aan de onderliggende scores.

Ten slotte moet worden opgemerkt dat een voorspelling van een lage PMT-bezorgdheid (of afwezigheid van een voorspelling) niet betekent dat deze stof veilig kan worden gebruikt. Andere effecten of eigenschappen zijn mogelijk niet opgenomen. Stoffen met hoge P- en/of T-scores, maar lage M-scores, kunnen nog steeds van potentieel belang zijn voor de gezondheid van mens en/of milieu, bijvoorbeeld vanwege persistente, bioaccumulerende en toxische (PBT) eigenschappen of carcinogene, mutagene en/of reprotoxische (CMR) eigenschappen.

Het scoren van verontreinigingen op hun potentiële persistentie (P)

De P-score is gebaseerd op de geschatte halfwaardetijd in zoet water met behulp van het BOWIN3-model van EPISuite™. De uitvoer van BOWIN3 werd omgezet in een continue schatting van de halfwaardetijd in

water op basis van de aanpak geïntroduceerd door [Rorije et al. \(2011\)](#). Vervolgens werd een sigmoïde functie geconstrueerd die de halfwaardetijd in zoet water in dagen omzet naar een waarde tussen 0 en 1, zodat persistente stoffen met een halfwaardetijd tussen 40 en 60 dagen in zoet water scores krijgen tussen 0,33 en 0,5, terwijl zeer persistente stoffen met een halfwaardetijd van meer dan 60 dagen een score van 0,5 of hoger krijgen. De referentiewaarden van 40 en 60 dagen zijn gekozen op basis van de criteria voor persistente (halfwaardetijd in oppervlaktewater ≥ 40 dagen) en zeer persistente (halfwaardetijd in oppervlaktewater ≥ 60 dagen) stoffen overeenkomstig bijlage XIII van REACH. De P-score geeft daarmee het potentieel van een stof aan om in het aquatisch milieu te blijven op een schaal van 0 tot 1.

Het scoren van verontreinigingen op hun potentiële mobiliteit (M)

De M-score is gebaseerd op de organische koolstof/water partiticoëfficiënt (K_{oc}) van de stof met behulp van het KocWIN-model van EPISuite™. In navolging van de hierboven beschreven benadering voor de persistentiescore werd een sigmoïde functie geconstrueerd die de mate van vervulling van het mobiliteitscriterium als functie van $\log K_{oc}$ dekt. De sigmoïde functie is geconstrueerd met behulp van referentiewaarden voor mobiele en zeer mobiele stoffen. Hier zijn mobiele stoffen met een geschatte $\log K_{oc}$ van 3 of lager (d.w.z. a-score van 0,33), terwijl zeer mobiele stoffen een $\log K_{oc}$ van 2 of lager hadden (d.w.z. a-score van 0,5 of hoger). Voor details zie [Hartmann et al. \(2023\)](#).

Scoren van verontreinigingen op hun potentiële toxiciteit (T)

De T-score was gebaseerd op de indicatoren voor vijf eindpunten voor de menselijke gezondheid: carcinogeniteit (c), mutageniteit (m), reprotoxiciteit (r), hormoonontregeling (ED) en algemene systemische toxiciteit bij herhaalde toediening. Waarschuwingen voor deze eindpunten op basis van structuur uit de OECD QSAR Toolbox™ werden gebruikt als indicatoren voor potentiële toxiciteit voor mensen. De waarden voor de gelijkenis van stoffen met zeer zorgwekkende stoffen (SVHC's) met C-, M- en/of R-eigenschappen werden ook opgenomen. Transformatiefuncties werden ontwikkeld om de aanwezigheid van waarschuwingen en gelijkenis met de bestaande SVHC's te vertalen naar waarden tussen 0 en 1. Vervolgens werden alle waarden ook samengevoegd tot een totale T-score, opnieuw variërend van 0 tot 1. Voor details zie [Hartmann et al. \(2023\)](#).

Totale PMT-score

De totale PMT-score wordt berekend met behulp van de volgende vergelijking:

$$\text{PMT} - \text{score} = P - \text{score}^a * M - \text{score}^b * T - \text{score}^c$$

waarbij de som van de gewichten ($\sum a, b, c$) 1 moet zijn. Hier gebruikten we gelijke gewichten: $a=1/3$, $b=1/3$ en $c=1/3$.