



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

Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen

Deel 4. Ecotoxiciteit: verzameling, selectie en
rapportage van gegevens

versie 1.1

Colofon

© RIVM 2024

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

Contact:

Helpdesk Risico's van Stoffen <https://rvs.rivm.nl/helpdesk>

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het Ministerie van Infrastructuur en Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat, in het kader van de opdrachten 'Nationaal Stoffenbeleid Zeer Zorgwekkende Stoffen' en 'Chemische waterkwaliteit, normstelling en Richtlijn Prioritaire Stoffen'.

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven

www.rivm.nl

Versiebeheer

VERSIE	DATUM	WIJZIGING
1.0		
1.1	23-01-2023	Inhoudsopgave toegevoegd Inleiding toegevoegd Zoekstrategie aangepast met eChemPortal en buitenlandse waterkwaliteitsnormen als bron toegevoegd

Inhoudsopgave

1	Inleiding	5
2	Bronnen voor ecotoxiciteitsgegevens	6
2.1	Bestaande nationale of Europese risicogrenzen	6
2.1.1	RIVM rapporten	6
2.1.2	European Risk Assessment Reports	6
2.1.3	Waterkwaliteitsnormen van andere Europese landen	7
2.2	Stoffen met een REACH-registratie	7
2.3	Biociden met een Europees beoordelingsrapport	8
2.4	Werkzame stoffen in gewasbeschermingsmiddelen	8
2.5	Aanvullende bronnen	9
3	Benodigde gegevens	10
3.1	Ecotoxiciteitsgegevens per compartiment	10
3.2	Tijdsduur acute en chronische ecotoxiciteitsgegevens	11
3.3	Relevante eindpunten	12
3.4	Aanwijzingen voor de selectie van gegevens	13
3.4.1	Beperkte validiteitstoets	13
3.4.2	Keuze van het medium	13
3.4.3	Zuiverheid, werkzame stof en formulering	14
3.4.4	Isomeren	15
3.4.5	Meerdere testen met een soort	15
3.4.6	Meerdere eindpunten in een test	15
3.4.7	Niet-begrensde waarden	16
3.5	Aanvullen van ontbrekende gegevens	16
3.6	Gebruik van QSARs en read across	16
3.7	Rapportage van gegevens	17
	Literatuur	19

1 Inleiding

De ecotoxicologische risicogrenzen ($i\text{-MKN}_{\text{eco}}$ en $i\text{-MTR}_{\text{eco}}$) kunnen zijn gebaseerd op verschillende gegevensbronnen. Dit deel van de handleiding beschrijft voor verschillende stoffenkaders en situaties hoe de gegevens voor de ecotoxicologische risicogrenzen worden verzameld, geselecteerd en gerapporteerd. We onderscheiden de volgende mogelijkheden voor het afleiden van indicatieve ecotoxicologische risicogrenzen:

- Overnemen van een bestaande risicogrens. Dit kan een waarde zijn die eerder door het RIVM of een (inter)nationale instantie is afgeleid. De onderbouwing van de waarde, zoals de selectie van de kritische route, het ecotoxicologische eindpunt en de gebruikte veiligheidsfactoren, wordt getoetst aan de huidige werkwijze, waarbij ook wordt gekeken of er aanvullende gegevens zijn die tot een andere waarde zouden leiden.
- Zijn er geen (inter)nationaal afgeleide risicogrenzen beschikbaar, of voldoet de afleidingsmethodiek niet aan de huidige werkwijze, dan worden de beschikbare ecotoxicologische gegevens op pragmatische wijze in kaart gebracht met behulp van een aantal standaard gegevensbronnen. Vervolgens wordt een $i\text{-MKN}_{\text{eco}}$ of $i\text{-MTR}_{\text{eco}}$ bepaald met behulp van veiligheidsfactoren.
- Voor stoffen waarvoor geen bestaande experimentele ecotoxiciteitsgegevens beschikbaar zijn, wordt onderzocht of een indicatieve risicogrenzen kunnen worden afgeleid op basis van geschatte ecotoxiciteitswaarden en/of gegevens voor verwante stoffen.

Hoofdstuk 2 geeft uitleg over het gebruik van bestaande risicogrenzen en het verzamelen van gegevens voor verschillende stofgroepen. Hoofdstuk 3 gaat dieper in op de selectie en rapportage van relevante gegevens en geeft aanwijzingen voor het schatten van ecotoxiciteitswaarden voor stoffen waarvoor geen experimentele gegevens voorhanden zijn. Deel 5 van de handleiding beschrijft de eigenlijke afleiding van de indicatieve risicogrenzen op basis van de verzamelde gegevens.

2 Bronnen voor ecotoxiciteitsgegevens

2.1 Algemene ingang voor stofinformatie

Een goede ingang naar relevante informatie is het OECD eChemPortal <https://www.echemportal.org/echemportal/>. Dit portal geeft toegang tot een groot aantal databases met informatie over stofeigenschappen en ecotoxiciteit, waaronder de website van het Europese Chemicaliën Agentschap (ECHA) en de US EPA Ecotox Knowledgebase ([ECOTOX | Home \(epa.gov\)](#)). Ook de beoordelingen in het kader van het OECD evaluatieprogramma voor 'high production volume' chemicals (OECD HPV) zijn via deze route te vinden.

2.2 Bestaande nationale of Europese risicogrenzen

Voor de afleiding van de indicatieve ecotoxicologische risicogrenzen wordt als eerste nagegaan of het RIVM of andere erkende instanties normen of risicogrenzen hebben gepubliceerd die bruikbaar zijn als (basis voor) nieuwe ecotoxicologische risicogrenzen.

2.2.1 RIVM rapporten

Voor sommige stoffen heeft het RIVM in het verleden gedegen risicogrenzen afgeleid die niet als norm zijn vastgesteld. Het gaat hierbij veelal om rapporten die zijn opgesteld ten behoeve van het bodembeleid, bijvoorbeeld voor het beoordelen van de risico's van bodemverontreiniging en de herziening van interventiewaarden. Zie voor overzichten onder andere Brand et al. (2012) en Brand et al. (2013). Deze RIVM-rapporten bevatten geëvalueerde toxiciteitsgegevens. De acute ecotoxiciteitsgegevens kunnen worden gebruikt voor het afleiden van een $i\text{-MAC-MKN}_{\text{eco}}$. De MTR's uit RIVM-rapporten kunnen in principe worden overgenomen als $i\text{-JG-MKN}_{\text{eco}}$ of $i\text{-MTR}_{\text{grw, eco}}$. Deze evaluaties zijn echter meestal minstens 10 jaar oud en in de tussentijd kan nieuwe informatie beschikbaar zijn gekomen, bijvoorbeeld over gevoelige soorten of eindpunten. Daarom moeten de US EPA Ecotox Knowledgebase en het REACH-dossier (zie ook §2.3) worden geraadpleegd voor aanvullende gegevens en moet worden gekeken of er bruikbare internationale normafleringen zijn (zie §2.2.2 en §2.2.3). Als een bestaand MTR is afgeleid met behulp van statistische extrapolatie moet ook worden nagegaan of die afleiding bruikbaar is (EC, 2018a). Het is de vraag of aanvullende niet-geëvalueerde gegevens een eerdere gedegen evaluatie moeten vervangen. Daarom moet per geval worden bekeken of de nieuwe gegevens de eerdere evaluatie bevestigen of tot een wezenlijk ander resultaat zouden leiden. De keuze voor het wel of niet gebruiken van nieuwe gegevens moet in de rapportage worden gemotiveerd. Het voorgaande geldt alleen voor de route directe ecotoxiciteit. De voedselketenroute zit niet in de oudere RIVM-risicogrenzen en moet apart worden doorgerekend als de stofeigenschappen daar aanleiding voor geven (zie Deel 1, §2.2.1).

2.2.2 European Risk Assessment Reports/OECD HPV

In het kader van het voormalige Europese bestaande-stoffenbeleid zijn evaluatierapporten opgesteld voor diverse industriële stoffen, de

zogenoemde EU-RAR's¹. De OECD heeft een evaluatieprogramma voor industriële stoffen met een hoog productievolume, in het kader waarvan stofevaluaties zijn opgesteld (zogenoemde Screening Information Datasets, SIDS). Soms zijn de OECD SIDS ook verwerkt in de EU-RAR's en gegevens kunnen ook weer zijn opgenomen in de REACH registratiedossiers. Voor de stof-evaluaties van EU en OECD geldt in grote lijn hetzelfde als hierboven is beschreven voor de RIVM-rapporten. Ze bevatten geëvalueerde toxiciteitsgegevens en de acute data kunnen worden gebruikt voor het afleiden van een i-MAC-MKN_{eco} en de *Predicted No Effect Concentrations* (PNEC's) zouden in principe kunnen worden overgenomen als i-JG-MKN_{eco} of i-MTR_{grw, eco}. Omdat deze evaluaties enige tientallen jaren oud zijn, moet wel worden nagegaan of er nieuwe gegevens zijn die tot een andere waarde leiden. Bovendien moet de voedselketenroute apart worden doorgerekend als de stoffeigenschappen daar aanleiding voor geven.

2.2.3

Waterkwaliteitsnormen van andere Europese landen

De Kaderrichtlijn water verplicht Europese landen om waterkwaliteitsnormen vast te stellen voor stoffen die op nationaal niveau van invloed zijn op de waterkwaliteit, de zogenoemde specifieke verontreinigende stoffen. Diverse landen publiceren normafleidingen volgens de KRW-methodiek die kunnen worden overgenomen of bruikbaar zijn als startpunt. Ook hier geldt dat moet worden gelet op de manier waarop de data zijn verzameld en geëvalueerd en of de kritische routes zijn meegenomen in de normafleiding. Internationaal afgeleide waterkwaliteitsnormen zijn te vinden via de ETOX-database van het Duitse Umweltbundesamt (UBA), deze database is ook toegankelijk via het eChemPortal van de OECD (zie § 2.1). Het Zwitserse Oekotoxzentrum houdt ook Excel-database bij van waterkwaliteitsnormen, deze is te vinden op de website van het Oekotoxzentrum²

2.3 **Stoffen met een REACH-registratie**

Ecotoxiciteitsgegevens voor deze stoffen worden verzameld uit het REACH registratiedossier. Als er een Classificatie en Labellings (CLP) dossier beschikbaar is, wordt dit ook geraadpleegd. Alle beschikbare documenten in het kader van REACH en CLP zijn te vinden via de ECHA-website (<https://echa.europa.eu/information-on-chemicals>). Naast de ECHA-website wordt ook altijd gezocht in de US EPA Ecotox Knowledgebase (<https://cfpub.epa.gov/ecotox/index.cfm>). Als het REACH registratiedossier en de US EPA Ecotox Knowledgebase geen of weinig gegevens bevatten, kan bij wijze van uitzondering de OECD QSAR Toolbox (<http://www.qsartoolbox.org/>) worden geraadpleegd, als hiermee de basisset van informatie compleet kan worden gemaakt (zie Deel 5). De OECD QSAR Toolbox bevat gegevens uit bovengenoemde bronnen, maar het gebruik levert in de praktijk een aantal problemen op:

¹ EU-RARs zijn beschikbaar via <http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/information-from-existing-substances-regulation>.

² [Vorschläge des Oekotoxentrums für Qualitätskriterien für Oberflächengewässer | Oekotoxzentrum](#)

- Eindpunten uit het openbare REACH-dossier die zichtbaar zijn op de ECHA-website, kunnen zijn uitgezonderd van de exportfunctie vanuit de Toolbox naar Excel.
- In de REACH-samenvattingen staat ook vaak extra informatie in de vrije tekstvelden. Daarom kunnen gegevens beter direct worden overgenomen uit het REACH dossier.
- De Toolbox bevat eindpunten uit de OASIS en ECETOC-databases die deels uit secundaire bronnen afkomstig zijn, bijvoorbeeld rapporten waarin originele data zijn gebruikt voor het afleiden van QSAR's. Een aantal van deze eindpunten is niet goed overgenomen in de Toolbox. Dit betreft in ieder geval de studies van Furusjö et al. (2003) en Schultz & Cronin (1997). De originele data voor eindpunten staan meestal ook in de US EPA Ecotox Knowledgebase en moeten worden gecontroleerd.

2.4 Biociden met een Europees beoordelingsrapport

Voor werkzame stoffen met een Europese goedkeuring als biocide worden de data uit het Europese Assessment Report (AR) gebruikt. De PNEC's voor oppervlaktewater, sediment en bodem kunnen in principe rechtstreeks worden overgenomen als i-JG-MKN_{eco} (oppervlaktewater) of MTR_{eco} (sediment en bodem). De acute toxiciteitsdata voor waterorganismen kunnen worden gebruikt voor het afleiden van de i-MAC-MKN_{eco}. Het openbare deel van het assessment report bevat echter meestal alleen de gegevens voor de gevoeligste soorten per taxon en dit kan een belemmering zijn bij het afleiden van andere risiconiveaus, zoals het ER_{eco}. Daarom geldt ook hier dat de US EPA Ecotox Knowledgebase en het REACH-dossier geraadpleegd moeten worden voor aanvullende gegevens. De keuze voor het wel of niet gebruiken van aanvullende gegevens moet in de rapportage worden gemotiveerd en de voedselketenroute moet apart worden doorgerekend als dat nodig is.

2.5 Werkzame stoffen in gewasbeschermingsmiddelen

Voor werkzame stoffen van gewasbeschermingsmiddelen³ worden gegevens verzameld uit de dossiers voor de Europese goedkeuring van deze werkzame stoffen onder verordening EU 1107/2009. Voor de meeste werkzame stoffen zijn de onderliggende evaluaties met studiesamenvattingen te verkrijgen via de website van de *European Food Safety Authority* (EFSA). Deze Draft Assessment Reports (DAR's) of Draft Renewal Assessment Reports (afgekort als RAR's) mogen niet worden verward met de EU-RAR's die in het verleden voor industriële chemicaliën zijn gemaakt. Ook de definitieve eindpuntenlijsten (List of Endpoints, LoE) uit de EFSA conclusies moeten worden geraadpleegd, omdat wijzigingen in eindpunten niet worden doorgevoerd in de DAR/RAR. De ecotoxicologische informatie uit de DAR/RAR/LoE wordt aangevuld met gegevens uit de US EPA Ecotox Knowledgebase. Als er geen DAR/RAR beschikbaar is of genoemde bronnen onvoldoende gegevens opleveren, kan nog worden teruggevallen op de *Pesticides Properties Database* (PPDB, 2014). Deze database geeft de informatie uit de DAR/RAR weer, maar bevat soms ook aanvullende gegevens. De herkomst is echter meestal niet duidelijk.

³ Reviewrapporten van gewasbeschermingsmiddelen kunnen gevonden worden via de website: http://ec.europa.eu/sanco_pesticides/. Het is ook mogelijk om volledige assessmentrapporten te downloaden door te zoeken op de EFSA-website.

2.6 Aanvullende bronnen

Indicatieve risicogrenzen worden afgeleid op basis van de ecotoxicologische informatie uit de hierboven vermelde bronnen. Bij gebruik van andere hier niet-benoemde databronnen, bijvoorbeeld publicaties in wetenschappelijke tijdschriften, moet in principe worden overgegaan tot de afleiding van een gedegen risicogrens volgens de daarvoor beschreven werkwijze (EC, 2018a; RIVM, 2015). Dit om te voorkómen dat er selectief gebruik wordt gemaakt van gegevens. In het kader van vergunningprocedures wordt echter soms een indicatieve norm aangevraagd voor een stof waarvoor in de reguliere bronnen geen of zeer beperkt gegevens zijn te vinden. In uitzonderlijke gevallen kan een screening van de openbare literatuur en/of veiligheidsinformatiebladen worden uitgevoerd om een advies te geven aan de aanvrager. Als de beschikbare gegevens voldoende worden geacht om te kunnen wijzen op geringe ecotoxiciteit, kan dit de vergunningverlener helpen bij het beoordelen van een lozing. Met nadruk wordt gesteld dat een dergelijke strategie uitsluitend van toepassing is op data-arme stoffen. Vanwege de afwijking van de reguliere werkwijze, wordt een dergelijk *ad-hoc* advies niet als indicatief normvoorstel beschouwd en niet voor vaststelling aangeboden aan het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat. Zoals in Deel 1 is aangegeven, is een mogelijke onderschatting van de risico's altijd een punt van aandacht bij de afleiding en toetsing van indicatieve normen. Als er aanwijzingen zijn dat met de standaard gegevensbronnen essentiële informatie wordt gemist en de standaard werkwijze leidt tot een indicatieve norm die onvoldoende beschermend is, moet dit worden meegewogen in het advies aan de aanvrager. In overleg met de *WK-nw* kan worden besloten om geen indicatieve norm af te leiden en alleen een *ad-hoc* advies uit te brengen.

3 Benodigde gegevens

3.1 Ecotoxiciteitsgegevens per compartiment

In Tabel 1 staan de ecotoxiciteitsgegevens die nodig zijn voor de verschillende ecotoxicologische risicogrenzen. Voor stoffen waarvoor de voedselketenroute relevant is, moet ook een $i\text{-MTR}_{\text{humaan}}$ worden afgeleid (zie Deel 2 en Deel 3).

Voor organische stoffen wordt er geen onderscheid gemaakt tussen data voor zoet- en zoutwaterorganismen. In Deel 1 is uitgelegd dat de indicatieve methodiek niet is ontwikkeld voor metalen en voor die groep stoffen moet per geval worden bekeken of een indicatieve norm of risicogrens kan worden afgeleid. Daarbij moet in ieder geval worden gekeken naar verschillen in ecotoxiciteit tussen zoet- en zoutwaterorganismen. Voor het afleiden van indicatieve risicogrenzen voor bodem worden altijd gegevens voor zowel bodem- als waterorganismen verzameld, omdat een vergelijking wordt gemaakt tussen de risicogrenzen op basis van bodemgegevens en op basis van watergegevens door middel van evenwichtspartitie (zie Deel 2, 2.5). Voor bodemorganismen zijn in de regel minder gegevens beschikbaar dan voor waterorganismen. Als er geen gegevens zijn voor bodemorganismen, wordt alleen evenwichtspartitie toegepast. Dit geldt ook voor sediment. Voor het compartiment lucht zijn geen ecotoxiciteitsgegevens nodig.

Tabel 1 Benodigde ecotoxiciteitsgegevens per *i*-risicogrens

Normtype	Ecotoxiciteitsgegevens verzamelen voor			
	water	sediment	bodem	lucht
Oppervlaktewater (zoet en zout) ($i\text{-ER}_{\text{eco}}$ en $i\text{-VR}^a$) $i\text{-JG-MKN}$ $i\text{-MAC-MKN}_{\text{eco}}$	Ja Ja Ja			
Sediment (zoet en zout) $i\text{-ER}_{\text{eco}}$ $i\text{-MTR}$ en $i\text{-VR}$	Ja (!) Ja (!)	Ja (!) Ja (!)		
Bodem $i\text{-ER}_{\text{eco}}$ $i\text{-MTR}$ en $i\text{-VR}$	Ja Ja		Ja Ja	
Grondwater $i\text{-ER}_{\text{eco}}$ $i\text{-MTR}$ en $i\text{-VR}$	Ja Ja			
Lucht $i\text{-MTR}$ en $i\text{-VR}$	alleen humaan-toxicologische gegevens nodig voor afleiden $i\text{-MTR}_{\text{humaan}}$			

Voor normtypen die met (!) zijn aangegeven, gelden triggers: de afleiding is afhankelijk van de eigenschappen van de stof.

- a: $i\text{-ER}_{\text{zoet, eco}}$ en $i\text{-ER}_{\text{zout, eco}}$ kunnen als hulpmiddel worden gebruikt bij de afleiding van een aantal $i\text{-ER}$ -risicogrenzen voor andere compartimenten, maar worden zelf niet als i -risicogrens gerapporteerd.

3.2 Tijdsduur acute en chronische ecotoxiciteitsgegevens

Er wordt onderscheid gemaakt tussen acute en chronische waarden. In acute studies wordt gekeken naar sterfte als voornaamste eindpunt. Voor kreeftachtigen en insecten wordt immobiliteit gebruikt als surrogaat. Een chronische studie is een studie waarin het organisme wordt blootgesteld gedurende tenminste een complete levenscyclus of tijdens een gevoelig levensstadium (EC, 2018b). Tabel 2 geeft een indicatie voor het onderscheid tussen acute en chronische toxiciteit op basis van de blootstellingsduur van de testrichtlijnen van de OECD (*Organization for Economic Cooperation and Development*) en de US EPA.

Gezien de levenscyclus zijn testen met algen en *Lemna* te beschouwen als chronische studies. Omdat er voor algen en waterplanten geen aparte acute studies zijn, wordt de EC₅₀ meegenomen in de acute dataset en de NOEC/EC₁₀ in de chronische dataset (Brock et al., 2011; EC, 2018a). Testen met algen moeten bij voorkeur niet korter of langer zijn dan 72 tot 96 uur en testen met waterplanten niet korter of langer dan 7 tot 14 dagen. Voor testen met protozoën en bacteriën (geen standaard toetsen) worden dezelfde regels toegepast als voor algen.

Van acute testen wordt de LC₅₀ of EC₅₀ (immobiliteit) overgenomen en van chronische testen de EC₁₀ of NOEC, met inachtneming van de aanwijzingen in paragraaf 2.4. Voor eventuele andere bruikbare parameters zie 2.5.

Tabel 2 Onderscheid tussen acute en chronische testen voor veel gebruikte testsoorten.

Taxonomische groep	Testduur	Acuut/chronisch	
Water			
Vissen	96 uur – 14 dagen	acuut	
	21 dagen	chronisch	
	Early Life Stage test	chronisch	
	96 uurs embryo test	chronisch	
Kreeftachtigen	24-48 uur	acuut	
	<i>Daphnia magna</i> en overige	21 dagen	chronisch
	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	7 dagen	chronisch
Insecten	24-96 uur	acuut	
	21-28 dagen	chronisch	
Algen	72-96 uur	acuut / chronisch	
Waterplanten	7-14 dagen	acuut/chronisch	
Mollusken	96 uur	acuut	
	96 uurs embryo	chronisch	
Bodem			
Micro-organismen	28 dagen	chronisch	
Regenwormen	14 dagen	acuut	
	56 dagen	chronisch	
Enchytraeën	28-42 dagen	chronisch	
	<i>Enchytraeus albidus</i>	42 dagen	chronisch
	<i>Enchytraeus crypticus</i>	21-28 dagen	chronisch
Springstaarten	28 dagen	chronisch	
Roofmijten	28 dagen	chronisch	
Planten	28 dagen	chronisch	

Behalve voor regenwormen, zijn er geen acute OECD standaardtesten voor bodemorganismen. Er is een ISO richtlijn voor een 4-daagse plantentest waarin de wortelgroei wordt bepaald, maar deze test wordt niet gebruikt in de reguliere stoffenkaders. In alle chronische testen met bodemorganismen wordt naast overleving gekeken naar effecten op de voortplanting. Voor niet-standaardsoorten moet het onderscheid tussen acuut en chronisch worden gemaakt op basis van expert judgement, op basis van kennis over de levenscyclus van het testorganisme.

3.3 Relevante eindpunten

Een ecologische risicogrens is een wetenschappelijk onderbouwde concentratie of dosering die een bepaald effectniveau voor het ecosysteem aanduidt. Ecologische risicogrenzen zijn gebaseerd op eindpunten die relevant zijn voor de populatiedynamiek van een soort. De Europese Kaderrichtlijn Water (KRW)-guidance noemt met name overleving van volwassen organismen, ontwikkelingstijd tot het bereiken van de vruchtbare leeftijd en voortplanting zelf (EC, 2018b) en geeft in een bijlage de volgende typen effecten:

- groei (gewicht, lengte, groeisnelheid, biomassa);
- aantal (cellen, populatie);
- sterfte;
- immobiliteit;
- reproductie;
- uitkomen van eieren (hatching: snelheid, tijdstip, percentage);
- sex ratio;
- ontwikkeling van ei, embryo;
- misvormingen veroorzaakt door teratogeniteit;
- celdeling;
- filtratiesnelheid;
- koolstofopname (bij algen);
- ingraven (bij sedimentbewonende organismen).

Deze lijst staat ook in de Nederlandse handleiding voor het afleiden van gedegen normen (RIVM, 2015). Alle standaard testen bevatten een of meer van de eindpunten overleving, groei of reproductie⁴. Opgemerkt moet worden dat van de vier laatstgenoemde eindpunten in de lijst hierboven de populatie-relevantie niet volledig duidelijk is. Er zijn ook eindpunten die niet in deze lijst staan, maar die wel verband kunnen houden met effecten op populatieniveau. Zo is de relevantie van effecten van stoffen op het gedrag momenteel onderwerp van onderzoek. Volgens de KRW-guidance kunnen effecten op gedrag relevant zijn, bijvoorbeeld als ze invloed hebben op de concurrentiepositie van organismen. Effecten op orgaanniveau kunnen ook relevant zijn, bijvoorbeeld in het geval van aantasting van geslachtsorganen. Bij afwijkende eindpunten wordt op het rapportageformulier opgenomen om welk effect het gaat. Biochemische parameters worden niet meegenomen.

Effecten op enzymactiviteit en microbiële processen gelden als afzonderlijke eindpunten en worden apart gerapporteerd.

⁴ In de US EPA Ecotox Knowledgebase wordt dit type effecten onder meer aangeduid met de termen development, growth, growth rate, immobilization, immobility, length and weight of fry, mortality, population, reproduction en intoxication.

3.4 Aanwijzingen voor de selectie van gegevens

3.4.1 *Beperkte validiteitstoets*

Zoals aangegeven in Deel 1, wordt geen uitvoerige literatuurstudie gedaan en de gegevens worden niet getoetst op validiteit. Studies die in een DAR/RAR zijn afgekeurd, worden daarom niet meegenomen. Als studies uit een REACH registratiedossier onderbouwd zijn afgekeurd door de fabrikant of ECHA, kan dit reden zijn om ze niet mee te nemen. Waar mogelijk wordt wel rekening gehouden met de kennis die in gedegen evaluaties en normafleidingen is opgedaan. De studies van Bringmann & Kühn bevatten gegevens voor enorm veel stoffen en komen daarom in allerlei databases voor. De studies met algen en cyanobacteriën van deze auteurs zijn in gedegen normafleidingen als niet betrouwbaar beoordeeld, onder meer vanwege de te lange blootstellingsduur van 8 dagen (Bringmann, 1975; Bringmann & Kühn, 1959, 1976, 1977, 1978a,b, 1980). Voor andere door Bringmann & Kühn geteste organismen (o.a. *Daphnia*, protozoën en bacteriën) kan een andere afweging gelden.

Ecotoxiciteitswaarden voor waterorganismen mogen niet hoger zijn dan twee keer de oplosbaarheid in water (EC, 2018a; RIVM, 2015). De waarden worden wel opgenomen in het rapportageformulier en de testen kunnen worden meegenomen bij het bepalen van de veiligheidsfactor.

In geval van twijfel aan een waarde, moet een beperkte controle worden gedaan. Als een ecotoxiciteitswaarde voor een bepaalde soort uitzonderlijk hoog of laag is in vergelijking met de andere gegevens (ordegrootte verschil), is het zinvol om de originele publicatie te controleren op overnamefouten of eenheden. Voor gewasbeschermingsmiddelen geldt dat veel dossierstudies uit de DAR/RAR ook zijn opgenomen in de US EPA Ecotox Knowledgebase, maar soms met een ander eindpunt. In die gevallen moet worden geprobeerd de oorzaak van het verschil te achterhalen en op basis daarvan een keuze te maken. Als dit niet mogelijk is, heeft de waarde uit de DAR/RAR de voorkeur, omdat deze in Europees verband is vastgesteld. Bij gewasbeschermingsmiddelen die zijn getest als formulering, moet gecontroleerd worden of de waarde is uitgedrukt op basis van de concentratie aan werkzame stof in het testmedium.

In sommige gevallen wijken de resultaten uit de EFSA-LoE af van die in de DAR/RAR. Soms wordt de eindpuntenlijst aangepast naar aanleiding van commentaren op de concept-DAR/RAR, maar deze wijzigingen worden dan niet opgenomen in het openbare deel van de DAR/RAR. Bij verschillen moet de onderliggende samenvatting worden gecontroleerd en wordt gekozen voor de waarde die het beste aansluit bij de gedegen methodiek (EC, 2018b; RIVM, 2015).

3.4.2 *Keuze van het medium*

De manier van blootstelling in ecotoxiciteitstoetsen moet relevant zijn voor de natuurlijke habitat van de geteste soort. Studies met terrestrische planten in een voedingsoplossing of met regenwormen op filtreerpapier worden niet meegenomen. Voor bodemecotoxiciteit worden alleen studies meegenomen waarin de teststof door de grond is gemengd en waarvan de eindpunten zijn uitgedrukt als de hoeveelheid werkzame stof per kilogram (droge) bodem. Testen met bespuiting

waarin de resultaten zijn uitgedrukt in hoeveelheid stof per hectare worden niet gebruikt, omdat de corresponderende hoeveelheid in mg/kg afhankelijk is van het testsysteem (dichtheid van de grond, laagdikte, mate waarin menging door organismen heeft plaatsgevonden). Van experimenten met bodem- en/of sedimentorganismen worden waarden overgenomen zonder informatie over het organische stofgehalte in beschouwing te nemen en wordt aangenomen dat deze gelden voor Nederlands(e) standaardbodem/-sediment⁵.

Sommige ecotoxiciteitsstudies worden uitgevoerd in water/sediment-systemen, omdat de organismen een substraat nodig hebben en/of sediment een relevante blootstellingsroute is. In de toelatingsbeoordeling van gewasbeschermingsmiddelen wordt het eindpunt uit zo'n studie meestal uitgedrukt als initiële concentratie in de waterfase, ook als de stof zich tijdens het experiment naar het sediment verplaatst. Dit is mogelijk omdat de toelatingsbeoordeling is gebaseerd op de gemodelleerde initiële piek-concentratie in de waterfase. De i-JG-MKN wordt echter vergeleken met gemiddelde gemeten concentraties in het oppervlaktewater. Voor het afleiden van waterkwaliteitsnormen hebben studies met een inert substraat dan ook de voorkeur. Eindpunten van studies met sediment moeten waar mogelijk worden herberekend op basis van gemiddelde concentraties in de waterfase. Dit is een benadering, omdat een deel van de blootstelling mogelijk is toe te schrijven aan de inname via sediment. In veel gevallen is het niet mogelijk om de gemiddelde concentratie in de waterfase te berekenen, omdat de concentratie aan het einde van de test vaak onder de detectielimiet zijn gedaald en er geen tussentijdse metingen zijn om het verloop van de blootstelling in de tijd te schatten. Als de gemiddelde concentratie in de waterfase niet kan worden berekend, wordt de studie niet meegenomen.

3.4.3 *Zuiverheid, werkzame stof en formulering*

Testen met stoffen met een hoge zuiverheid ($\geq 80\%$) hebben de voorkeur boven testen met minder zuivere stoffen. Bij stoffen met een zuiverheid $<90\%$ moet het resultaat zijn gecorrigeerd voor zuiverheid. Als er twijfel bestaat of een waarde in de US EPA Ecotox Knowledgebase is gecorrigeerd, moet dat worden gecontroleerd in de originele studie (zie 2.4.1).

De Europese dossiers voor gewasbeschermingsmiddelen vermelden gegevens voor de werkzame stof en voor geformuleerde producten. Bij de selectie van testgegevens wordt aangesloten bij de methodiek voor gedegen waterkwaliteitsnormen. Gegevens voor de werkzame stof hebben de voorkeur (EC, 2018b; RIVM, 2015). Als er voor een soort alleen gegevens van formuleringen beschikbaar zijn, worden deze wel gebruikt (RIVM, 2015). Dit is een *worst case* benadering, omdat de overige bestanddelen van de formulering mogelijk bijdragen aan de toxiciteit.

Gegevens uit de US EPA Ecotox Knowledgebase worden alleen meegenomen als duidelijk is of de studies met de werkzame stof of een formulering zijn uitgevoerd en hoe de uitkomst is gerapporteerd. Als bij formuleringen het gehalte werkzame stof niet is gegeven en/of niet

⁵ voor karakteristieken: Tabel 2 in Van Vlaardingen & Verbruggen (2007)

duidelijk is of het eindpunt is uitgedrukt als werkzame stof, worden de gegevens niet meegenomen.

3.4.4 *Isomeren*

Bij het afleiden van normen/risicogrenzen voor isomeren(mengsels) moet de rapportage ingaan op eventuele verschillen tussen isomeren in relevantie voor het milieu en de ecotoxiciteit. Belangrijke aspecten zijn de samenstelling van het mengsel dat wordt geëmitteerd/geloosd en de eventuele omzetting in het milieu in andere (persistente) isomeren. Verder moet aandacht worden gegeven aan eventuele verschillen in ecotoxiciteit, met name bij gewasbeschermingsmiddelen is er vaak een verschil in biologische activiteit tussen isomeren⁶. Daarnaast is van belang of er in de analyse van milieumonsters onderscheid kan worden gemaakt tussen de isomeren. Op basis van de informatie over de verwachte blootstelling, ecotoxiciteit en analysemethoden moet worden besloten of er meerdere aparte normen/risicogrenzen voor verschillende isomeren nodig zijn of dat een somnorm voor een mengsel kan worden afgeleid. In de rapportage moet duidelijk worden vermeld op welke isomeer de norm/risicogrens betrekking heeft en welke keuzes hiervoor zijn gemaakt.

3.4.5 *Meerdere testen met een soort*

Voor een indicatieve norm wordt een beperkt aantal specifieke bronnen geraadpleegd en de eindpunten worden zonder verdere evaluatie overgenomen. Om de kans op onderschatting van de risico's zo klein mogelijk te houden, zijn extra voorzorgen ingebouwd. Wanneer er meerdere waarden beschikbaar zijn voor hetzelfde eindpunt van dezelfde soort, wordt de laagste waarde gebruikt in plaats van het geometrisch gemiddelde. Per soort hoeft dus maar één acute én één chronische waarde gerapporteerd te worden, namelijk de laagste waarde per soort over alle relevante eindpunten. Data van soorten die buiten de basisset van alg, *Daphnia* en vis vallen, worden nadrukkelijk ook verzameld.

Soms zijn er voor een organisme meerdere testen met verschillende blootstellingsduur beschikbaar, of worden in een studie eindpunten voor meerdere tijdstippen gepresenteerd. Indien van toepassing, wordt de blootstellingstijd geselecteerd die is voorgeschreven in de testrichtlijn voor het betreffende organisme. Als de blootstellingstijd in een test sterk afwijkt van de waarden in Tabel 2, worden eindpunten alleen meegenomen als er geen andere gegevens zijn.

3.4.6 *Meerdere eindpunten in een test*

De resultaten van oudere chronische studies zijn meestal weergegeven als NOEC, voor nieuwere testen is soms ook de EC₁₀ berekend. Als bij dezelfde studie zowel een NOEC als een EC₁₀ zijn gerapporteerd, wordt gekozen voor de EC₁₀. Voor algen en waterplanten worden meestal meerdere eindpunten bekeken. De waarde voor groeisnelheid ('growth rate') heeft de voorkeur, uitgedrukt als NOE_rC of E_rC₁₀ (de r staat voor growth rate). Bij waterplanten kan de groeisnelheid worden berekend op basis van verschillende parameters, de laagste wordt geselecteerd. Als er geen waarde is voor groeisnelheid, kunnen waarden worden gebruikt voor biomassa (berekend als 'area under the curve', AUC) of voor yield

⁶ Zie ook <https://www.bestrijdingsmiddelenatlas.nl/toelichtingen/groepstoffen>

(het verschil in cel-aantallen of blaadjes tussen begin en einde van de test; NOE_{yC} of E_{yC_x}).

3.4.7 Niet-begrensde waarden

De resultaten van ecotoxiciteitsexperimenten worden soms aangegeven als >-waarden, bijvoorbeeld als er minder dan 50% effect is bij de hoogste testconcentratie of bij de maximale wateroplosbaarheid (zie ook 2.4.1). In het geval van een NOEC moet zo'n waarde worden gerapporteerd als \geq . In principe wordt een >- of \geq -waarde alleen meegenomen als dit de enige beschikbare waarde is voor een soort. Als er voor een soort zowel een >-waarde is als een 'echte' begrensde waarde, wordt doorgaans de begrensde waarde gekozen, ook als die hoger is. Op deze regel zijn uitzonderingen mogelijk, bijvoorbeeld als het effectpercentage hoog is, maar niet significant verschillend door variatie in de data. Daarom is het zinvol om het effectpercentage bij de \geq -NOEC te vermelden

Er kunnen ook eindpunten zijn die aangeven dat een $L(E)C_{50}$ of NOEC lager is dan een bepaalde waarde (<-waarden). Ook LOEC's vallen hieronder als er voor dezelfde soort geen NOEC beschikbaar is. Deze eindpunten worden alleen meegenomen als de <-waarde de laagste is binnen de dataset voor een soort; in dat geval wordt verder gerekend met 1/10 van de <-waarde. Eindpunten met >- of <-waarden worden ook meegenomen bij het vaststellen van het aantal basissetsoorten.

3.5 Aanvullen van ontbrekende gegevens

Als er voor soorten chronische NOEC's of EC_{10} 's ontbreken, maar alleen een chronische *Maximum Acceptable Toxicant Concentration* (MATC⁷) is gerapporteerd, kan de alternatieve NOEC-waarde worden berekend als $MATC/\sqrt{2}$. De Median Tolerance Limit (TL_m) wordt gerapporteerd als LC_{50} .

Zoals in 2.2 is genoemd, wordt de EC_{50} als acute waarde gebruikt en de NOEC of EC_{10} als chronische. Als in een test maar een van beide is gegeven, kan die informatie in sommige gevallen worden gebruikt om ontbrekende data aan te vullen. Als er bijvoorbeeld een chronische $L(E)C_{50}$ is, kan worden gekeken of de soort kritisch zou zijn voor de normafleiding als deze waarde wordt gebruikt als EC_{10} . Als er alleen een acute NOEC is, kan worden bekeken wat het betekent als die waarde als *worst-case* EC_{50} zou worden meegenomen. In het algemeen wordt afgeraden een indicatieve norm te baseren op dit soort 'geconstrueerde' eindpunten, maar ze kunnen nuttig zijn voor het bepalen van de veiligheidsfactor, bijvoorbeeld als hierdoor aannemelijk wordt gemaakt dat de ontbrekende taxa afdoende zijn beschermd.

3.6 Gebruik van QSARs en read across

QSAR's (*Quantitative Structure Activity Relationships*) zijn vergelijkingen die het verband beschrijven tussen chemische eigenschappen van een stof en zijn toxiciteit. Met het programma ECOSAR kunnen ecotoxicologische eindpunten worden geschat. De Europese KRW-guidance stelt dat QSAR's geschikt zijn om te voorspellen of een stof PBT/vPvB-eigenschappen heeft. QSAR's voor ecotoxiciteit kunnen

⁷ MATC: geometrisch gemiddelde van NOEC en LOEC

eventueel een rol spelen bij het aanvullen van experimentele data, maar men raadt af om waterkwaliteitsnormen uitsluitend op QSAR's te baseren. QSAR's mogen in de gedegen methodiek dus wel worden gebruikt om ontbrekende data aan te vullen, maar alleen als ze niet bepalend zijn voor de norm (EC, 2018b).

Bij de evaluatie van de indicatieve methodiek in 2010 is het gebruik van QSAR's geëvalueerd (Postma et al., 2011). Daarbij is gewezen op het risico van inconsistenties in de toepassing van de veiligheidsfactoren voor stoffen met een beperkte experimentele dataset en stoffen zonder experimentele gegevens. Zo geldt bij een slecht onderzochte stof met slechts één experimentele LC₅₀-waarde een veiligheidsfactor van 10.000. Als deze ene studie echter 'toevallig' niet was gevonden, maar wordt uitgeweken naar betrouwbare QSAR's voor chronische toxiciteit, kon de veiligheidsfactor zakken naar 100 (een factor van 10 voor een complete chronische basisset met een extra factor 10 voor het gebruik van QSAR's). Dit is een onwenselijke situatie. Daarom is in deze handleiding het gebruik van QSAR's voor indicatieve normen in principe beperkt tot acute ecotoxiciteitsgegevens. De laagste QSAR-waarde van zoet- en zoutwatersoorten wordt gebruikt en er wordt standaard een extra veiligheidsfactor van 10 toegepast (zie ook stappenschema's in Deel 5). Daarbij geldt dat QSAR's alleen kunnen worden ingezet als er helemaal geen gegevens zijn en dus niet om een incomplete dataset aan te vullen. In specifieke gevallen kan onderbouwd worden afgeweken van deze standaard werkwijze, bijvoorbeeld als er betrouwbare experimentele gegevens van structuuranalogen zijn die QSAR-schattingen kunnen onderbouwen. De gemaakte keuzes moeten worden beargumenteerd en gerapporteerd en voorgelegd aan de *Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht*.

Een belangrijk aandachtspunt is het geldigheidsbereik van QSAR's en dit moet worden gecontroleerd. Allereerst is het belangrijk dat de te beoordelen stof ingedeeld kan worden naar werkingsmechanisme. In eerste instantie kan gewerkt worden met de stofindeling van Verhaar et al. (1992). Voor specifiek werkende verbindingen, met name gewasbeschermingsmiddelen, kan een verdere onderverdeling naar stofcategorie mogelijk zijn. Dit is echter minder relevant, omdat voor deze groep stoffen meestal voldoende experimentele gegevens aanwezig zijn. Verder moet de QSAR op minimaal vijf stoffen gebaseerd zijn met $r^2 \geq 0,7$ (let op: bij ECOSAR is dit niet 'n', het aantal stoffen is terug te vinden in het QSAR Equation Document dat is te vinden in de help-file van ECOSAR). De toepassing en interpretatie van QSAR's en read across vraagt specifieke kennis en daarom moet hiervoor een expert worden geraadpleegd.

3.7 Rapportage van gegevens

Voor ecotoxicologische eindpunten moeten tenminste de volgende gegevens worden gerapporteerd (zie Bijlage 5 voor het rapportageformulier):

- testorganisme, inclusief vermelding van de taxonomische groep;
- blootstellingsduur;
- compartiment, bij water vermelding van zoutwater
- referentie, inclusief de gebruikte databaseversie en datum van raadplegen;

- soort eindpunt en type effect (bijvoorbeeld groei of sterfte);
- toxiciteitswaarde (voor water $\mu\text{g/L}$ of mg/L , voor bodem $\mu\text{g/kg}$ droge stof of mg/kg d.s.).

Als ecotoxiciteitsgegevens voor water de maximale waarde van twee maal de oplosbaarheid overschrijden, wordt dit bij de opmerkingen vermeld en wordt de waarde doorgestreept.

Literatuur

- Brand E, Bogte J, Baars BJ, Janssen PJCM, Tiesjema G, van Herwijnen R, van Vlaardingen PLA, Verbruggen EMJ. 2012. Proposal for Intervention Values soil and groundwater for the 2nd, 3rd and 4th series of compounds. Bilthoven, Nederland: RIVM. Report nr. 607711006.
- Brand E, Smit E, Verbruggen E, Dirven-van Breemen L, Mesman M. 2013. Onderbouwing ecologische risicogrenswaarden voor bodem. Bilthoven, Nederland: RIVM. Report nr. 607711012/2013.
- Bringmann G. 1975. Bestimmung der biologischen Schadwirkung wassergefährdender Stoffe aus der Hemmung der Zellvermehrung der Blaualge *Microcystis*. Gesundheits-Ingenieur 96, (H.9): 238-241.
- Bringmann G, Kühn R. 1959. Vergleichende wasser-toxikologische Untersuchungen an Bakterien, Algen und Kleinkrebsen. Gesundheits-Ingenieur 80 (4): 115-120.
- Bringmann G, Kühn R. 1976. Vergleichende Befunde der Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Bakterien (*Pseudomonas putida*) und Blaualgen (*Microcystis aeruginosa*). GWF-Wasser/Abwasser 117 (9): 410-.
- Bringmann G, Kühn R. 1977. Grenzwerte der Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Bakterien (*Pseudomonas putida*) und Gruenalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im Zellvermehrungshemmtest. Zeitschrift für Wasser-Abwasser-Forschung 10 (3-4): 87-98.
- Bringmann G, Kühn R. 1978a. Testing of substances for their toxicity threshold: model organisms *Microcystis (diplocystis) aeruginosa* and *Scenedesmus quadricauda*. Mitteilungen der Internationalen Vereinigung der Limnologie 21: 275-284.
- Bringmann G, Kühn R. 1978b. Grenzwerte der Schadwirkung wassergefährdender Stoffe gegen Blaualgen (*Microcystis aeruginosa*) und Gruenalgen (*Scenedesmus quadricauda*) im Zellvermehrungshemmtest. Vom Wasser 50: 45-60.
- Bringmann G, Kühn R. 1980. Comparison of the toxicity thresholds of water pollutants to bacteria, algae, and protozoa in the cell multiplication inhibition test. Water Research 14: 231-241.
- Brock TCM, Arts GHP, Ten Hulscher TEM, De Jong FMW, Luttik R, Roex EWM, Smit CE, Van Vliet PJM. 2011. Aquatic effect assessment for plant protection products; Dutch proposal that addresses the requirements of the Plant Protection Product Regulation and Water Framework Directive. Wageningen, the Netherlands: Alterra. Report nr. 2235.
- EC. 2018a. Technical guidance for deriving environmental quality standards. Guidance Document No. 27. Updated version 2018. Document endorsed by EU Water Directors at their meeting in Sofia on 11-12 June 2018. Brussel: Europese Commissie.
- EC. 2018b. Common Implementation Strategy for the Water Framework Directive (2000/60/EC). Guidance Document No. 27. Technical Guidance For Deriving Environmental Quality Standards. Updated version 2018. Brussels, Belgium: European Commission.

- Furusjö E, Andersson M, Rahmberg M, Svenson A. 2003. Estimating environmentally important properties of chemicals from the chemical structure. IVL Svenska Miljöinstitutet AB, IVL Swedish Environmental Research Institute Ltd. Report nr. B1517.
- Postma J, Keijzers R, van Herwijnen R. 2011. Evaluatie van de interim-methodiek voor het afleiden van indicatieve milieurisicogrenzen. Bilthoven: RIVM. Report nr. 601357006.
- PPDB. 2014. The Pesticides Properties Database.
<http://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/index.htm>. 2014.
- RIVM. 2015. Guidance for the derivation of environmental risk limits. Version 1.0. Bilthoven, the Netherlands: National Institute for Public Health and the Environment. Available via
https://www.rivm.nl/rvs/Normen/Milieu/Milieukwaliteitsnormen/Handleiding_normafleiding.
- Schultz TW, Cronin MTD. 1997. Quantitative structure-activity relationships for weak acid respiratory uncouplers to *Vibrio* fisheri. *Environ Toxicol Chem* 16 (2): 357-360.
- Van Vlaardingen PLA, Verbruggen EMJ. 2007. Guidance for the derivation of environmental risk limits within the framework of "International and national environmental quality standards for substances in the Netherlands" (INS). Bilthoven: RIVM. Report nr. 601782001.
- Verhaar HJM, Van Leeuwen CJ, Hermens JLM. 1992. Classifying environmental pollutants. 1, Structure-activity relationships for prediction of aquatic toxicity. *Chemosphere* 25 (4): 471-491.