Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

RIVM

A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl

T +31 88 689 8989
info@rivm.nl

Beantwoording vragen webinar PMT-screening tool, 25 oktober 2023 (Bekijk de opname van het webinar (onderaan de pagina)).

Vragen over de berekening van de P-score

De berekening van P-score op basis van de criteria gaat in de PMT-screeningstool alleen over zoet water. Hoe zit het met zout water?
Als een stof aan één van de volgende criteria (in het Engels) voldoet, wordt de stof geclassificeerd als persistent volgens CLP verordening (EG)1272/2008:
a) the degradation half-life in marine water at 9 °C is higher than 60 days;
b) the degradation half-life in fresh or estuarine water at 12 °C is higher than 40 days;
c) the degradation half-life in marine sediment at 9 °C is higher than 180 days;
d) the degradation half-life in fresh or estuarine water sediment at 12 °C is higher than 120 days;
e) the degradation half-life in soil at 12 °C is higher than 120 days.
Er is gekozen om het criterium voor zoutwater (en bodem en sediment) niet te gebruiken bij de berekening van de P-score in de PMT-screeningtool. Reden hiervoor is dat het gebruikte model (Biowin3) op basis van de chemische structuur van de stof een schatting geeft van de halfwaardetijd in zoetwater. Ook is het P-criterium voor zoetwater het laagst én vormt de (voortdurende) aanwezigheid van PMT-stoffen in zoetwater de grootste zorg, omdat deze stoffen via oppervlakte- en grondwater uiteindelijk in ons drinkwater terecht kunnen komen.

Voor welke omstandigheden is de persistentie van een stof geëvalueerd?
De schatting betreft een halfwaardetijd *voor mineralisatie (*omzetting tot uiteindelijk H_20 en CO_2) in het milieu (dus ook bij omgevingstemperatuur). Mineralisatie is geen vereiste, in principe zijn de P-criteria gedefinieerd als halfwaardetijden voor primaire omzetting (transformatie) van de moederstof. Om te voorkomen dat een te optimistische schatting van de persistentie wordt gemaakt is er toch gekozen voor de halfwaardetijd van mineralisatie en niet van transformatie. Ook om op een heel grove manier rekening te houden met het ontstaan van minder goed afbreekbare (persistentere) metabolieten.

Hoe betrouwbaar is de uitkomst van de PMT tool? Een gebruiker heeft bijvoorbeeld CAS nummer 85535-84-8 opgezocht. Volgens de tool een lage persistentie maar de stof is wel opgenomen in de POP verordening.
De P-score voor deze stof is niet betrouwbaar. Dat komt omdat het betreffende CAS-nummer een mengsel is, van Short Chain Chlorinated Paraffins (SCCP). De gebruikte structuur voor de QSAR-schattingen (in de database) is een verkeerde representatie van het mengsel SCCP. In dit mengel zitten meer en minder sterk gechloreerde paraffines, en juist de

sterk gechloreerde paraffines in het mengsel zijn persistent (en worden als representatief gezien voor de PBT-evaluatie). Dit is veroorzaakt door het gebruik van twee verschillende datasets – die verschillende structuur-informatie bij een gegeven CAS-nummer geven. De P- en M-criteria zijn geëvalueerd met een mono-chloor component (5-chlorodecane) die in SCCP aanwezig is, terwijl de T-evaluatie met de getoonde hexachlorodecane (een betere representatieve structuur voor SCCP) gedaan is. De M-score is laag – dat klopt weliswaar voor SCCP, maar zou nóg lager moeten zijn. De P-score is ook heel laag, dat klopt zeker niet, want SCCP is inderdaad zeer persistent in het milieu.
Als het RIVM de dataset gaat uitbreiden van de huidige 6000 naar een veel grotere dataset worden alle eigenschappen (P-, M- en T-) opnieuw gegenereerd en wordt er gecheckt dat dezelfde structuur voor elke P/M/T eigenschap als invoer gebruikt wordt.

Vragen over de berekening van de M-score

Is er een eenvoudige relatie tussen Kow en Koc?
Ja, en deze staat beschreven in de REACH guidance R7.1.15 Guidance on IR&CSA - Chapter R.7a (europa.eu). De relatie met log Kow is anders voor verschillende stofgroepen. De Koc van alcoholen bijvoorbeeld, laten een net iets andere afhankelijkheid van de Kow zien dan de groep van carbonzuren.
De REACH guidance R7.1.15 gaat zelfs zo ver om te stellen dat de bepaling van een log Koc niet nodig is voor stoffen met een *lage* log Kow. Daarbij wordt een log Kow <3 als afkappunt gebruikt (REACH R7.1.15.4). Reden daarvoor is dat stoffen met een lage log Kow *naar verwachting* ook een lage sorptie-coëfficiënt hebben. De REACH guidance R7.1.15 maakt wel een voorbehoud voor stoffen die dissociëren in het water.
In de schattingen van de log Koc moet sowieso rekening gehouden worden met de dissociatie van stoffen in het water (zouten, zuren/basen) omdat geladen deeltjes minder (of anders) zullen binden aan organisch koolstof. Bijvoorbeeld via een ladingsinteractie met humuszuren of andere geladen moleculen in bodem of sediment-materiaal.
De eenvoudige relaties tussen Koc en Kow worden daarmee toch snel complexer. Voor de berekening van de M-score in de PMT tool, wordt et KocWIN-schattingsmodel van de US EPA gebruikt om de log Koc te schatten. In dat model wordt rekening gehouden met de verschillende relaties tussen de log Koc van organische stoffen en hun log Kow door middel van "group contribution factors"; de aan- en afwezigheid van specifieke chemische functionele groepen. Voor het schatten van de log Koc van dissociërende stoffen wordt in de KocWIN QSAR rekening gehouden door middel van specifieke "group contribution factors" die een correctiefactor geven voor chemische substructuurfragmenten die kunnen dissociëren in water (bijvoorbeeld een correctiefactor voor de aanwezigheid van een carbonzuur-groep in de chemische structuur). Daardoor is een aparte schatting van de dissociatiegraad (door middel van een pKa van de stof) die gebruikt kan worden om de log Kow te 'corrigeren' tot een log D (pH afhankelijke log Kow) overbodig geworden.

De Algemene beoordelingsmethodiek (ABM) legt het afkappunt voor waterbezwaarlijkheid bij LogP = 4. Waarom is in de PMT-tool gekozen voor LogP = 3?
De transformatiefunctie voor de omzetting van een Log Koc-waarde naar een M-score is gebaseerd op de M-criteria uit de CLP verordening (EG) 1272/2008. Het criterium om een stof als Mobiel te classificeren ligt op Log Koc van 3. Stoffen met een log Koc van 3 of lager krijgen een M-score van 0,33 of hoger. Stoffen met een Log Koc van 2 of lager worden gezien als zeer Mobiel en krijgen in de PMT-screening tool een M-score van 0,5 of hoger.
De REACH guidance R7.1.15 gebruikt een afkapgrens van log P = log Kow <3 voor de noodzaak van het bepalen van een log Koc (experimenteel). Dat is omdat organische stoffen met een log Kow < 3 naar verwachting ook een lage log Koc zullen hebben. Maar voor sterk polaire of dissociërende verbindingen kan een ander type sorptie aan bodem of sediment plaatsvinden. Daarom is het toch nodig om voor dissociërende stoffen met een lage log Kow vast te stellen of de log Koc inderdaad zeer laag is, of dat er toch sorptie van een ander type plaatsvindt waardoor een stof mogelijk niet, of minder, mobiel is.

Vragen over de berekening van de PMT-score

Er wordt voor het schatten van de PMT-scores geen gebruik gemaakt van experimentele data, dus geen velddata? Wat bepaalt de geschatte waarde?
De geschatte waardes die vergeleken worden met de PMT-criteria zijn gegenereerd door QSAR-modellen (Quantitatieve Structuur-Activiteits Relatie). Dit zijn theoretische (computer)modellen die slechts de chemische structuur van de stof gebruiken als invoer. De voorspellingen zijn dan ook gebaseerd op de invloed die bepaalde structuurfragmenten in de stof hebben op het eindpunt waarvoor de voorspelling wordt gedaan. Om een voorbeeld te geven: bepaalde reactiviteit, bijvoorbeeld van een epoxide-ring in de chemische structuur, wordt geassocieerd met een sterk verhoogde kans dat de stof mutageen (reactief ten opzichte van DNA-materiaal) zal zijn.

Vragen over het gebruik van de PMT tool

Als een stof mogelijk PMT is vanuit de tool, waarom hanteer je dan niet het voorzorgsprincipe (wel aanvullende eisen of hard bewijs dat PMT waarde lager is)?
Er zal sowieso een informatieplicht zijn om data aan te leveren die een (eerste) oordeel over de P, M en T criteria levert. Bijvoorbeeld in het registratiedossier voor de REACH-wetgeving. Helaas zijn de informatie-eisen niet altijd genoeg voor een definitieve conclusie. Zo wordt voor veel stoffen een (simpele) ready-biodegradabilitytest voor afbraak door rioolwaterzuiveringsslib verplicht gesteld, maar als de stof niet of slecht afbreekt in die test is er niet direct de plicht om de (complexere, duurdere) simulatie-testen voor het afleiden van milieu-halfwaardetijden uit te voeren. Het voorzorgsprincipe wordt in die zin toegepast, omdat een hoge PMT-score (en specifiek een hoge P-score) een argument kan vormen om versneld die specifieke informatie te vragen aan een

aanvrager van een lozingsvergunning. Dat is een van de 'waarom een PMT-score' argumenten in slide 10 van de presentatie over de PMT-tool.

Kun je ook EC-nummers invoeren in plaats van CAS-nummers?
Nee dat is op dit moment niet mogelijk. Maar het is een goede suggestie om in de achterliggende database ook de EC-nummers (en de koppeling tussen EC- en CAS-nummer) op te nemen. We nemen dit mee in de korte termijn ontwikkelingen van de PMT-tool.

Afbraakproducten in grondwater hebben meestal geen CAS-nummer. Hebben jullie daarover nagedacht?
De afbraakproducten worden niet geleverd met een kant en klaar CAS-nummer. Maar het is mogelijk om een CAS-nummer op te zoeken bij een chemische structuur, bijvoorbeeld via de PubChem website (een service van de Amerikaanse overheid). Op dit moment zijn er maar liefst 309 miljoen stoffen ('substances') opgenomen in de PubChem database, die uit maar liefst 115 miljoen individuele chemische structuren ('compounds') bestaan. Als er voor een individuele chemische structuur een CAS-nummer bekend is, dan kan het zeer waarschijnlijk gevonden worden in deze PubChem database.

CAS-nummers worden in principe uitgegeven en beheerd door een commerciële dienst (CAS-online, Chemical Abstracts Service). Als CAS-online geen CAS-nummer kan geven, is de stof inderdaad nog niet geregistreerd. Voor informatie over chemische structuur/CAS-nummers moet helaas betaald worden.

Is het mogelijk lijsten in Excel te publiceren met de 3 scores?
Dat kan via de Batch search in de PMT tool. Deze optie laat de gebruiker een lijst van CAS-nummers invoeren (via copy/paste) en geeft hiervoor de resultaten te geven. Het is mogelijk om deze resultaten als een .csv-file te downloaden. De .csv-file kan eenvoudig in bijvoorbeeld Excel ingelezen worden.

Deze tool wordt niet gebruikt voor vergunningverlening. Wordt dat ergens expliciet beschreven?
De PMT-tool is een hulpmiddel voor onder andere de vergunningverlener. De PMT-score is slechts een eerste indicatie en kan aanleiding geven tot het stellen van vragen over het gebruik en de eigenschappen van de stof.

In de toelichting op de RvS-website staat dit beschreven: **"**It should be noted that a low or high PMT score is only a first indication that the substance is of potential low or high concern (for having PMT properties). The screening approach should be used as a first screening step, which needs to be followed by further investigation of the properties leading to high predicted PMT-scores. Follow-up can for instance include collection of emission data and/or experimental data on persistence, mobility and/or toxicity."

Is de tool bruikbaar voor mensen zonder chemische achtergrond?
De tool is laagdrempelig gemaakt door CAS-nummer als input te vragen, in plaats van chemische structuur-codering. Sommige CAS-nummers coderen echter voor meerder structuren, en voor sommige stoffen zijn meerdere CAS-nummers beschikbaar (die mogelijk niet allemaal in de database aanwezig zijn). Andere issues die gemist kunnen worden door CAS-nummer als invoer te gebruiken zijn de PMT-eigenschappen van (persistente) metabolieten of van verontreinigingen die aanwezig zijn in een (commercieel) product. Enige chemische kennis is nodig om te beoordelen of de schatting *relevant* is voor de stof waar je in geïnteresseerd bent. Wel kun je zonder chemische achtergrond de gebruikte geschatte waardes voor Persistentie en Mobiliteit met experimentele of praktijkgegevens vergelijken.
Als een stof een mengsel is, of je weet welke verontreinigingen er aanwezig zijn, kan je in het ideale geval voor elke individuele component in de stof een aparte evaluatie (aparte invoer van CAS-nummers) doen.

Hoe kan deze tool ingezet worden i.s.m. andere analyse-technieken? Wat zijn de kosten?
Het gebruik van de PMT-screening tool is gratis. De tool kan ingezet worden om vervolgstappen te bepalen bij een nieuw geïdentificeerde stof waarvoor (nog) geen experimentele data voorhanden is. Gebruik van de tool in combinatie met bijvoorbeeld suspect screening is relevant.

Wat is de relatie van deze tool met de Omgevingswet ?
De PMT-screening tool is geen wettelijk instrument. De PMT-screeningtool kan wel een rol spelen om stoffen te identificeren voor nader onderzoek. Het Impulsprogramma Chemische Stoffen heeft aandacht voor ZZS en persistentie. Ideeën over het gebruik van de PMT-screening tool ten behoeve van de Omgevingswet zijn welkom en kunnen worden gestuurd naar Impulsprogrammachemischestoffen@minienw.nl.

Wat is het nut van PMT-stoffen naast de al bestaande indeling in ZZS?
PMT lijkt deels op PBT, maar een stof die helemaal niet bioaccumulerend is (en dus niet PBT) is mogelijk juist wel heel erg mobiel. PMT-stoffen waren voorheen moeilijk analytisch aan te tonen en er werd dus niet naar gezocht in monitoringsprogramma's. Nu we wel zoeken naar deze stoffen blijken ze alom-aanwezig te zijn, in concentraties die problemen veroorzaken (bv PFAS). Door de persistentie zijn het moeilijk omkeerbare probleemstoffen – die je liefst proactief wil reguleren.

Als de prioritaire stoffenlijst binnen de Kaderrichtlijn Water straks wordt herzien, wordt deze tool daar dan direct op aangepast?
Er zijn op dit moment PMT-scores voor 6000 stoffen beschikbaar via de tool. Dit zijn onder andere stoffen die tijdens de ontwikkeling van de tool werden gemonitord door de drinkwaterbedrijven die de Maas als drinkwaterbron gebruiken. Een aanpassing van de lijst van stoffen n.a.v. de herziening van de prioritaire stoffenlijst is niet voorzien. Wel wordt er momenteel nagedacht of de tool uitgebreid kan worden naar 700.000 stoffen.

Overige vragen

Ik heb aanvullende/verbeterde praktische/theoretische informatie. Waar kan ik dat doorgeven?
U kunt nieuwe informatie doorgeven via het vragenformulier op de Risico's van Stoffen website. We zijn met name geïnteresseerd in bestaande (Quantitatieve Structuur-Activiteits Relatie, QSAR) modellen voor het voorspellen van:

- halfwaardetijden in het milieu (Persistentie criterium),
- de log Koc (Mobiliteits criterium),
- de aquatische toxiciteit (ecotoxicologische T-criterium), en
- de humane toxiciteit (Carcinogeniteit, Mutageniteit, Reproductietoxiciteit en Hormoon verstorende werking).