



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

Risico's van **pijnstillers** in het oppervlaktewater

Keuzes voor gebruik op basis van milieueffecten

Risico's van pijnstillers in het oppervlaktewater

Keuzes voor gebruik op basis van milieueffecten

RIVM-briefrapport 2023-0117

Colofon

© RIVM 2023

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.

Het RIVM hecht veel waarde aan toegankelijkheid van zijn producten. Op dit moment is het echter nog niet mogelijk om dit document volledig toegankelijk aan te bieden. Als een onderdeel niet toegankelijk is, wordt dit vermeld. Zie ook www.rivm.nl/toegankelijkheid.

DOI 10.21945/RIVM-2023-0117

M. Faber (auteur), RIVM
M.H.M.M. Montforts (auteur), RIVM
E.W.M. Roex (auteur), RIVM

Contact:
Melvin Faber
Centrum Veiligheid van Stoffen en Producten
melvin.faber@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het Ministerie van IenW, in het kader van het Programma Water en Bodem.

Dit is een uitgave van:
**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
Nederland
www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

Risico's van pijnstillers in het oppervlaktewater

Keuzes voor gebruik op basis van milieueffecten

Resten van medicijnen kunnen via de urine en ontlasting in het oppervlaktewater terecht komen. Daar kunnen ze schadelijk zijn voor de organismen die erin leven. Het is daarom belangrijk dat er minder medicijnresten in het oppervlaktewater terecht komen. Bijvoorbeeld door te kiezen voor medicijnen die het oppervlaktewater het minst belasten. Zowel de zorgsector als de watersector heeft behoefte aan informatie hierover. De zorgsector en patiënten kunnen daarmee bewuste keuzes maken.

Het RIVM heeft onderzocht in hoeverre vijf pijnstillers die zonder recept te koop zijn het oppervlaktewater belasten. Hierbij is gekeken wat het voor het oppervlaktewater betekent als een pijnstiller door een andere wordt vervangen.

Voor de hoeveelheden diclofenac in oppervlaktewater kunnen schadelijk zijn voor dieren in water. Dit komt vooral door het gebruik van dit middel als gel op de huid. Het grootste deel van de gel spoelt namelijk weg via douchen of het wassen van kleding, waarna het in het oppervlaktewater terecht komt. Wanneer het niet nodig is om NSAID pijnstillers (diclofenac, ibuprofen of naproxen) te gebruiken én kan worden gekozen voor paracetamol of aspirine, heeft dat vanuit het oogpunt van milieurisico's de voorkeur.

Uitgezocht moet nog worden hoe deze keuze kan worden meegenomen in bijvoorbeeld de richtlijn voor de behandeling van pijn. Deze informeert zorgprofessionals over de keuze van pijnstillers. Daarnaast moet worden uitgezocht hoe de voorlichting over milieurisico's eruit kan zien voor medicijnen in de vrije verkoop.

Voor dit onderzoek heeft het RIVM berekend hoeveel van de werkzame stoffen van vijf pijnstillers via het riool in het oppervlaktewater terecht komen. Er is niet gekeken naar andere graadmeters voor milieubelasting zoals de hoeveelheid broeikasgassen die vrijkomt bij de productie van de middelen.

Kernwoorden: medicijnresten, pijnstillers, afweging, keuzes, milieurisico's, oppervlaktewater, zorg

Synopsis

Risks of painkillers in surface water

Choices in use based on environmental effects

Through urine and faeces, residues of medicines can end up in surface water, where they may be harmful to the organisms that live there. It is therefore important that fewer medicine residues end up in surface water. One option is to choose medicines that have the lowest impact on surface water. Both the healthcare sector and the water sector need information about this. The healthcare sector and patients can use the information to make informed choices.

RIVM has investigated the impact on surface water of five painkillers, all available without a prescription. In addition, RIVM looked at the consequences for surface water if one painkiller were to be replaced by another.

Particularly the amounts of diclofenac in surface water may be harmful to aquatic water. This is mainly due to the use of this product as a skin gel. Most of the gel is washed away by showering or washing of clothes, after which it ends up in surface water. If it is not necessary to use NSAID painkillers (diclofenac, ibuprofen or naproxen), paracetamol and aspirin are preferred from an environmental risk standpoint.

It remains to be determined how this information can be included in, for example, the guideline for the treatment of pain. This guideline informs healthcare professionals about the choice of painkillers. It is also necessary to investigate what communication on the environmental risks of over-the-counter medicines could look like.

For this study, RIVM calculated how much of the active ingredients of five painkillers end up in surface water through sewage. Other environmental impact indicators, such as the volume of greenhouse gases emitted during the production process, were not taken into account.

Keywords: medicine residues, painkillers, trade-off, choices, environmental risks, surface water, health care

Inhoudsopgave

Samenvatting — 9

Extended summary — 11

1 Inleiding — 13

- 1.1 Ketenaanpak Medicijnresten uit Water — 13
- 1.2 Vervanging van medicijnen door minder milieubelastende alternatieven — 14
- 1.3 Doel en scope — 15
- 1.4 Leeswijzer — 15

2 Methoden — 17

- 2.1 Toelating en gebruik — 17
- 2.2 Metabolisme en uitscheiding — 18
- 2.3 Afvalwaterzuivering — 19
- 2.4 Concentraties in oppervlaktewater — 19
- 2.5 Effecten van pijnstillers op het watermilieu — 21
- 2.6 Risico's en afweging van pijnstillers voor het watermilieu — 23

3 Toelating en gebruik — 25

- 3.1 Paracetamol (acetaminophen) — 25
- 3.2 Acetylsalicylzuur (aspirine) — 26
- 3.3 Naproxen — 28
- 3.4 Ibuprofen — 29
- 3.5 Diclofenac — 31
- 3.6 Overzicht — 32

4 Metabolisme en uitscheiding — 35

- 4.1 Paracetamol (acetaminophen) — 35
- 4.2 Acetylsalicylzuur (aspirine) — 35
- 4.3 Naproxen — 35
- 4.4 Ibuprofen — 36
- 4.5 Diclofenac — 37
- 4.6 Overzicht — 37

5 Afvalwaterzuivering — 39

- 5.1 Influent- en effluentconcentraties — 39
- 5.2 Zuiveringsrendementen — 40

6 Concentraties in oppervlaktewater — 43

- 6.1 Gemeten concentraties (MEC) — 43
- 6.2 Berekende concentraties (PEC) — 43
- 6.3 Gemeten en berekende concentraties — 44
 - 6.3.1 Paracetamol (acetaminophen) — 45
 - 6.3.2 Acetylsalicylzuur (aspirine) — 45
 - 6.3.3 Naproxen — 46
 - 6.3.4 Ibuprofen — 46
 - 6.3.5 Diclofenac — 47
 - 6.3.6 Overzicht verschilfactoren — 47
 - 6.3.7 Aandachtspunten — 47

7	Europese conceptnormen en risicogrenzen van pijnstillers voor het watermilieu — 51
7.1	Paracetamol (acetaminophen) — 51
7.2	Acetylsalicylzuur (aspirine) — 51
7.3	Naproxen — 51
7.4	Ibuprofen — 51
7.5	Diclofenac — 52
7.6	Overzicht — 52
8	Risico's voor het watermilieu — 53
8.1	Risico's op basis van gemeten concentraties — 53
8.2	Risico's op basis van geschatte concentraties — 54
9	Afweging pijnstillers op basis van milieurisico — 55
10	Discussie — 59
10.1	Reikwijdte en onzekerheden — 59
10.2	Andere afwegingen — 61
11	Conclusie en aanbevelingen — 63
12	Literatuurlijst — 65
	Bijlage 1 Systematische literatuurrecherche Embase - ecotoxiciteitsgegevens — 71
	Bijlage 2 PEC berekeningen — 73
	Bijlage 3 Afleiding risicogrens paracetamol — 75
	Bijlage 4 Afleiding risicogrens acetylsalicylzuur — 80
	Bijlage 5 Afleiding risicogrens naproxen — 84
	Bijlage 6 Risicoquotiënten op basis van gemeten concentraties — 88

Samenvatting

Na gebruik van medicijnen belanden resten hiervan in het milieu, waar ze een negatieve impact op het watersysteem kunnen hebben. Medicijnresten komen in het milieu als gevolg van afvoer van restanten werkzame stof via het riool: door uitscheiding na inname, of in het geval van crèmes, gels en zalven door afspoelen na gebruik of het wassen van kleding. De milieueffecten van een medicijn zijn afhankelijk van de hoeveelheid die wordt gebruikt, het gedrag van de stof in het milieu en de schadelijkheid ervan. Een afwegingskader dat beschrijft wanneer de keuze voor een bepaald medicijn beter is voor het milieu – zonder verlies van kwaliteit van zorg - biedt mogelijk handelingsperspectieven om de invloed van medicijnresten op het milieu te verminderen.

In dit rapport wordt toegewerkt naar zo'n afwegingskader. Hiervoor zijn de risico's voor het milieu van vijf vrij verkrijgbare pijnstillers beoordeeld: paracetamol, acetylsalicylzuur (aspirine), naproxen, ibuprofen en diclofenac. Van deze actieve stoffen is geschat hoeveel er in het watermilieu belandt. Het rapport baseert zich daarbij op het geregistreerde gebruik als geneesmiddel voor pijnbestrijding in Nederland, afbraak in het menselijk lichaam na toediening, uitscheiding na metabolisme, verwijdering in de waterzuivering en verdunning in oppervlaktewater na lozing. Daarnaast zijn er gegevens over het daadwerkelijke vóórkomen in het Nederlands milieu. In deze studie zijn Europese concept-normen voor diclofenac en ibuprofen gebruikt en zijn risicogrenzen afgeleid voor paracetamol, aspirine en naproxen. Met behulp van deze informatie worden de risico's van pijnstillers voor het milieu bepaald. Vervolgens wordt de informatie gebruikt om de gevolgen voor het milieu te bepalen wanneer het gebruik van de vijf pijnstillers onderling uitgewisseld wordt.

De meetgegevens tonen aan dat voor naproxen, ibuprofen en diclofenac er locaties in Nederland zijn met risico's voor het watermilieu. Vooral de pijnstiller diclofenac blijkt een risico te vormen voor dieren in water. De stof overschrijdt op ongeveer de helft van de monsterlocaties de norm. Overigens waren niet voor elke actieve stof voldoende meetgegevens in oppervlaktewater beschikbaar, en is de hoeveelheid gegevens voor de andere stoffen zeer variabel. Op basis van de berekende concentraties in het oppervlaktewater leidt alleen het gebruik van diclofenac tot risico's. Dit wordt voornamelijk verklaard door het gebruik als gel op de huid.

Indien vervanging door een andere pijnstiller en/of een andere wijze van toediening in de zorgpraktijk mogelijk is, rekening houdend met bijwerkingen, dan is er ruimte om de milieurisico's te verlagen. Gebaseerd op het gebruik per patiënt per dag en de daarbij behorende risico's voor het milieu, zijn ibuprofen en naproxen geen goede vervangers voor diclofenac. Wanneer het niet nodig is om NSAID pijnstillers (diclofenac, ibuprofen of naproxen) te gebruiken én kan worden gekozen voor paracetamol of aspirine, heeft dat vanuit het oogpunt van milieurisico's de voorkeur.

Deze aanpak om milieurisico's te vergelijken leent zich in principe ook voor andere groepen van geneesmiddelen, mits er voldoende informatie beschikbaar is. Deze inzichten kunnen gebruikt worden wanneer keuzes tussen middelen gemaakt moeten worden, bijvoorbeeld bij inkooprichtlijnen, het preferentiebeleid, en in de richtlijnen voor de voorschrijvers, waarin veiligheid en werkzaamheid uiteraard ook meegewogen worden. Daarnaast moeten dan andere duurzaamheidsaspecten, zoals energie- en materiaalgebruik bij de productie en distributie, meegenomen worden om een milieuvoetafdruk te bepalen. Professionals en consumenten kunnen op deze manier beter gefundeerd milieubewuste keuzes maken.

Extended summary

After use of medicines, residues end up in the environment, where they can have a negative impact on the water system. Medicine residues enter the environment as a result of the discharge of active substance residues via the sewer: by excretion after ingestion, or in the case of creams, gels and ointments by rinsing after use or after washing clothes. The environmental effects of medicines depend on their usage, the environmental fate of the active ingredients, and their harmfulness. An assessment framework that describes when a particular medicine is better for the environment – without loss of care quality – may offer perspectives for action to reduce the impact of medicine residues on the environment.

This report works towards such an assessment framework. The environmental risks of five over-the-counter painkillers were assessed for this purpose: paracetamol, acetylsalicylic acid (aspirin), naproxen, ibuprofen and diclofenac. Estimates were made on much of these active substances end up in surface water. The estimates are based on the registered use as pain reliever in the Netherlands, metabolism in the human body after administration, excretion after metabolism, removal in wastewater treatment plants, and dilution in surface water after discharge. In addition, data on surface water concentrations in the Netherlands was collected. Draft environmental quality standards for diclofenac and ibuprofen were collected, while risk limits for paracetamol, acetylsalicylic acid and naproxen were derived in this study. The information was used to determine the risks of painkillers for the environment. The information was then also used to determine the environmental consequences of interchanging the use of the five painkillers.

The measured concentrations in surface water show that there are locations in the Netherlands with risks for naproxen, ibuprofen and especially diclofenac. However, sufficient measurement data in surface water were not available for every active substance, and the amount of data for the other substances is highly variable. Based on the estimated concentrations in surface water, only the use of diclofenac leads to risks. This is mainly explained by the use as gel on the skin.

If replacement with another painkiller and/or another method of administration is possible as a healthcare practice, taking into account side effects, there is room to reduce the environmental risks. Based on the defined use per patient per day and the associated environmental risks, ibuprofen and naproxen are not good substitutes for diclofenac. If it is not necessary to use NSAID painkillers (diclofenac, ibuprofen or naproxen) and paracetamol or aspirin can be chosen, this is preferable from the point of view of environmental risks.

In principle, this approach to compare environmental risks is also suitable for other groups of medicines, provided that sufficient information is available. These insights can be used when choices between medicines need to be made, for example in purchasing

guidelines, preference policy and in the guidelines for prescribers, in which safety and efficacy are also taken into account. In addition, other sustainability aspects, such as energy and material use in production and distribution, should be taken into account to determine an environmental footprint. This way, professionals and consumers can make better informed environmentally conscious choices.

1 Inleiding

1.1 Ketenaanpak Medicijnresten uit Water

We gebruiken in Nederland steeds meer medicijnen. In de afgelopen 10 jaar is het aantal DDD (standaarddagdoseringen) per hoofd van de bevolking gegroeid van 515 naar 557 per jaar.¹ Het merendeel van de medicijnen wordt door mensen gebruikt, een klein deel eindigt als afval. Resten van medicijnen – medicijnresten – eindigen in het milieu. De belangrijkste route van medicijnresten naar het oppervlaktewater is via het menselijk lichaam. De medicijnresten komen met urine en ontlasting terecht in het rioolwater dat wordt afgevoerd naar een rioolwaterzuiveringsinstallatie (RWZI). Ook resten die door de gootsteen of het toilet worden weggespoeld eindigen op de RWZI. De RWZI is niet in staat om alle medicijnresten te verwijderen. Hierdoor eindigen ze in het oppervlaktewater, wat milieurisico's kan opleveren voor planten en dieren in het watersysteem. Op locaties waar oppervlaktewater gebruikt wordt om drinkwater te produceren, kan de aanwezigheid van medicijnresten problemen opleveren voor de drinkwatervoorziening.

Het is daarom gewenst de emissies van medicijnresten naar het watermilieu zoveel mogelijk te verminderen. Er lopen op dit moment een aantal belangrijke initiatieven op dit gebied. Zo is een aantal jaren geleden de ketenaanpak Medicijnresten uit Water opgestart. De Ketenaanpak Medicijnresten uit Water richt zich op de hele geneesmiddelenketen: van de ontwikkeling en productie, voorschrijven en gebruik, tot aan de zuivering. De Ketenaanpak wordt getrokken door het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat, met nauwe betrokkenheid van de Unie van Waterschappen, drinkwaterbedrijven, ministeries van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit (LNV) en Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS), het RIVM, de farmaceutische industrie en veel partijen uit de zorgsector, onder meer het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP), het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM) en het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Zie voor meer informatie over het hoe en waarom van deze aanpak de website Medicijnresten uit Water.²

¹ <https://www.sfk.nl/publicaties/PW/2023/medicijngebruik-per-hoofd-met-0-7-gestegen>

² <https://www.medicijnresten.org/>

farmacotherapeutische overleggen (FTO's) - lokale overleggen tussen artsen en apothekers - wordt momenteel een bijscholingsmodule⁴ over medicijnresten in het milieu gebruikt. Tijdens deze overleggen komt vaak de vraag of bij het voorschrijven van geneesmiddelen de impact van geneesmiddelen op het milieu verkleind kan worden, bijvoorbeeld door alternatieve werkzame stoffen met vergelijkbare therapeutische werking voor te schrijven.

Ook vanuit Europa is er meer aandacht voor de milieueffecten van geneesmiddelen. In oktober 2022 is de herziening van de richtlijn Prioritaire Stoffen, een dochterrichtlijn van de Kaderrichtlijn Water, gepresenteerd door de Europese Commissie. In de richtlijn worden twee pijnstillers benoemd: diclofenac en ibuprofen (beiden NSAIDs: Non-Steroidic Anti-Inflammatory Drugs). Op basis van berekeningen en metingen is geconcludeerd dat deze stoffen een groot risico vormen voor het watermilieu. Wanneer de conceptrichtlijn in een definitieve richtlijn wordt omgezet, zal voor deze stoffen gaan gelden dat emissie naar het milieu zoveel mogelijk verminderd moet worden. Vervanging van deze stoffen voor milieuvriendelijkere alternatieven zou een van de oplossingen kunnen zijn om emissies, en daarmee milieurisico's, te verminderen.

1.3 Doel en scope

In dit rapport wordt toegewerkt naar een afweging tussen het gebruik van geneesmiddelen en de effecten op het watermilieu. Hiervoor wordt ingegaan op vijf vrij verkrijgbare pijnstillers: paracetamol (acetaminofen), acetylsalicylzuur (aspirine), naproxen, ibuprofen en diclofenac.

Om tot een afweging te kunnen komen, zijn de milieurisico's van de vijf werkzame stoffen bepaald. Hiervoor zijn geschatte concentraties en gemeten concentraties in oppervlaktewater vergeleken met risicogrenzen/normen. Vervolgens wordt gekeken naar de consequenties voor het milieu wanneer het gebruik van de vijf pijnstillers onderling uitgewisseld wordt. Voor de milieurisico's wordt alleen gekeken naar effecten op het watermilieu als gevolg van afvoer via het riool: door uitscheiding na inname, of in het geval van crèmes, gels en zalven door afspoelen na gebruik of het wassen van kleding.

Het uiteindelijke doel van dit rapport is te ondersteunen bij een advies aan artsen, apothekers en gebruikers over de milieurisico's van het gebruik van deze pijnstillers. Met de uitkomsten van het project kan worden bekeken of (publieks)voorlichting over milieurisico's toegevoegde waarde heeft, en wat daarvoor nodig is.

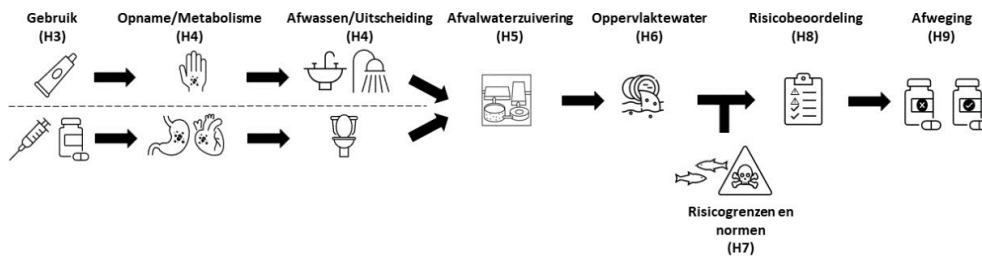
1.4 Leeswijzer

In het huidige hoofdstuk is de problematiek en het doel van dit rapport geïntroduceerd. In Hoofdstuk 2 worden de methoden beschreven.

In de hoofdstukken erna wordt de informatie om tot een risicobeoordeling te komen verder uitgewerkt (zie Figuur 2). Hiervoor

⁴ <https://www.medicijngebruik.nl/fto-voorbereiding/fto-module-presentatie/2414/geneesmiddelen-en-milieu>

wordt informatie gegeven over de toelating en verbruik van de verschillende pijnstillers (Hoofdstuk 3), metabolisme en uitscheiding (Hoofdstuk 4) en het verwijderingsrendement van pijnstillers door rioolwaterzuiveringen (Hoofdstuk 5) om uiteindelijk toe te werken naar een berekende concentratie van pijnstillers in het watermilieu (Hoofdstuk 6). In Hoofdstuk 5 en Hoofdstuk 6 worden tevens gemeten concentraties pijnstillers in RWZI-influent, RWZI-effluent en oppervlaktewater gegeven. In Hoofdstuk 7 worden de risicogrenzen voor het milieu besproken. In Hoofdstuk 8 worden de milieurisico's gepresenteerd, waarna in Hoofdstuk 9 ingegaan wordt op de afweging tussen het gebruik en de uitwisseling van pijnstillers, en de gevolgen voor het milieu. In Hoofdstuk 10 volgt de discussie en in hoofdstuk 11 tenslotte de conclusies en aanbevelingen.



Figuur 2 Stappenschema om tot een risicobeoordeling en afweging te komen. De figuur fungeert tevens als leeswijzer.

2 Methoden

Om de risico's voor het watermilieu van de vijf vrij verkrijgbare pijnstillers (paracetamol, acetylsalicylzuur, naproxen, ibuprofen en diclofenac) in beeld te brengen, is informatie nodig over het voorkomen in het milieu en effecten op het watermilieu. Om het voorkomen in het milieu te achterhalen worden er meetgegevens van de stoffen verzameld. Ook wordt aan de hand van het schema in Figuur 2 toegewerkt worden naar geschatte concentraties, door gebruik te maken van data over gebruik, metabolisme en verwijdering in de waterzuivering voor lozing op het oppervlaktewater. Ook voor het schatten van milieueffecten is data verzameld.

Dit hoofdstuk beschrijft welke informatie verzameld is en welke bronnen hiervoor geraadpleegd zijn.

2.1 Toelating en gebruik

Het verbruik per werkzame stof van de pijnstillers wordt berekend met informatie over de verkochte hoeveelheid van een product en de concentratie van de werkzame stof in het product. Hiervoor zijn de verkoopgegevens van de stoffen over 2020, 2021 en 2022 verzameld, van enkel het gebruik aan pijnstillers welke zijn toegelaten als geneesmiddel, en zowel van door artsen voorgeschreven middelen als van middelen die zonder recept (in de vrije verkoop) zijn gekocht. Dit betekent dat het gebruik van bijvoorbeeld pijnstillers die als medisch hulpmiddel of onder de Warenwet op de markt zijn (geen toelating als geneesmiddel), en van pijnstillers die met een ander doel voorgeschreven worden (geen gebruik als pijnstiller), niet zijn meegenomen in de analyse. De aanname is dat wat als geneesmiddel aangeschaft wordt, ook binnen afzienbare tijd toegepast wordt. Dit zal echter per toepassing verschillen. Voor middelen die gebruikt worden voor chronische aandoeningen zal het verschil tussen verkoop en gebruik minder groot zijn dan voor middelen die gebruikt worden voor acute aandoeningen. Daarnaast kan het werkelijke verbruik variëren per regio en in de tijd (door seizoensinvloeden). Deze mogelijke verschillen blijven in dit rapport buiten beeld.

Vanuit IQVIA⁵ zijn de Over-The-Counter (OTC) verkoopgegevens verkregen. Dit zijn alle verkopen die niet receptplichtig zijn, bijvoorbeeld via supermarkten, drogisterijen en tankstations. Vanuit Farminform zijn de op recept (Rx) verkoopgegevens verkregen. Dit zijn de middelen die verstrekt zijn bij de openbare apotheek en de apotheek in ziekenhuizen. Voor de openbare apotheek geldt dat mogelijk een deel van de verkoop OTC is geweest, dit aandeel is op basis van de data niet te onderscheiden. Wel wordt het aandeel OTC-verstrekingen door de apotheek beperkt geacht (i.v.m. hogere prijzen ten opzichte van andere locaties waar OTC-geneesmiddelen verkrijgbaar zijn). Aanvullend is de GIP-databank, met daarin informatie over het gebruik van geneesmiddelen in Nederland, ook geraadpleegd. Omdat de verkregen data vanuit IQVIA en Farminform volledig worden geacht, zijn de data

⁵ <https://www.iqvia.com/>

van de GIP-databank niet gebruikt voor de verbruiksgegevens in dit rapport.

Voor de uiteindelijke vergelijking van geneesmiddelen is het handig om het gebruik tussen stoffen te kunnen vergelijken op basis van aantal DDD's (Defined Daily Dose). De DDD wordt gerapporteerd door de World Health Organization (WHO) en deze kan per ATC-classificatie verschillen. Het ATC-classificatie systeem is een systeem van de WHO waarmee geneesmiddelen op basis van hun werkzame stof of combinaties van werkzame stoffen ingedeeld worden. Omdat het gebruik van een actieve stof onder meerdere ACT classificaties kan vallen, en omdat de DDD per ATC-classificatie anders kan zijn (en in veel gevallen niet bekend is), is het moeilijk om de kilogrammen gebruik terug te rekenen naar DDD's. Om toch tot een totaal aantal DDD's te komen, wordt voor elke actieve stof de DDD gebruikt van één van de ATC-classificaties, bij voorkeur degene waarvan het gebruik als pijnstiller het hoogst is.

2.2 Metabolisme en uitscheiding

De omzetting van een werkzame stof in het menselijk lichaam verschilt per stof en persoon. Daarnaast verschilt de wijze waarop de diverse producten gebruikt worden, denk aan toepassing op de huid (bijvoorbeeld als gel) of orale inname (bijvoorbeeld als vloeistof of als tablet, poeder, of capsule). De wijze van toepassing samen met de omzetting bepaalt welk deel van de werkzame stof onveranderd het riool in gaat, en in welke mate welke metabolieten gevormd worden.

Informatie over de metabolisme en uitscheiding van stoffen is verzameld vanuit SmPC (Samenvatting van de Productkenmerken) van pijnstillers die in Nederland op de markt zijn toegelaten. Hiervoor zijn per werkzame stof willekeurig een aantal geneesmiddelen geselecteerd, waarbij minstens één per toedieningswijze. Daarnaast is voor elk van de stoffen aanvullend een korte, niet-systematische zoektocht in de wetenschappelijke literatuur uitgevoerd. In een enkel geval is het farmacotherapeutisch kompas⁶ geraadpleegd.

Bij het raadplegen van verschillende bronnen kunnen ook verschillende percentages naar voren komen voor onveranderd uitgescheiden actieve stof. Bij de keuze van een percentage is de informatie uit de SmPC leidend. Indien er meerdere waardes worden gerapporteerd (bijvoorbeeld 10 tot 80% voor acetylsalicylzuur), is besloten een percentage te kiezen wat het meest overeenkomt met waardes gevonden in de wetenschappelijke literatuur. Indien er geen waarde wordt benoemd in de SmPC, is gekozen voor een waarde uit de wetenschappelijke literatuur.

De informatie over metabolisme is enkel gebruikt om het aandeel onveranderd uitgescheiden werkzame stof te schatten. Er is geen rekening gehouden met de vorming van metabolieten en de mogelijke risico's van deze stoffen voor het watermilieu. Ook wordt er bij de schatting van concentratie werkzame stof in oppervlaktewater geen rekening gehouden met eventuele terugvorming van de actieve stof uit metabolieten zoals conjugaten.

⁶ <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>

2.3 Afvalwaterzuivering

Om zowel influent- en effluentconcentraties en zuiveringsrendementen te kunnen bepalen zijn bij het Waterschapshuis monitoringsgegevens van de vijf pijnstillers opgevraagd voor de jaren 2020 tot en met 2022, zoals die in de database Z-info zijn verzameld⁷. Z-Info bevat meetgegevens van nagenoeg alle rioolwaterzuiveringsinstallaties (RWZI's) in Nederland, aangeleverd door de waterschappen. Medicijnresten worden niet standaard gemonitord door waterschappen, maar vaak wel op projectmatige basis. Voor zover deze data zijn opgenomen in Z-info, zijn deze opgevraagd. Aanvullend zijn ook monitoringsgegevens van waterschap Friesland verkregen voor de jaren 2021 en 2022, deze gegevens maakten geen deel uit van Z-info.

Z-info bevat gegevens van zowel influent- als effluentmetingen. Wanneer de database zowel een influent- als een effluentmeting van dezelfde dag of één dag verschil bevat, is een verwijderingsrendement berekend. Een vergelijkbare methodiek is de afgelopen jaren door de waterschappen als zodanig ingezet om een verwijderingsrendement te kunnen bepalen. Hierbij moet aangetekend worden dat uit een analyse van deze gegevens is gebleken dat deze methodiek in de praktijk tot een grote variatie in de uitkomst van de berekeningen leidt; mogelijk doordat de verwijderingsrendementen in de praktijk ook variabel zijn, maar mogelijk ook omdat het influentmonster niet representatief is voor het effluentmonster genomen op dezelfde dag, vanwege de verblijftijd van het afvalwater op de RWZI.

Voor concentraties die onder de bepalingsgrens zijn gerapporteerd, is de helft van de detectiegrens aangenomen. Wanneer zowel de influent- als effluentconcentratie onder de bepalingsgrens worden aangetroffen, dan is geen zuiveringsrendement berekend. Om een voldoende betrouwbaar zuiveringsrendement te kunnen afleiden, is aangesloten bij de vuistregel zoals die ook voor het afleiden van emissiefactoren binnen de Emissieregistratie wordt gebruikt, namelijk dat voor minstens drie verschillende jaren metingen beschikbaar zijn, met zeven metingen bij drie verschillende RWZI's per jaar.⁸ De resultaten zijn vergeleken met de resultaten zoals eerder verkregen ten behoeve van de Emissieregistratie (Deltares & TNO, 2020).

2.4 Concentraties in oppervlaktewater

Tijdens het transport in het afvalwater, en in de rioolwaterzuivering, kan de werkzame stof afgebroken worden tot metabolieten, of kunnen sommige metabolieten terug gevormd worden naar de werkzame stof. De stoffen verdelen zich hierbij tussen water, lucht, en slib of sediment, afhankelijk van hun fysisch-chemische eigenschappen. Dit alles bepaalt de concentratie die in het oppervlaktewater kan voorkomen. De uiteindelijke concentratie in oppervlaktewater kan worden geschat op basis van de gegevens beschreven in voorgaande paragrafen, of worden gemeten.

⁷<https://www.hetwaterschapshuis.nl/zuiveringsdata-om-van-te-leren-z-info>

⁸ Roex et al, (2020) De WATSON database brengt emissieroutes van microverontreinigingen in water beter in beeld. Water Matters, juni 2020. <https://www.h2owaternetwerk.nl/water-matters/water-matters-juni-2020>

Meetgegevens van de vijf pijnstillers in oppervlaktewater uit de jaren 2020 en 2021 zijn verzameld via het Informatiehuis Water voor de regionale wateren en via de service desk data van Rijkswaterstaat voor de Rijkswateren. Op het moment van schrijven van dit rapport waren er nog geen gegevens over 2022 beschikbaar.

Om deze zogenaamde Measured Environmental Concentrations (MEC) te kunnen toetsen aan de bijbehorende risicogrenzen en voorgestelde normen (zie Hoofdstuk 2.6) zijn de gegevens bewerkt volgens het meest recente "Protocol monitoring en toestandsbeoordeling oppervlaktewaterlichamen KRW" (Hoijtink et al., 2020). Hiervoor is per stof en per locatie de maximumwaarde verzameld en voor locaties met minimaal 4 metingen per jaar is de jaargemiddelde concentratie berekend voor het totaal van alle metingen. Hierbij zijn metingen beneden de bepalingsgrens meegenomen als 0,5 x bepalingsgrens. Van locaties waar de bepalingsgrens nooit is overschreden, zijn geen jaargemiddelde waarden berekend. Wanneer een berekende gemiddelde waarde onder de gemiddelde bepalingsgrens voor die locatie ligt, wordt deze waarde betiteld als "kleiner dan de bepalingsgrens".

Naast de MEC zijn er ook concentraties in oppervlaktewater berekend, de zogenaamde Predicted Environmental Concentrations (PEC). Hiertoe wordende gegevens over gebruik, metabolisme en uitscheiding, verwijdering in de RWZI en verdunning in oppervlaktewater gebruikt. Hiermee wordt per werkzame stof een generieke, jaargemiddelde concentratie berekend die verwacht wordt in Nederlandse oppervlaktewateren. Er is hierbij geen rekening gehouden met de eventuele terugvorming van metabolieten naar de moederstof. Hieronder zijn drie formules (Eq. 1 t/m Eq. 3) gegeven om tot de PEC te komen.

$$PEC = PEC_{Systemisch} + PEC_{Topicaal} \quad (\text{Eq. 1})$$

met

$$PEC_{Systemisch} = \frac{(G_S * F_U * F_Z) * 1.000.000}{V * 10} \quad (\text{Eq. 2})$$

en

$$PEC_{Topicaal} = \frac{((G_T * F_A * F_U) + (G_T * (1 - F_A))) * F_Z * 1.000.000}{V * 10} \quad (\text{Eq. 3})$$

Tabel 2-1 Informatie behorend bij de formules Eq. 1-3 om de PEC te berekenen.

Parameter	Eenheid	Definitie
PEC	µg L ⁻¹	Geschatte oppervlaktewaterconcentratie van een actieve stof
PEC _{Systemisch}	µg L ⁻¹	Geschatte oppervlaktewaterconcentratie door systemisch gebruik van een actieve stof
PEC _{Topicaal}	µg L ⁻¹	Geschatte oppervlaktewaterconcentratie door topicaal gebruik van een actieve stof
G _S	kg jaar ⁻¹	Jaarlijks systemisch gebruik van een actieve stof
G _T	kg jaar ⁻¹	Jaarlijks topicaal gebruik van een actieve stof
F _U	-	Fractie actieve stof onveranderd uitgescheiden door het menselijk lichaam (niet gemetaboliseerd)
F _A	-	Fractie actieve stof geabsorbeerd door het menselijk lichaam na topicale toediening

Parameter	Eenheid	Definitie
F_z	-	Fractie onveranderde actieve stof niet verwijderd door de waterzuivering
V	$m^3 \text{ jaar}^{-1}$	Jaarlijkse hoeveelheid afvalwater gezuiverd in Nederland
10	-	Verdunningsfactor
1.000.000	-	Correctiefactor voor eenheid

Om de PEC te berekenen wordt voor elk van de stoffen een verdunningsfactor van 10 gebruikt, dit om concentraties in RWZI effluent om te rekenen naar oppervlaktewater concentraties. De factor 10 is een default verdunningsfactor die standaard in de meeste Europese stoffenkaders, waaronder de toelating van geneesmiddelen, wordt gebruikt. Lokaal kan de verdunning anders zijn, bij de PEC berekeningen wordt hier echter geen rekening mee gehouden.

De PEC is vergeleken met de MEC. Indien hier verschillen tussen waren, dan is een afweging gemaakt welke van de twee het meest betrouwbaar zijn voor de afweging. Om inzichtelijk te maken waar in de keten van gebruik tot lozing in oppervlaktewater er discrepanties zijn tussen MEC en PEC, worden ook de berekende en gemeten concentraties pijnstillers in influent en effluent vergeleken.

2.5 Effecten van pijnstillers op het watermilieu

De werkzame stoffen kunnen effecten hebben op organismen in het watermilieu. Per stof verschilt de concentratie waarbij effecten kunnen optreden. Voor elk van de werkzame stoffen zijn daarom risicogrenzen verzameld of afgeleid. Er is alleen gekeken naar de actieve stoffen zelf; metabolieten en transformatieproducten zijn buiten beschouwing gelaten.

Ibuprofen en diclofenac zijn door de Europese Commissie voorgesteld als prioritare stof onder de Kaderrichtlijn Water (KRW). Prioritaire stoffen vormen een risico voor het watermilieu en voor deze stoffen op zijn in het geval van normoverschrijdingen beheersmaatregelen nodig, om emissies naar het watermilieu te voorkomen dan wel te verminderen. Om te kunnen vaststellen in welke mate stoffen een risico vormen voor het milieu zijn er voor de kandidaat prioritare stoffen milieukwaliteitsnormen (EQS – Environmental Quality Standards) voor water, sediment en biota voorgesteld (EC, 2022). In deze studie wordt gebruik gemaakt van deze voorgestelde normen. Voor de afweging van pijnstillers zijn de AA-EQS *inland surface waters* het meest relevant. Dit type norm wordt beschermend geacht voor rivieren en meren, en aanverwante kunstmatige of sterk veranderende waterlichamen. Het betreft een gemiddelde jaarlijkse concentratie waaraan organismen langdurig worden blootgesteld. Momenteel is er in het Europese kader nog discussie over de lijst met prioritare stoffen en de hoogte van de normen, maar deze discussie wordt in dit rapport verder niet meegenomen.

Voor naproxen, paracetamol en acetylsalicylzuur zijn er in Europa en Nederland geen wettelijke of beleidsmatige waterkwaliteitsnormen beschikbaar. In deze studie worden daarom voor deze stoffen

zogenaamde risicogrenzen gebruikt. Voor meer uitleg over risicogrenzen en normen is in 2019 een informatieblad gepubliceerd (Moermond et al., 2019), specifiek gericht op medicijnresten. De gebruikte risicogrenzen zijn afgeleid in lijn met de methodiek voor de milieurisicobeoordeling voor de toelating van een geneesmiddelen op de markt (EMA, 2006). Voor deze toelating worden chronische (langer durende) toxiciteitsstudies met een alg, watervlo en vis aanbevolen en een test met micro-organismen in actief slib (zuiveringsslib). Van elke studie wordt de laagste concentratie bepaald waarbij er geen effecten zijn waargenomen, dit is de NOEC (No Observed Effect Concentration). Als alternatief voor de NOEC kan de concentratie met 10% effect worden gebruikt (EC₁₀). De veilige concentratie voor het watermilieu (Predicted No Effect Concentration, PNEC_{water}) wordt afgeleid door de laagste NOEC of EC₁₀ te delen door een standaard veiligheidsfactor van 10. Naast de organismen waarvoor in de toelating studies worden uitgevoerd, is voor dit rapport ook gezocht naar toxiciteitsgegevens van andere typen waterorganismen, zoals amfibieën en waterplanten. De kritische studies, met de laagste ecotoxiciteitswaarden, zijn gecontroleerd op betrouwbaarheid volgens de CRED-methode beschreven door Moermond et al. (2016). Voor het afleiden van de PNEC_{water} zijn alleen gegevens verzameld die relevant zijn voor het inschatten van de effecten op populatieniveau, zoals sterfte, groei en voortplanting. Gegevens waarvan de relevantie voor populatieontwikkeling (nog) niet duidelijk is, zoals gedragsverandering of effecten op celniveau, zijn niet meegenomen bij het afleiden van de risicogrenzen voor deze drie stoffen.

De methodiek voor het afleiden van een EQS (zoals in Europees kader voor diclofenac en ibuprofen) en risicogrenzen (zoals de PNEC voor de andere drie stoffen) is iets verschillend. Zo wordt voor een EQS alle wetenschappelijke literatuur uitputtend geëvalueerd op kwaliteit en betrouwbaarheid. Voor de PNEC is een meer pragmatische aanpak gekozen en zijn alleen de kritische studies, d.w.z. de studies met de laagste resultaten die uiteindelijk de PNEC_{water} bepalen, gecontroleerd. Een ander verschil is dat we voor de afleiding van de PNEC_{water} alleen chronische studies hebben bekeken, omdat deze meestal bij lagere concentraties effecten laten zien dan acute, korter durende, studies. Daarnaast worden waterorganismen ook continu blootgesteld aan medicijnresten door de constante emissie daarvan naar het watermilieu (EMA, 2006). De veiligheidsfactor van 10 gebruikt voor afleiding van de risicogrenzen is gelijk aan deze gebruikt voor de Europese concept-normen. De waarden voor PNEC_{water} die in dit rapport zijn afgeleid voor naproxen, paracetamol en acetylsalicylzuur hebben daarmee een iets andere onderbouwing en status dan de Europese concept-normen voor ibuprofen en diclofenac. De PNEC_{water} zijn dus ook geen officiële normen of voorstellen daartoe. Wel worden de afgeleide risicogrenzen en de voorgestelde normen voldoende vergelijkbaar geacht om een afweging te kunnen maken.

Voor de drie werkzame stoffen (naproxen, paracetamol en acetylsalicylzuur) waarvoor een PNEC_{water} moest worden afgeleid, is in eerste instantie een systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd. Het doel hiervan was om zoveel mogelijk ecotoxiciteitsdata uit de wetenschappelijke literatuur te verzamelen. De database Embase is

hiervoor geraadpleegd. Voor meer informatie over onder meer de zoektermen, zie Bijlage 1.

Naast de systematische literatuurrecherche is voor elk van de drie actieve stoffen schriftelijk een partij benaderd die een geneesmiddel met de actieve stof op de markt brengt in Nederland. Vanuit drie partijen – AstraZeneca voor naproxen, Bayer voor acetylsalicylzuur en Haleon voor paracetamol – zijn vertrouwelijke studiegegevens aangeleverd. Deze ecotoxiciteitsdata zijn ook meegenomen in de analyse.

Verder zijn verschillende databases geraadpleegd om aanvullende ecotoxiciteitsstudies te achterhalen. Dit betrof de US EPA Ecotox database⁹, de ECHA database¹⁰ en een database met (milieu)gegevens van geneesmiddelen in Zweden¹¹.

2.6 Risico's en afweging van pijnstillers voor het watermilieu

De risico's voor het watermilieu worden ingeschat door de risicogrenzen/normen te vergelijken met meetgegevens (MEC) en geschatte concentraties (PEC). Hiervoor zijn risicoquotiënten (RQ) berekend. Een risicoquotiënt is de ratio tussen de risicogrens of voorgestelde norm van een werkzame stof en de concentratie in het oppervlaktewater (MEC of PEC). Een RQ >1 betekent dat er mogelijk nadelige effecten zijn voor het watermilieu, bij een RQ <1 worden er geen onacceptabele effecten voor het milieu verwacht.

Met de verzamelde gegevens kan ook bepaald worden welke invloed een verandering van gebruik (vervanging van de ene pijnstiller door de andere) heeft op de milieurisico's. Met deze informatie wordt verkend of een (andere) keuze in pijnstillers een verschil maakt voor de waterkwaliteit, en zo ja, welke handelingsopties er zijn voor de voorschrijver en de consument. Er wordt in dit rapport niet gekeken naar andere aspecten die van belang zijn bij de afweging, bijvoorbeeld of de wijze van toediening geschikt is, of dat het vanwege bijwerkingen verantwoord is voor een patiënt om een andere werkzame stof te gebruiken.

Voor de afweging tussen de pijnstillers worden twee variabelen gebruikt. Op basis van de gemiddelde gebruiksdosis per dag (DDD), kan de hoeveelheid werkzame stof berekend kan worden die per patiënt in het watermilieu terechtkomt na toediening, metabolisme, uitscheiding en afbraak in de waterzuivering. Deze netto emissie van een werkzame stof van één patiënt op één dag is de eerste variabele. De tweede variabele is een weegfactor of toetswaarde voor de mogelijke effecten. Deze weegfactor is gelijk aan de voorgestelde norm of afgeleide risicogrens van elke stof. Gezamenlijk geven de variabelen een risico-index: bij hoeveel doseringen is er sprake van een risico voor het milieu. Hiermee kan vergeleken worden hoe het risico wijzigt als een patiënt wisselt van pijnstiller. Dit kan in beeld gebracht worden door een risico-ratio te bepalen, aan de hand van de volgende formule (Eq. 4):

⁹ <https://cfpub.epa.gov/ecotox/search.cfm>. Geraadpleegd tussen Januari en Maart 2023.

¹⁰ <https://echa.europa.eu/nl/home>. Geraadpleegd tussen Januari en Maart 2023.

¹¹ <https://www.fass.se/LIF/startpage>. Geraadpleegd tussen Januari en Maart 2023.

$$R = \frac{\left(\frac{T_H}{E_H}\right)}{\left(\frac{T_V}{E_V}\right)} \quad (\text{Eq. 4})$$

Tabel 2-2 Informatie behorend bij de formule om de risico-ratio te berekenen.

Parameter	Eenheid	Definitie
R	-	Risico-ratio op basis van 1) de ratio tussen de toetswaarde en emissie (ook wel risico-index genoemd) van de werkzame stof van het huidig gebruik en 2) de ratio tussen de toetswaarde en emissie (risico-index) van de werkzame stof van het vervangend gebruik. De ratio R is eenheidsloos.
T_H	- ^a	Toetswaarde van de werkzame stof die momenteel gebruikt wordt.
E_H	mg ^b	Netto emissie van de werkzame stof die momenteel gebruikt wordt van één patiënt op één dag.
T_V	- ^a	Toetswaarde van de vervangende werkzame stof.
E_V	mg ^b	Netto emissie van de vervangende werkzame stof van één patiënt op één dag.

a: De weegfactoren T_H en T_V zijn eenheidsloos. Beide zijn gebaseerd op de numeriek waarde van de risicogrens of voorgestelde norm voor de pijnstillers, en in alle gevallen hebben deze dezelfde eenheid (in $\mu\text{g L}^{-1}$).

b: de eenheid van parameters E_H en E_V is in mg: de emissie van één patiënt op één dag.

Als de ratio $R > 1$ is, dan levert uitwisseling theoretisch geen voordeel voor het milieu op, bij een ratio $R < 1$ wel.

3 Toelating en gebruik

3.1 Paracetamol (acetaminophen)

Er waren op 10 mei 2023 in totaal 275 producten met paracetamol toegelaten op de Nederlandse markt.¹² Deze producten kunnen worden onderverdeeld in vijf verschillende geneesmiddelen op basis van het ATC-classificatiesysteem (zie Tabel 3-1). Dit is een systeem van de World Health Organization (WHO) waarmee geneesmiddelen op basis van hun werkzame stof of combinaties van werkzame stoffen ingedeeld worden. Paracetamol wordt zelfstandig gebruikt en in combinaties. In de meeste gevallen wordt paracetamol geassocieerd als pijnstiller (weergegeven met code N02). Er zijn echter ook producten met paracetamol op de markt die geassocieerd worden als vitamine (A11). Twee van de vijf classificaties als pijnstiller vallen onder de farmacologische subgroep opioïden (A) vanwege de combinatie met respectievelijk de opioïden tramadol (J13) en dihydrocodeïne (J01) en drie vallen onder de farmacologische subgroep overige pijnstillers en antipyretica (B) en daarbinnen onder de chemische groep aniliden (E01 en E51) en salicylzuur en derivaten (A51).

Tabel 3-1 Verschillende soorten geneesmiddelen met paracetamol op basis van het ATC-classificatiesysteem en toelatingen en verkrijgbaarheid op de Nederlandse markt.

ATC-code	Naam	Verkrijgbaarheid
N02BA51	Acetylsalicylic Acid, Comb. Excl. Psycholeptics ^a	Uitsluitend apotheek (of drogist)
N02BE01	Paracetamol	Afhankelijk van het product uitsluitend apotheek (of drogist), of uitsluitend op recept
N02BE51	Paracetamol, combinations. Excl. Psycholeptics ^a	Afhankelijk van het product uitsluitend apotheek (of drogist), of uitsluitend op recept
N02AJ13	Tramadol and paracetamol	Uitsluitend op recept
N02AJ01	Dihydrocodeïne and paracetamol	Uitsluitend op recept

a: zonder psycholeptics - stoffen die kalmerend werken

Tabel 3-2 toont het verbruik, zowel vrije verkoop als op recept, van paracetamol in kilogrammen per jaar voor 2020, 2021 en 2022. Paracetamol is verkrijgbaar in producten die oraal (tabletten, poeder voor drank, stroop, capsules), rectaal (zetpillen) en intraveneus (injecties) toegediend kunnen worden. Het betreft dus in alle gevallen toedieningen waarbij het geneesmiddel via de bloedsomloop naar de plaats van werking in het lichaam gebracht wordt (systemische toediening). Er zijn geen middelen met topicale toedieningswijzen toegelaten op de Nederlandse markt. Het grootste deel van de verkoop

¹² Op basis van <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/>. Laatste keer bezocht op 10 Mei 2023

van paracetamol, op basis van kilogrammen, is in de vrije verkoop (72-73%). Slechts een klein aandeel van het gebruik (3%) bestaat uit uitgiftes door ziekenhuizen. Het resterende deel wordt op recept uitgegeven door apotheken.

Tabel 3-2 Gebruik van paracetamol (acetaminophen) in 2020, 2021 en 2022 in Nederland. Data afkomstig van Farminform en IQVIA.

Jaar →	2020 (kg)	2021 (kg)	2022 (kg)	Aandeel van totaal (%)
Type uitgifte ↓	Systemische toediening			
Vrije verkoop	832.395	766.406	817.047	72-73
Op recept (apotheken) ^a	274.800	260.919	276.618	24-25
Ziekenhuizen	32.839	33.225	33.302	3
Totaal	1.140.034	1.060.550	1.126.967	100

a: Een deel van deze uitgften kan toegeschreven worden aan Over The Counter gebruik. Dit aandeel kan niet onderscheiden worden op basis van de aangeleverde data, maar wordt beperkt geacht.

Om het totaal aantal kilogram (vrije verkoop en op recept) om te rekenen naar aantal DDD, is voor paracetamol gerekend met een gebruik van 3 gram per dag, gelijk aan deze van ATC-classificatie N02BE01.¹³ Voor het combinatiepreparaat met tramadol is gerekend met een geschatte DDD van 1,3 gram per dag.¹⁴ In Tabel 3-3 is het geschatte aantal DDD's van paracetamol weergegeven. Het gebruik van paracetamol nam tussen 2020 en 2021 af met circa 9%, maar in 2022 was het gebruik weer ongeveer gelijk aan 2020.

Tabel 3-3 Aantal DDD (Defined Daily Dose) voor paracetamol voor 2020, 2021 en 2022.

Jaar	2020	2021	2022
Totaal ^a	384.286.418	357.686.755	379.623.404

a: op basis van de gebruiksgegevens in kilogrammen (Tabel 3-2) en DDD's van 1,3 en 3 gram per dag voor respectievelijk het combinatiepreparaat met tramadol en alle overige gebruiken.^{13 14}

3.2 Acetylsalicylzuur (aspirine)

Er zijn 41 producten met acetylsalicylzuur toegelaten op de Nederlandse markt.¹² Deze producten kunnen worden onderverdeeld in vijf verschillende geneesmiddelen op basis van het ATC-classificatiesysteem (zie Tabel 3-4). Drie van de vijf vallen onder de farmacologische subgroep opioïden (A) en daarbinnen onder de farmacologische subgroep overige pijnstillers en antipyretica (B). Binnen deze subgroep is er een aparte chemische groep salicylzuur en derivaten, waar acetylsalicylzuur (A01) en combinatiepreparaten zonder psycholeptische (sedatieve) werking (A51) onder vallen. De derde valt onder de groep

¹³ https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=N02BE01. Laatste keer bezocht op 18 Juli 2023.

¹⁴ https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=N02AJ13 geeft geen DDD van paracetamol in het combinatiepreparaat met tramadol. De schatting van het gemiddelde verbruik van 1,3 gram per dag (persoonlijke mededeling Dr. B.J. Venhuis RIVM) is strikt genomen geen DDD. Dit gebruik betreft evenwel een beperkt aandeel van het jaarlijks gebruik aan paracetamol (<1%).

aniliden (E), vanwege de combinatie met paracetamol (BE51). Daarnaast wordt aspirine ook ingezet als bloedverdunner (B01AC), zowel individueel (06) alsook middels een combinatiepreparaat (30). Dit betreft 20 producten (~50% van het totaal aantal producten, wat niet hetzelfde is als 50% van het gebruik).

Tabel 3-4 Verschillende soorten geneesmiddelen met acetylsalicylzuur op basis van het ATC-classificatiesysteem en toelatingen en verkrijgbaarheid op de Nederlandse markt.

ATC-code	Naam	Verkrijgbaarheid
B01AC06 ^a	Acetylsalicylic Acid	Uitsluitend op recept
B01AC30 ^a	Combinations	Uitsluitend op recept
N02BA01	Acetylsalicylic Acid	Afhankelijk van het product uitsluitend apotheek (of drogist), of uitsluitend op recept
N02BA51	Acetylsalicylic Acid, Comb. Excl. Psycholeptics ^b	Uitsluitend apotheek (of drogist)
N02BE51	Paracetamol, Combinations Excl. Psycholeptics ^b	Uitsluitend apotheek (of drogist)

a: gebruik als bloedverdunner.

b: zonder psycholeptics: stoffen die kalmerend werken.

Voor acetylsalicylzuur zijn producten verkrijgbaar die oraal ingenomen dienen te worden (bijvoorbeeld tabletten en granulaat). In Tabel 3-5 zijn de verkochte hoeveelheden gegeven. Voor zowel de receptplichtige producten, vrije verkoop en uitgiften in ziekenhuizen betreft het enkel

Tabel 3-5 Gebruik van acetylsalicylzuur in 2020, 2021 en 2022 in Nederland. Data afkomstig van Farminform en IQVIA.

Jaar →	2020 (kg)	2021 (kg)	2022 (kg)	Aandeel van totaal (%)
Type uitgifte ^a ↓	Systemische toediening			
Vrije verkoop	3.809	5.356	4.745	82-85
Op recept (apotheken) ^b	743	886	998	14-17
Ziekenhuizen	22	28	25	0,4-0,5
Totaal	4.574	6.270	5.767	100

a: Voor de recept-plichtige producten en uitgiften in ziekenhuizen betreft het enkel gebruik als pijnstillers, voor de vrije verkoop is het niet duidelijk of mensen het ook als bloedverdunner gebruiken. We gaan er in de verdere analyse vanuit dat dit niet gebeurt.

b: Een deel van deze uitgiften kan toegeschreven worden aan Over The Counter gebruik. Dit aandeel kan niet onderscheiden worden op basis van de aangeleverde gegevens, maar wordt beperkt geacht.

gebruik als pijnstillers, het gebruik als bloedverdunner is in deze tabel niet meegenomen. Het grootste deel van de verkoop vindt plaats zonder recept (OTC; circa 82-85%).

Op basis van de verkochte kilogrammen acetylsalicylzuur en de DDD voor orale toediening (3 gram per dag)¹⁵, is het aantal DDD voor 2020, 2021 en 2022 berekend (zie Tabel 3-6). Er is een duidelijke toename in gebruik zichtbaar tussen 2020 en 2021 (~37%), die voornamelijk toegeschreven kan worden aan de vrije verkoop. In 2022 is er een lichte afname in gebruik te zien.

Tabel 3-6 Aantal DDD (Defined Daily Dose) voor acetylsalicylzuur voor 2020, 2021 en 2022.

Jaar	2020	2021	2022
Totaal ^a	1.524.527	2.090.051	1.922.270

a: op basis van de gebruiksgegevens in kilogrammen (Tabel 3-5) en een DDD van 3 gram per dag.¹⁵

3.3 Naproxen

Er zijn 49 producten met naproxen toegelaten op de Nederlandse markt.¹² In totaal zijn er twee verschillende ATC-classificaties voor naproxen (Tabel 3-7). Beide classificaties vallen onder producten voor het spier-skeletstelsel (M), en daarbinnen onder de therapeutische groep ontstekingsremmers en antireumatica (M01). Binnen de chemische groep propionzuurderivaten vallen naproxen (AE02) en het combinatiepreparaat naproxen en esomeprazol (AE52). Het betreft op één toegelaten product na allemaal producten binnen de ATC-classificatie M01AE02.

Tabel 3-7 Verschillende soorten geneesmiddelen met naproxen op basis van het ATC-classificatiesysteem en toelatingen en verkrijgbaarheid op de Nederlandse markt.

ATC-code	Naam	Verkrijgbaarheid
M01AE02	Naproxen	Afhankelijk van het product uitsluitend apotheek (of drogist), of uitsluitend op recept
M01AE52	Naproxen and esomeprazol	Uitsluitend op recept

Naproxen kan zowel oraal (tabletten, capsules) ingenomen worden als rectaal (zetpillen). In Tabel 3-8 zijn de verkoopgegevens van naproxen weergegeven. Naproxen wordt voornamelijk (circa 80%) op recept uitgegeven.

¹⁵ https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=n02ba01. Laatste keer bezocht op 27 November 2023.

Tabel 3-8 Gebruik van naproxen in 2020, 2021 en 2022 in Nederland. Data afkomstig van Farminform en IQVIA.

Jaar →	2020 (kg)	2021 (kg)	2022 (kg)	Aandeel van totaal (%)
Type uitgifte ↓	Systemische toediening			
Vrije verkoop	5.403	5.929	6.765	21-24
Op recept (apotheken) ^a	19.599	19.891	20.325	73-77
Ziekenhuizen	525	564	603	2
Totaal	25.526	26.384	27.692	100

a: Een deel van deze uitgiften kan toegeschreven worden aan Over The Counter gebruik. Dit aandeel kan niet onderscheiden worden op basis van de aangeleverde data, maar wordt als beperkt geacht.

Op basis van de verkochte kilogrammen naproxen en de DDD voor orale toediening (0,5 gram per dag)¹⁶, is het aantal DDD's voor 2020, 2021 en 2022 berekend (zie Tabel 3-9). Het gebruik van naproxen neemt op basis van de data licht toe over de jaren.

Tabel 3-9 Aantal DDD (Defined Daily Dose) voor naproxen voor 2020, 2021 en 2022.

Jaar	2020	2021	2022
Totaal ^a	51.052.249	52.768.322	55.384.971

a: op basis van de gebruiksgegevens in kilogrammen (Tabel 3-8) en een DDD van 0,5 gram per dag.¹⁶

3.4 Ibuprofen

Er zijn 131 producten met ibuprofen toegelaten op de Nederlandse markt.¹² Deze producten kunnen worden onderverdeeld in vier verschillende geneesmiddelen op basis van het ATC-classificatiesysteem (zie Tabel 3-10). Een van de gebruiken is voor het hart- en vaatstelsel (C), waarbinnen het valt onder de groep geneesmiddelen voor ischemische hartziekten (O1EB). Dit betreft geen gebruik als pijnstiller. De overige drie classificaties betreft wel gebruik als pijnstiller. Twee worden gebruikt voor het spier-skeletstelsel (M), waarvan één valt onder de therapeutische en farmacologische (sub)groep topicale producten voor gewrichts- en spierpijn (O2AA). De andere valt onder de therapeutische groep onstekingsremmers en antireumatica (M01) en daarbinnen onder de niet-steroïde propionzuurderivaten (AE). De laatste wordt geclassificeerd als pijnstiller (N02). Hierbinnen valt het onder de farmacologische subgroep antipyretica (B) en daarbinnen onder de chemische groep aniliden (E51) vanwege de combinatie met paracetamol.

¹⁶ https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=M01AE02. Laatste keer bezocht op 27 November 2023.

Tabel 3-10 Verschillende soorten geneesmiddelen met ibuprofen op basis van het ATC-classificatiesysteem en toelatingen en verkrijgbaarheid op de Nederlandse markt.

ATC-code	Naam	Verkrijgbaarheid
C01EB16 ^a	Ibuprofen	Uitsluitend op recept
M01AE01	Ibuprofen	Afhankelijk van het product uitsluitend apotheek (of drogist), of uitsluitend op recept
M02AA13	Ibuprofen	Uitsluitend apotheek of drogist
N02BE51	Paracetamol, Combinations Excl. Psycholeptics	Afhankelijk van het product uitsluitend apotheek, of uitsluitend op recept

a: geen gebruik als pijnstiller

Ibuprofen is in meerdere toedieningsvormen verkrijgbaar. Zo zijn er producten die oraal (tabletten, capsules, suspensies, granulaat), rectaal (zetpillen) en intraveneus (infusies) ingenomen kunnen worden, en een product voor op de huid (pleister). Het verbruik als gel (diverse producten zijn op de markt als medisch hulpmiddel of onder de Warenwet) is niet in beeld. In Tabel 3-11 zijn de verkochte kilogrammen van ibuprofen in 2020 en 2021 weergegeven. Meer dan 99% van het gebruik van ibuprofen is oraal (systemisch). Daarvan is zo'n 72-77% aangeschaft in de vrije verkoop, en het overige deel uitgegeven door apotheken. Slechts een klein deel (<1%) is uitgegeven door ziekenhuizen.

Tabel 3-11 Gebruik van ibuprofen in 2020, 2021 en 2022 in Nederland. Data afkomstig van Farminform en IQVIA.

Jaar →	2020 (kg)		2021 (kg)		2022 (kg)		Aandeel van totaal (%)	
	S	T	S	T	S	T	S	T
	Toediening Systemisch (S) of Topicaal (T)							
Type uitgifte ↓	S	T	S	T	S	T	S	T
Vrije verkoop	74.133	566	70.027	480	79.764	597	70-77	0,5-0,6
Op recept (apotheken) ^a	21.482	0,5	26.592	0,2	33.323	0,2	22-29	<0,01
Ziekenhuizen	293	0	353	0,01	368	0	0,3-0,4	~0
Totaal	95.908	566	96.972	480	113.456	598		

a: Een deel van deze uitgiften kan toegeschreven worden aan Over The Counter gebruik. Het aandeel kan niet onderscheiden worden op basis van de aangeleverde data, maar wordt als beperkt geacht.

De DDD voor oraal en rectaal gebruik is 1,2 gram per dag¹⁷, voor topicaal gebruik is geen DDD beschikbaar bij de WHO. Omdat er slechts één product voor op de huid op de Nederlandse markt toegelaten is, wordt de DDD afgeleid aan de hand van de dosis van dit product. Dit betreft een pleister met een dosis van 200 mg aan ibuprofen.¹⁸ Bij de aanname dat een persoon één pleister per dag gebruikt, is de DDD 0,2 gram per dag. Op basis van de verkochte kilogrammen ibuprofen en voorgaande DDD's is het aantal DDD voor 2020, 2021 en 2022 berekend (zie Tabel 3-12). Het totaal gebruik van ibuprofen was in 2020 en 2021

¹⁷ https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=M01AE01. Laatste keer bezocht op 27 November 2023.

¹⁸ Op basis van https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h123099_smpc.pdf. Laatste keer bezocht op 6 December 2023.

redelijk stabiel, maar in 2022 was een duidelijke toename in gebruik zichtbaar.

Tabel 3-12: Aantal DDD (Defined Daily Dose) voor ibuprofen voor 2020, 2021 en 2022.

Jaar	2020		2021		2022	
	Toediening Systemisch (S) of Topicaal (T)					
	S	T	S	T	S	T
Totaal ^a	79.923.015	2.830.219	80.809.673	2.401.322	94.546.254	2.988.333

a: op basis van de gebruiksgegevens in kilogrammen (Tabel 3-11) en een DDD van 1,2 gram per dag.¹⁷

3.5 Diclofenac

Er zijn 65 producten met diclofenac toegelaten op de Nederlandse markt.¹² Deze producten kunnen worden onderverdeeld in vier verschillende geneesmiddelen op basis van het ATC-classificatiesysteem (zie Tabel 3-13). Drie van de vier diclofenac klassen worden gebruikt voor het spier-skeletstelsel (M). Daarbinnen vallen er twee onder de therapeutische groep ontstekingsremmers en antireumatica (M01) en daarbinnen onder de farmacologische subgroep azijnzuur derivaten en soortgelijken (AB). De andere valt onder de therapeutische en farmacologische (sub)groep topicale producten voor gewrichts- en spierpijn (O2AA). De laatste wordt gebruikt voor zintuigen (S) en specifiek voor ogen (O1). Binnen deze therapeutische groep valt het onder de niet-steroïde ontstekingsremmers (BC). Alle vier de classificaties betreffen gebruik als pijnstiller.¹⁹

Tabel 3-13 Verschillende soorten geneesmiddelen met diclofenac op basis van het ATC-classificatiesysteem en toelatingen en verkrijgbaarheid op de Nederlandse markt.

ATC-code	Naam	Verkrijgbaarheid
M01AB05	Diclofenac	Afhankelijk van het product uitsluitend apothek (of drogist), of uitsluitend op recept
M01AB55	Diclofenac, Combinations	Uitsluitend op recept
M02AA15	Diclofenac	Uitsluitend apothek (of drogist)
S01BC03	Diclofenac	Uitsluitend op recept

Diclofenac is verkrijgbaar in producten met verschillende toedieningswijzen. Zo zijn er toegelaten producten die oraal (tabletten), rectaal (zetcipillen) en intraveneus (injecties) toegediend kunnen worden, maar er zijn ook producten voor op de huid (gels) en voor de ogen (oogdruppels). Net als voor voorgaande stoffen zijn de verkoopgegevens weergegeven in een tabel (Tabel 3-14). Het is niet mogelijk om op basis van de data de verschillende toedieningswijzen te achterhalen, er kan enkel onderscheid gemaakt worden tussen producten met systemische toediening (tabletten, zetcipillen en injecties) en topicale toediening (gels en oogdruppels). Wel is bekend dat het aandeel oogdruppels binnen de receptplichtige verkopen zeer beperkt is (0,1 kg jaar⁻¹). Van de

¹⁹ Oogdruppels worden ook gebruikt ter inhibitie van miosis en als ontstekingsremmer.
https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h34473_smpc.pdf

producten met diclofenac die systemisch ingenomen worden, wordt het grootste aandeel op recept verstrekt (circa 90%). Voor topicale producten betreft het voornamelijk producten in de vrije verkoop (circa 85%).

Tabel 3-14 Gebruik van diclofenac in 2020, 2021 en 2022 in Nederland. Data afkomstig van Farminform en IQVIA.

Jaar →	2020 (kg)		2021 (kg)		2022 (kg)		Aandeel van totaal (%)	
	Toediening Systemisch (S) of Topicaal (T)							
Type uitgifte ↓	S	T	S	T	S	T	S	T
Vrije verkoop	210	1.235	220	1.320	252	1.299	4-5	24-26
Op recept (apotheken) ^a	3.337	194	3.226	216	3.158	238	62-66	4-5
Ziekenhuizen	99	16	95	20	99	24	2	0,3-0,5
Totaal	3.646	1.446	3.541	1.556	3.509	1.562	100	

a: Een deel van deze uitgiften kan toegeschreven worden aan Over The Counter gebruik. Het aandeel kan niet onderscheiden worden op basis van de aangeleverde data, maar wordt als beperkt geacht.

Op basis van de verkochte kilogrammen diclofenac en de DDD voor oraal gebruik (0,1 gram per dag)²⁰, is het aantal DDD voor 2020, 2021 en 2022 berekend (zie Tabel 3-15). Enkel voor de systemische producten (ATC-codes M01AB05 en M01AB55) zijn de DDD gegeven door de WHO, voor de topicale producten missen deze. Wel is er vanuit een Duits instituut (Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) een DDD voor topicale producten (M02AA15) gevonden, deze is gelijk aan de DDD voor systemische producten (0,1 gram per dag) (Fricke et al., 2019). Omdat het aandeel oogdruppels als zeer beperkt verwacht wordt, is deze DDD daarom voor alle toedieningswijzen gebruikt om het totaal aantal DDD te berekenen.

Tabel 3-15 Aantal DDD (Defined Daily Dose) voor diclofenac voor 2020, 2021 en 2022.

Jaar	2020		2021		2022	
	Toediening Systemisch (S) of Topicaal (T)					
DDD	S	36.458.302	S	35.406.073	S	35.091.924
DDD	T	14.460.784	T	15.557.893	T	15.617.168

a: op basis van de gebruiksgegevens in kilogrammen (Tabel 3-14) en een DDD van 0,1 gram.²⁰

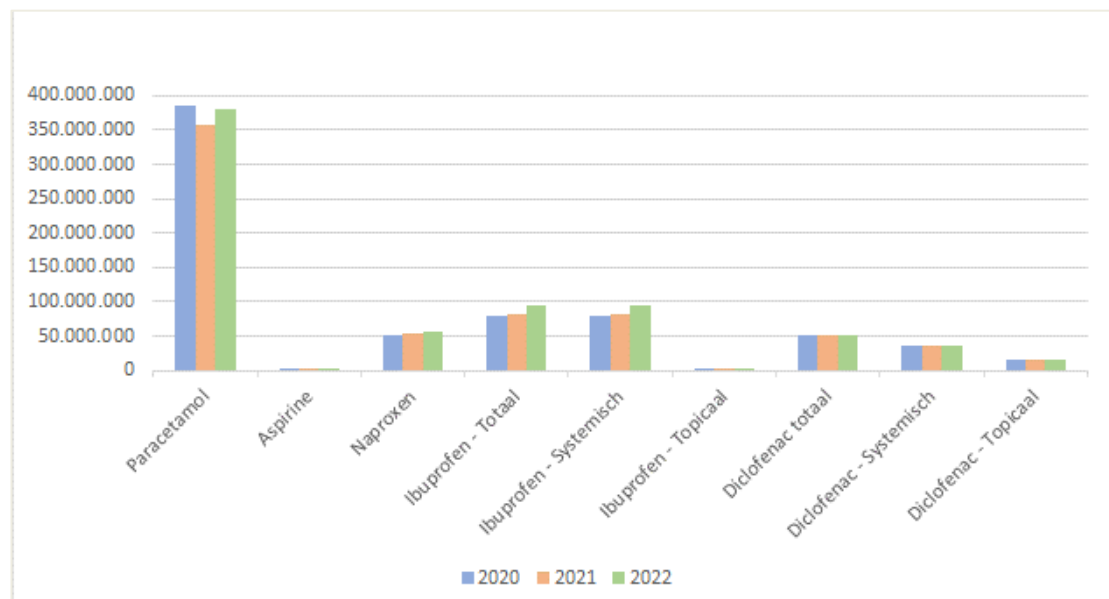
3.6 Overzicht

In de tabel hieronder is een overzicht gegeven van alle verkochte kilogrammen werkzame stof, gebaseerd op de gegevens in de tabellen uit paragraaf 3.1 t/m 3.5. Deze getallen worden later in het rapport gebruikt om de concentraties werkzame stof in het watermilieu te schatten (zie hoofdstuk 6.2). In Figuur 3 is een overzicht gegeven van het gebruik in DDD. Deze getallen worden later gebruikt om de pijnstillers op basis van milieurisico af te wegen (zie Hoofdstuk 9).

²⁰ https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=m01ab05. Laatste keer bezocht op 27 November

Tabel 3-16 Overzicht van het aantal kilogrammen gebruik aan werkzame stof in pijnstillers.

Werkzame stof in kilogram	2020	2021	2022
Paracetamol	1.140.034	1.060.549	1.126.967
Aspirine	4.574	6.270	5.767
Naproxen	25.526	26.384	27.692
Ibuprofen - Systemisch	95.908	96.972	113.456
Ibuprofen - Topicaal	566	480	598
Diclofenac - Systemisch	3.646	3.541	3.509
Diclofenac - Topicaal	1.446	1.556	1.562



Figuur 3 Aantal DDD gebruikt per pijnstiller voor de jaren 2020, 2021 en 2022.

4 Metabolisme en uitscheiding

4.1 Paracetamol (acetaminophen)

Paracetamol wordt na orale inname snel en bijna volledig opgenomen door het menselijk lichaam.²¹ Absorptie vindt voornamelijk plaats in de dunne darm. Paracetamol wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden, 90% van de dosis verlaat het lichaam binnen 24 uur na toediening. Van de oorspronkelijke dosis wordt ongeveer 5% onveranderd uitgescheiden, circa 60-80% wordt in de vorm van glucuroniden uitgescheiden en 20-30% als sulfaatconjugaat. In de wetenschappelijke literatuur rekenen Lienert et al. (2007) met gemiddeld 4% onveranderd paracetamol in urine en 0% in ontlasting. De waarde voor urine komt overeen met de waarde uit Forrest et al. (1982). Bij mannelijke patiënten na een operatie vonden Siegers et al. (1984) 0,57% onveranderd paracetamol in ontlasting en 2,6% onveranderd paracetamol in urine.

Op basis van de gevonden informatie is besloten dat bij de berekening van de PEC (zie hoofdstuk 6.2) wordt gerekend met een onveranderd uitgescheiden percentage paracetamol van 4%.

4.2 Acetylsalicylzuur (aspirine)

Acetylsalicylzuur wordt, na orale inname snel en bijna volledig geabsorbeerd door het menselijk lichaam.²² Tijdens de absorptie in de darmwand wordt een groot deel van de stof al gehydrolyseerd, de biologische beschikbaarheid is hierdoor 60%. Door hydrolyse wordt acetylsalicylzuur omgezet in salicylzuur, waarna het verder omgezet wordt in glycine- en glucuronzuurconjugaten, en sporen gentisinezuur. Uiteindelijke uitscheiding vindt voornamelijk via de nieren plaats. Het aandeel onveranderd acetylsalicylzuur dat het lichaam verlaat kan variëren van 10% tot 80%, waarbij toenemende concentraties ontstaan wanneer urine alkalischer is (een hogere pH heeft).²² In de wetenschappelijke literatuur wordt een typisch excretieprofiel van 10% salicylzuur, 75% salicylurinezuur (glycineconjugaat) en 15% glucuroniden benoemd (Miles & Furman, 2018), en dus geen excretie van onveranderd acetylsalicylzuur. Cham et al. (1982) vonden tot 3,2% van toegediend acetylsalicylzuur terug als onveranderd molecuul in de urine van proefpersonen.

Op basis van bovenstaande informatie is besloten dat bij de berekening van de PEC (zie hoofdstuk 6.2) wordt gerekend met een onveranderd uitgescheiden percentage acetylsalicylzuur van 10%.

4.3 Naproxen

Naproxen wordt na orale inname snel en bijna volledig geabsorbeerd door het menselijk lichaam. In de lever wordt ongeveer 30% van het

²¹ Op basis van SmPC Paracetamol Accord 500 mg tabletten.
https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smhc/h115114_smhc.pdf

²² Op basis van SmPC Aspirine 500 mg, kauwtablet.
https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smhc/h16362_smhc.pdf

naproxen omgezet naar de metaboliet 6-0-desmethylnaproxen.²³ Van de dosis wordt ongeveer 95% via de nieren uitgescheiden. Dit is hoofdzakelijk in de vorm van naproxen, 6-0-demethylnaproxen of geconjugeerde vormen. Er worden in de SmPC van toegelaten producten in Nederland²⁴ geen gegevens vermeld over de percentages van verschillende uitscheidingsproducten in de urine. In de literatuur wordt aangegeven dat < 1% wordt uitgescheiden als onveranderd naproxen in de urine (Vree et al., 1993). Het farmacotherapeutisch Kompas²⁵ geeft aan dat 10% van de toegediende dosis naproxen onveranderd het lichaam verlaat, terwijl Upton et al. (1980) waarden van 15-17% noteert uit de literatuur. In een ander onderzoek van Upton et al. (1980) werd 0,6% van de dosis naproxen in de urine teruggevonden van mannelijke vrijwilligers, en 60-85% van de dosis uitgescheiden als conjugaat van naproxen.

Op basis van de gevonden informatie is besloten dat bij de berekening van de PEC (zie hoofdstuk 6.2) wordt gerekend met een onveranderd uitgescheiden percentage naproxen van 10%.

4.4 Ibuprofen

Voor ibuprofen zijn er producten met verschillende toedieningswijzen beschikbaar op de Nederlandse markt. Indien ibuprofen intraveneus wordt toegediend, is de biologische beschikbaarheid 100%.²⁶ Bij orale inname wordt ibuprofen snel opgenomen, waarbij de biologische beschikbaarheid 80-90% is.²⁷ In het geval van het gebruik op de huid, bijvoorbeeld als zalf of pleister, wordt de opname door de huid heen als zeer laag beschouwd.²⁸ Uit onderzoek van Kleinbloesem et al. (1995) bleek dat de relatieve biologische beschikbaarheid van op de huid aangebracht ibuprofen $22 \pm 12\%$ was ten opzichte van oraal ingenomen ibuprofen. In de lever wordt ibuprofen gemetaboliseerd tot hoofdzakelijk twee metabolieten (2-hydroxy-ibuprofen en 3-carboxy-ibuprofen), die primair via de nieren worden uitgescheiden. Uitscheiding van de metabolieten vindt voor 90% via de nieren plaats.²⁶ Er worden in de SmPC's geen percentages uitgescheiden onveranderd ibuprofen genoemd. Lienert et al. (2007) berekenen op basis van meerdere publicaties een gemiddeld percentage van 6,5% onveranderd ibuprofen in urine. Voor ontlasting wordt een gemiddeld percentage van 22,5% gegeven. Verder wordt circa 9% uitgescheiden als conjugaat van ibuprofen.

Op basis van de gevonden informatie is besloten dat bij de berekening van de PEC (zie hoofdstuk 6.2) wordt gerekend met een onveranderd uitgescheiden percentage ibuprofen van 8,1% voor systemisch gebruik

²³ Op basis van SmPC PROXA 250 mg tabletten.

https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h20535_smpc.pdf. Laatste keer bezocht op 05-06-2023.

²⁴ In een SmPC van een toegelaten product uit Nieuw-Zeeland werd een excretiewaarde van 10% onveranderd naproxen gevonden. Bron: <https://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/n/Noflamtab.pdf>. Laatste keer bezocht op 05-06-2023.

²⁵ <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/n/naproxen#eigenschappen> Laatste keer bezocht op 05-06-2023.

²⁶ Op basis van SmPC Ibuprofen B. Braun 400 mg oplossing voor infusie.

https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h118611_smpc.pdf. Laatste keer bezocht op 05-06-2023.

²⁷ Op basis van SmPC Ibuprofen Bruis Linn 400mg, bruigranulaat.

https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h128199_smpc.pdf. Laatste keer bezocht op 05-06-2023.

²⁸ Op basis van SmPC Nurofen pleister 200 mg.

https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h123099_smpc.pdf. Laatste keer bezocht op 05-06-2023.

en 1,8% voor topicaal gebruik (uitgescheiden na absorptie door het lichaam). Daarnaast wordt bij topicaal gebruik gerekend met 81,3% aan afspoeling en wassen.

4.5 Diclofenac

Voor diclofenac zijn er producten met verschillende toedieningswijzen beschikbaar op de Nederlandse markt. Indien diclofenac intraveneus wordt toegebracht, is de biologische beschikbaarheid 100%.²⁹ Na orale dosering wordt diclofenac snel en volledig geabsorbeerd door het lichaam.³⁰ Bij gebruik als gel wordt circa 6-7% geabsorbeerd door de huid van gezonde individuen.³¹ Diclofenac is ook verkrijgbaar in de vorm van oogdruppels. Het SmPC geeft aan dat in studies met oogdruppels er geen diclofenac in het bloedplasma gevonden werd, wat erop lijkt te duiden dat er bij deze toediening geen of zeer weinig systemische blootstelling is.³² Daarnaast kan diclofenac toegediend worden via een zetpil. In de SmPC van één van de producten wordt aangegeven dat de hoeveelheid die geabsorbeerd wordt evenredig is met de toegediende dosis.³³

In het lichaam wordt diclofenac voornamelijk omgezet tot metabolieten door hydroxylering en methoxylering. De meeste metabolieten worden daarna tot glucuronideverbindingen omgezet. Ongeveer 60% van de toegediende dosis wordt via de urine uitgescheiden als glucuronideconjugaat van het onveranderd molecuul en van de metaboliet.³⁰ Minder dan 1% wordt als onveranderd diclofenac uitgescheiden via de urine. De rest wordt als metabolieten uitgescheiden via de ontlasting, volgens de SmPC. In Boxall et al. (2014) wordt een range van 6-26% onveranderd uitgescheiden diclofenac gegeven, terwijl Lienert et al. (2007) rekent met 1% onveranderd uitgescheiden diclofenac voor urine en 15% voor ontlasting.

Op basis van de gevonden informatie is besloten dat bij de berekening van de PEC (zie hoofdstuk 6.2) wordt gerekend met een onveranderd uitgescheiden percentage diclofenac van 1% voor systemisch gebruik. Voor afspoeling en wassen wordt voor topicaal gebruik gerekend met 93,5%. Het overige deel aan topicaal gebruik (6,5%) wordt geabsorbeerd door het lichaam en daarvan wordt aangenomen dat eenzelfde verhouding als bij systemisch gebruik wordt uitgescheiden. Dit komt neer op een uitscheiding van 0,065% werkzame stof.

4.6 Overzicht

In de tabel hieronder is een overzicht gegeven van alle uitgescheiden percentages werkzame stof, gebaseerd op de gekozen waarden benoemd in paragraaf 4.1 t/m 4.5. Deze getallen worden later in het

²⁹ Op basis van SmPC Diclofenacnatrium Sandoz injectie 75 mg/3 ml, oplossing voor injectie 25 mg/ml.

https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h25586_smpc.pdf. Laatste keer bezocht op 05-06-2023.

³⁰ Op basis van SmPC Areston 12,5 mg filmomhulde tabletten.

https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h119278_smpc.pdf. Laatste keer bezocht op 05-06-2023.

³¹ Op basis van SmPC Diclofenac HTP 1%, gel.

https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h116368_smpc.pdf. Laatste keer bezocht op 05-06-2023.

³² Op basis van SmPC Diclofenac Devatis 1 mg/ml, oogdruppels, oplossing, verpakking voor éénmalig gebruik.

https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h113364_smpc_en.pdf. Laatste keer bezocht op 05-06-2023.

³³ Op basis van SmPC Diclofenacnatrium Auro 50 mg, zetpillen.

https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h57385_smpc.pdf. Laatste keer bezocht op 05-06-2023.

rapport gebruikt om de concentraties werkzame stof in het watermilieu te schatten (zie hoofdstuk 6.2).

Tabel 4-1 Overzicht van de fracties uitgescheiden onveranderde werkzame stof na gebruik naar het riool.

Werkzame stof	Systemisch	Topicaal	
		Na absorptie	Door afspoelen en wassen
	Na inname		
Paracetamol	0,040	n.v.t.	n.v.t.
Aspirine	0,10	n.v.t.	n.v.t.
Naproxen	0,10	n.v.t.	n.v.t.
Ibuprofen	0,081	0,018	0,813
Diclofenac	0,010	0,00065	0,935

n.v.t. - niet van toepassing

5 Afvalwaterzuivering

5.1 Influent- en effluentconcentraties

In Tabel 5-1 is een totaaloverzicht te zien van de influent- en effluent concentraties voor de vijf pijnstillers, gebaseerd op de door de waterschappen op projectmatige basis uitgevoerde metingen. Hieronder wordt een toelichting gegeven.

Influent concentraties

Voor paracetamol zijn zowel de gemiddelde ($128 \mu\text{g L}^{-1}$) als de mediane concentratie ($110 \mu\text{g L}^{-1}$) beduidend lager zijn dan de resultaten uit de periode 2010-2018, respectievelijk 230 en $200 \mu\text{g L}^{-1}$. Hierbij moet worden opgemerkt dat zowel de resultaten uit 2020 als in dit rapport gebaseerd zijn op een beperkt aantal metingen, waardoor beide een grote mate van onbetrouwbaarheid bevatten. Voor aspirine zijn geen eerdere getallen beschikbaar.

Voor naproxen zijn de gemiddelde influent concentratie ($7,3 \mu\text{g L}^{-1}$), alsook de mediane concentratie ($6,9 \mu\text{g L}^{-1}$), hoger dan de concentraties uit de rapportage van 2020 (respectievelijk $5,6 \mu\text{g L}^{-1}$ en $4,5 \mu\text{g L}^{-1}$). Zowel de gemiddelde als mediane influent concentratie voor diclofenac (respectievelijk $0,55 \mu\text{g L}^{-1}$ en $0,50 \mu\text{g L}^{-1}$) en ibuprofen (respectievelijk $6,4 \mu\text{g L}^{-1}$ en $6,8 \mu\text{g L}^{-1}$) komen goed overeen met de concentraties zoals die in 2020 zijn afgeleid ten behoeve van de Emissieregistratie, gebaseerd op resultaten van de jaren 2010-2018 (Deltares & TNO, 2020). De concentraties waren destijds $0,5$ (gemiddeld) en $0,45 \mu\text{g L}^{-1}$ (mediaan) voor diclofenac en $8,1$ (gemiddeld) en $6,6 \mu\text{g L}^{-1}$ (mediaan) voor ibuprofen.

Effluentconcentraties

Uit de resultaten van de effluentconcentraties blijkt dat voor drie van de vijf stoffen, namelijk ibuprofen, paracetamol en aspirine, meer dan de helft van de resultaten onder de bepalingsgrens ligt. Dit heeft een groot effect op berekening van de mediane en, in minder mate, de gemiddelde concentratie. Voor deze stoffen zal daarom alleen de gemiddelde concentratie in beschouwing genomen worden.

Voor diclofenac liggen zowel de gemiddelde ($0,40 \mu\text{g L}^{-1}$), als de mediane concentratie ($0,35 \mu\text{g L}^{-1}$) dicht in de buurt van de concentraties die in 2020 zijn bepaald, namelijk $0,39$ en $0,35 \mu\text{g L}^{-1}$.

Net als bij de influent concentraties liggen voor naproxen zowel de gemiddelde ($0,42 \mu\text{g L}^{-1}$) als de mediane concentratie ($0,15 \mu\text{g L}^{-1}$) hoger dan de concentraties berekende in 2020, respectievelijk $0,29 \mu\text{g L}^{-1}$ en $0,07 \mu\text{g L}^{-1}$. Voor paracetamol en ibuprofen zijn de gemiddelde waarden goed vergelijkbaar met de eerdere resultaten, namelijk $0,17 \mu\text{g L}^{-1}$ versus $0,14 \mu\text{g L}^{-1}$ voor ibuprofen en $0,07 \mu\text{g L}^{-1}$ versus $0,08 \mu\text{g L}^{-1}$ voor paracetamol. Voor aspirine waren eveneens geen eerdere resultaten beschikbaar.

Tabel 5-1 Influent- en effluentgegevens voor de verschillende pijnstillers in Nederlandse RWZI's voor 2020, 2021 en 2022. De bepalingsgrens kan per locatie verschillen. Metingen onder de bepalingsgrens (BG) zijn als 0,5 keer de bepalingsgrens meegenomen bij het berekenen van de gemiddelde en de mediane concentratie.

Influent

Pijnstiller	Aantal RWZI	Aantal metingen	Aantal metingen <BG	Gemiddelde	Mediaan	Max
				($\mu\text{g L}^{-1}$)		
Paracetamol	12	53	4	128	110	350
Acetylsalicylzuur	5	20	2	24	18	90
Naproxen	17	114	4	7,31	6,9	25
Ibuprofen	43	218	15	6,4	6,5	27
Diclofenac	38	303	17	0,55	0,5	4,8

Effluent

Pijnstiller	Aantal RWZI	Aantal metingen	Aantal metingen <BG	Gemiddelde	Mediaan	Max
				($\mu\text{g L}^{-1}$)		
Paracetamol	25	135	114	0,05	0,05	0,40
Acetylsalicylzuur	5	21	16	1,34	0,01	18
Naproxen	22	162	54	0,42	0,15	5,1
Ibuprofen	43	245	158	0,17	0,05	2,3
Diclofenac	63	478	8	0,4	0,35	2,2

5.2 Zuiveringsrendementen

Voor paracetamol zijn in totaal slechts 3 verwijderingsrendementen te bepalen, gemeten in 2 verschillende RWZI's. Volgens de eerdergenoemde regel is dit te weinig om een verwijderingsrendement vast te stellen. De 3 bepaalde resultaten voor paracetamol zijn wel met elkaar in overeenstemming, en laten een verwijderingsrendement van >99% zien, hetgeen in overeenstemming is met eerdere resultaten (Moermond et al, 2020).

Voor aspirine zijn 17 verwijderingsrendementen beschikbaar (gemeten in 5 RWZI's), en alleen voor het jaar 2020. Deze resultaten zijn goed in overeenstemming met elkaar, en laten ook voor aspirine een verwijderingsrendement van >99% zien. Dit is in overeenstemming met een andere studie met onderzoek naar geneesmiddelen in een Portugese RWZI waar volledige (100%) verwijdering werd waargenomen (de Jesus Gaffney et al., 2017).

Voor naproxen zijn in totaal 102 verwijderingsrendementen beschikbaar (gemeten in 18 RWZI's). Het gemiddelde zuiveringsrendement is 92% (20-100%). Ook dit percentage komt overeen met eerdere resultaten, waarin een percentage van 95% werd bepaald (Moermond et al., 2020).

Voor ibuprofen zijn in totaal 156 verwijderingsrendementen beschikbaar (gemeten in 41 verschillende RWZI's). Het gemiddelde zuiveringsrendement is 96% (74-100%). Ook dit percentage komt

overeen met eerdere resultaten, waarin een zuiveringsrendement van 98% werd bepaald (Moermond et al, 2020)

Voor diclofenac konden 247 verschillende zuiveringsrendementen (gemeten in 37 verschillende RWZI's) worden berekend. Het gemiddelde zuiveringsrendement voor diclofenac was 10%, met een grote variatie van -90% tot 73% verwijdering. Dit is in overeenstemming met eerder onderzoek, waarin gemiddeld gezien nauwelijks een verwijdering van diclofenac op de RWZI wordt waargenomen, en er vaak zelfs een toename is te zien, mogelijk door terugvorming van de actieve stof diclofenac vanuit de glucuronide-metaboliet (Zorita et al., 2009).

Tabel 5-2 Gebruikte verwijderingsrendementen voor de verschillende pijnstillers om de PEC te bepalen, gebaseerd op monitoringsgegevens voor de jaren 2020, 2021 en 2022.

Werkzame stof	Verwijderingsrendement (%)
Paracetamol	99
Acetylsalicylzuur	99
Naproxen	92
Ibuprofen	96
Diclofenac	10

6 Concentraties in oppervlaktewater

6.1 Gemeten concentraties (MEC)

Tabel 6-1 geeft een overzicht van de meetgegevens voor de vijf verschillende pijnstillers. Voor acetylsalicylzuur waren voor de betreffende jaren geen gegevens beschikbaar. Voor de andere stoffen is een groot gedeelte van de gegevens kleiner dan de bepalingsgrens. Deze bepalingsgrens kan per locatie verschillen. Per locatie kan in sommige gevallen ook een gemiddelde concentratie worden berekend, om locatiespecifieke normoverschrijdingen te bepalen. In hoofdstuk 8 wordt meer informatie gegeven over locatiespecifieke risico's. De gemiddelde concentraties in Tabel 6-1 worden verder enkel gebruikt om te beoordelen of de berekende concentraties (PEC) vergelijkbaar zijn (zie Hoofdstuk 6.3).

Tabel 6-1 Gemeten concentraties pijnstillers in verschillende oppervlaktewateren in Nederland voor 2020 en 2021. De bepalingsgrens kan per locatie verschillen. Metingen onder de bepalingsgrens zijn als 0,5 keer de bepalingsgrens meegenomen bij het berekenen van de gemiddelde concentratie. Voor acetylsalicylzuur zijn er geen gegevens beschikbaar.

Werkzame stof	Aantal locaties	Aantal metingen	Aantal metingen < bepalingsgrens	Gemiddelde concentratie ($\mu\text{g L}^{-1}$)
Paracetamol	21	91	59	0,055
Acetylsalicylzuur	-	-	-	-
Naproxen	56	307	237	0,064
Ibuprofen	47	517	230	0,115
Diclofenac	198	1305	721	0,064

6.2 Berekende concentraties (PEC)

In Tabel 6-2 zijn de berekende concentraties (PEC) voor RWZI influent, effluent en oppervlaktewater gegeven, gebaseerd op de gegevens uit de voorgaande hoofdstukken en de formules Eq. 1 t/m Eq. 3 in paragraaf 2.4. Voor influent worden de hoogste concentraties berekend voor paracetamol, dit is het directe gevolg van het relatief grote gebruik van deze stof. Voor acetylsalicylzuur en diclofenac worden de laagste concentraties in het influent berekend, van deze stoffen is het gebruik in grammen ook het laagst. Voor diclofenac worden echter de hoogste concentraties in effluent berekend. Dit komt door het relatief lage verwijderingsrendement op de RWZI (10%) ten opzichte van de andere stoffen (variërend van 92-99%). In Bijlage 2 is een uitgebreide tabel te vinden met de onderliggende data voor de PEC-berekeningen.

In Tabel 6-3 is voor ibuprofen en diclofenac ook aangegeven welke deel van de oppervlaktewaterconcentraties verklaard wordt door systemisch en topicaal gebruik van de stoffen. Voor ibuprofen wordt het overgrote deel in oppervlaktewater verklaard door systemisch gebruik, terwijl dit voor diclofenac juist topicaal gebruik is.

Tabel 6-2 Berekende influent-, effluent- en oppervlaktewater concentraties van de verschillende pijnstillers op basis van totaal gebruik, excretie en verdunning.

Geschatte influent concentraties ($\mu\text{g L}^{-1}$)

Jaar	2020	2021	2022
Paracetamol	23,27	21,64	23,00
Acetylsalicylzuur	0,23	0,32	0,29
Naproxen	1,3	1,35	1,41
Ibuprofen	4,2	4,21	4,94
Diclofenac	0,71	0,76	0,76

Geschatte effluent concentraties ($\mu\text{g L}^{-1}$)

Jaar	2020	2021	2022
Paracetamol	0,23	0,22	0,23
Acetylsalicylzuur	0,002	0,003	0,003
Naproxen	0,1	0,11	0,11
Ibuprofen	0,17	0,17	0,2
Diclofenac	0,64	0,68	0,69

Geschatte oppervlaktewater concentraties ($\mu\text{g L}^{-1}$)

Jaar	2020	2021	2022
Paracetamol	0,023	0,022	0,023
Acetylsalicylzuur	0,0002	0,0003	0,0003
Naproxen	0,01	0,011	0,011
Ibuprofen	0,017	0,017	0,02
Diclofenac	0,064	0,068	0,069

Tabel 6-3 Fracties van de geschatte oppervlaktewaterconcentraties (zie Tabel 6-2) die toegewezen kunnen worden aan systemisch en topicaal gebruik.

Jaar		2020	2021	2022
Stof	Toedieningswijze	Fractie van de geschatte oppervlaktewater concentraties (-)		
Ibuprofen	Systemisch	0,94	0,95	0,95
Ibuprofen	Topicaal	0,06	0,05	0,05
Diclofenac	Systemisch	0,03	0,02	0,02
Diclofenac	Topicaal	0,97	0,98	0,98

6.3 Gemeten en berekende concentraties

In deze paragraaf wordt per pijnstiller bepaald of de berekende concentraties (PEC) van geneesmiddelen in de waterzuivering en het oppervlaktewater overeenkomen met de daadwerkelijke gemeten concentraties (MEC). Het doel van deze exercitie is tweeledig. Ten eerste geeft de vergelijking weer of op basis van data over gebruik, uitscheiding en zuivering er een realistische schatting gemaakt kan worden van de medicijnresten die in het milieu aangetroffen worden. Dit maakt het mogelijk om (in de toekomst) gebruik te maken van PEC indien meetgegevens gelimiteerd zijn. Ten tweede kan bepaald worden of de berekende PEC gebruikt kunnen worden om de afweging te maken tussen het uitwisselen van het gebruik van medicijnen en de

milieurisico's (zie verder Hoofdstuk 9). Dit is vooral van belang omdat er voor een aantal pijnstillers onvoldoende meetgegevens zijn om een betrouwbare MEC te kunnen berekenen. Voor deze stoffen is het nodig dat de PEC voldoende betrouwbaar is. Aan de hand van de vergelijking tussen MEC en PEC van de andere stoffen worden hierover aannames gedaan.

6.3.1 Paracetamol (acetaminophen)

Tabel 6-4 geeft de MEC en PEC van paracetamol. Over het algemeen komen deze goed overeen (binnen een factor 10). De berekende influent- en oppervlaktewaterconcentratie lijken gemiddeld gezien een onderschatting van de gemeten concentratie, de effluentconcentratie een overschatting. Wat opvalt aan de data is dat de gemeten gemiddelde concentratie in oppervlaktewater hoger is dan in effluent, het is te verwachten dat dit grotendeels ligt aan het meenemen van zogenoemde *non-detects* (concentraties onder de bepalingsgrens, zie hoofdstuk 6.3.7) in de berekening.

Tabel 6-4 Gemeten mediane concentraties en berekende gemiddelde concentraties paracetamol in influent, effluent en oppervlaktewater.

	Berekende gemiddelde concentratie ($\mu\text{g L}^{-1}$)	Gemeten mediane concentratie ($\mu\text{g L}^{-1}$)	Factor verschil berekende gemiddelde concentratie en gemeten mediane concentratie (-)
Influent	22,6	110	-4,9
Effluent	0,23	0,05	4,5
Oppervlaktewater	0,023	0,055 ^a	-2,4

a: dit betreft een gemiddelde concentratie vanwege de vele waarden onder de bepalingsgrens.

6.3.2 Acetylsalicylzuur (aspirine)

Tabel 6-5 geeft de MEC en PEC van acetylsalicylzuur weer. Voor deze stof geldt dat de PEC en MEC niet overeenkomen met elkaar. Voor influent en effluent is de berekende concentratie een onderschatting van

Tabel 6-5 Gemeten mediane concentraties en berekende gemiddelde concentraties acetylsalicylzuur in influent, effluent en oppervlaktewater voor de jaren 2020, 2021 en 2022.

	Berekende gemiddelde concentratie ($\mu\text{g L}^{-1}$)	Gemeten mediane concentratie ($\mu\text{g L}^{-1}$)	Factor verschil berekende gemiddelde concentratie en gemeten mediane concentratie (-)
Influent	0,28	18	-64
Effluent	0,003	1,34 ^a	-474
Oppervlaktewater	0,0003	Onvoldoende data	-

a: gemiddelde concentratie vanwege de vele waarden onder de bepalingsgrens.

(mediane) influent en (gemiddelde) effluent concentratie. Voor oppervlaktewater is er onvoldoende data om de vergelijking te kunnen maken.

6.3.3 Naproxen

Tabel 6-6 geeft de MEC en PEC van naproxen, over het algemeen komen deze goed overeen (binnen een factor 10). De berekende influent, effluent en oppervlaktewater concentratie zijn een onderschatting van de gemeten concentratie. Mogelijk komt dit door terugvorming van de actieve stof naproxen vanuit conjugaten (metaboliëten).

Tabel 6-6 Gemeten mediane concentraties en berekende gemiddelde concentraties naproxen in influent, effluent en oppervlaktewater voor de jaren 2020, 2021 en 2022.

	Berekende gemiddelde concentratie ($\mu\text{g L}^{-1}$)	Gemeten mediane concentratie ($\mu\text{g L}^{-1}$)	Factor verschil berekende gemiddelde concentratie en gemeten mediane concentratie (-)
Influent	1,35	6,9	-5,1
Effluent	0,11	0,15	-1,4
Oppervlaktewater	0,011	0,064	-5,9

6.3.4 Ibuprofen

Tabel 6-7 geeft de MEC en PEC van ibuprofen, over het algemeen komen deze goed overeen (binnen een factor 10). De berekende influent- en oppervlaktewaterconcentratie lijken gemiddeld gezien een onderschatting van de gemeten concentratie. De effluent concentratie komt bijna exact overeen, hierbij dient wel vermeld te worden dat de gemiddelde concentratie is gegeven, dit in verband met het groot aantal metingen beneden de bepalingsgrens.

Tabel 6-7 Gemeten mediane concentraties en berekende gemiddelde concentraties ibuprofen in influent, effluent en oppervlaktewater voor de jaren 2020, 2021 en 2022.

	Berekende gemiddelde concentratie ($\mu\text{g L}^{-1}$)	Gemeten mediane concentratie ($\mu\text{g L}^{-1}$)	Factor verschil berekende gemiddelde concentratie en gemeten mediane concentratie (-)
Influent	4,45	6,9	-1,5
Effluent	0,18	0,17 ^a	1,0
Oppervlaktewater	0,018	0,115	-6,5

a: gemiddelde concentratie vanwege de vele waarden onder de bepalingsgrens

6.3.5 Diclofenac

Tabel 6-8 geeft de MEC en PEC van diclofenac, over het algemeen komen deze goed overeen (binnen een factor 10). De berekende influent en effluent concentratie lijken gemiddeld gezien een overschatting van de gemeten concentratie, terwijl de oppervlaktewater concentraties bijna exact overeenkomen.

Tabel 6-8 Gemeten mediane concentraties en berekende gemiddelde concentraties diclofenac in influent, effluent en oppervlaktewater voor de jaren 2020, 2021 en 2022.

	Berekende gemiddelde concentratie ($\mu\text{g L}^{-1}$)	Gemeten mediane concentratie ($\mu\text{g L}^{-1}$)	Factor verschil berekende gemiddelde concentratie en gemeten mediane concentratie (-)
Influent	0,74	0,5	1,5
Effluent	0,67	0,35	1,9
Oppervlaktewater	0,067	0,064	1,0

6.3.6 Overzicht verschilfactoren

In de tabel hieronder is een overzicht gegeven van alle verschillen tussen de berekende en gemeten concentraties, gebaseerd op de getallen uit paragrafen 6.3.1 /m 6.3.5.

Tabel 6-9 Overzicht van factoren verschil tussen de berekende gemiddelde concentratie en gemeten mediane concentratie

Stof	Vershilfactoren		
	Influent	Effluent	Oppervlaktewater
Paracetamol	-4,9	4,5	-2,4
Acetylsalicylzuur	-64	-474	-
Naproxen	-5,1	-1,4	-5,9
Ibuprofen	-1,5	1,0	-6,5
Diclofenac	1,5	1,9	1,0

6.3.7 Aandachtspunten

Voor 4 van de 5 stoffen geldt dat de berekende gemiddelde en gemeten mediane concentraties redelijk goed overeenkomen voor influent, effluent en oppervlaktewater (allen binnen een factor 10). Enkel voor acetylsalicylzuur worden concentraties in influent en effluent gevonden die niet overeenkomen met de berekende concentraties. Er zijn meerdere aspecten die deze verschillen tussen de gemeten mediane concentratie en de berekende gemiddelde concentratie kunnen opleveren. Voor de berekende concentraties betreft dit:

- Gebruik: acetylsalicylzuur kent een ander gebruik als geneesmiddel, namelijk als bloedverdunner. Het gebruik (in kilogrammen) als bloedverdunner is circa 400% hoger dan als pijnstiller, dit in acht nemend wordt de berekende influent-, effluent- en oppervlaktewaterconcentratie een factor 5 hoger. Dit verklaart maar een deel van het verschil tussen de berekende en gemeten concentraties acetylsalicylzuur in influent en effluent.

- Uitscheiding: de gerapporteerde percentages onveranderd uitgescheiden stof variëren in de literatuur. Zo geldt voor bijvoorbeeld naproxen dat sommige bronnen 1% uitscheiding presenteren en andere bronnen 10%. Dit levert een factor 10 verschil op voor de berekende PEC. Voor acetylsalicylzuur lopen de getallen uiteen van 0 tot 80%. Een waarde van 10% (gekozen in dit rapport) is binnen deze range mogelijk een grove onderschatting. Daarnaast wordt de uitscheiding in onderzoek vaak bepaald bij gezonde personen. In de werkelijkheid kan de uitscheiding afwijken, bijvoorbeeld bij patiënten met een verminderde werking van organen.
- Afspoelen/uitwassen naar riool: er wordt gerekend met 100% afspoeling naar het riool voor het niet geabsorbeerde deel van topicale toepassingen. Dit is mogelijk een overschatting.
- Conjugaten: de eventuele terugvorming van conjugaten in het riool of de RWZI naar onveranderde moederstof is niet meegenomen. Hierdoor kunnen berekende PEC waardes lager uitvallen dan in werkelijkheid het geval is.
- Zuiveringsrendement: het zuiveringsrendement van RWZI's kan verschillen, met soms grote variaties in zuiveringsrendement. Voor diclofenac varieert het rendement van -90% tot 73%. Een gemiddeld rendement van 10% (gebruikt in dit rapport) is mogelijk een onderschatting. In een eerder rapport van Moermond et al. (2020) werd bijvoorbeeld gerekend met een verwijderingspercentage van 34%. Ook geldt dat voor bijvoorbeeld paracetamol en acetylsalicylzuur met 99% verwijdering is gerekend. Een verschil van 1% voor deze twee stoffen maakt meteen een factor 2 verschil in de berekende concentratie. Wellicht ligt dit percentage tegen de 100% aan, en kan de effluent concentratie dan nog lager uitpakken.
- Verdunning: er wordt gerekend met een standaard verdunningsfactor van 10 om van effluent naar oppervlaktewater concentraties te komen. In werkelijkheid kunnen verdunningen variëren van 2 tot >100, afhankelijk van de RWZI en het ontvangend oppervlaktewater (de Greef & de Nijs, 1990).

Voor de gemeten concentraties betreft dit:

- Bij de metingen speelt de bepalingsgrens een bepalende rol, zeker als het stoffen betreft die qua concentratie dicht tegen deze bepalingsgrens aanzitten, zoals geldt voor veel medicijnresten in met name oppervlaktewater en effluent. Waarschijnlijk levert de gehanteerde regel van gebruik van de helft van de bepalingsgrens bij een waarde lager dan de bepalingsgrens een overschatting van de concentratie op. Dit lijkt in deze studie voor drie van de vijf middelen (ibuprofen, paracetamol en naproxen) op te gaan. Alleen voor diclofenac zijn de concentraties dermate hoog dat een betrouwbare concentratie kan worden bepaald.
- De gemeten concentraties zijn momentopnames. Dit is ondervangen door de resultaten niet op één meting te baseren. Verder worden van geneesmiddelen niet echt pieken in het gebruik verwacht.
- De meetresultaten die zijn gebruikt ter bepaling van het zuiveringsrendement, blijken daar in de praktijk niet altijd

geschikt voor te zijn. Dit speelt met name een rol bij stoffen die slecht verwijderd worden, zoals diclofenac. Dit komt tot uiting in de grote verschillen tussen de gemeten verwijderingsrendementen.

- Voor sommige stoffen was de hoeveelheid data beperkt, bijvoorbeeld voor acetylsalicylzuur. Hierdoor is voor zulke stoffen er een grotere onzekerheid in concentraties ten opzichte van stoffen waarvoor meer gegevens zijn.

7 Europese conceptnormen en risicogrenzen van pijnstillers voor het watermilieu

Hieronder wordt voor elk van de stoffen de afgeleide risicogrens of Europees voorgestelde norm gegeven. In hoofdstuk 2.5 wordt meer achtergrondinformatie gegeven over de verschillen en gelijkenissen tussen de twee. Voor meer informatie over risicogrenzen en normen, zie Moermond et al. (2019).

7.1 Paracetamol (acetaminophen)

In de wetenschappelijke literatuur is veel aandacht voor de mogelijke effecten van paracetamol op waterorganismen. Er zijn chronische toxiciteitsstudies gevonden voor vijf verschillende taxonomische groepen (zie Bijlage 3).

De $PNEC_{water}$ is afgeleid door een veiligheidsfactor van 10 toe te passen op de laagst gevonden betrouwbare chronische toxiciteitswaarde. Deze waarde is gevonden voor de kreeftachtige *Moina macrocopa*, met een 7-daagse NOEC van $0,32 \text{ mg L}^{-1}$. De $PNEC_{water}$ die is afgeleid voor paracetamol is daarmee **$32 \mu\text{g L}^{-1}$** .

7.2 Acetylsalicylzuur (aspirine)

Het aantal gevonden ecotoxiciteitsstudies voor acetylsalicylzuur is beperkt. Desondanks is er data beschikbaar voor drie taxonomische groepen (zie Bijlage 4).

De $PNEC_{water}$ is afgeleid door een veiligheidsfactor van 10 toe te passen op de laagst gevonden betrouwbare chronische toxiciteitswaarde. Deze waarde is gevonden voor de vissensoort *Danio rerio*, met een 30-daagse NOEC van $0,283 \text{ mg L}^{-1}$. De $PNEC_{water}$ die is afgeleid voor acetylsalicylzuur (aspirine) is daarmee **$28 \mu\text{g L}^{-1}$** .

7.3 Naproxen

Voor naproxen zijn er vele studies beschikbaar waarin de effecten op waterorganismen worden onderzocht. Er zijn toxiciteitsstudies met chronische eindpunten gevonden voor acht verschillende taxonomische groepen (zie Bijlage 5).

De $PNEC_{water}$ is afgeleid door een veiligheidsfactor van 10 toe te passen op de laagst gevonden betrouwbare chronische toxiciteitswaarde. Deze waarde is gevonden voor de vissensoort *Danio rerio*, met een 60-daagse NOEC van $0,001 \text{ mg L}^{-1}$. De $PNEC_{water}$ die is afgeleid voor naproxen is daarmee **$0,1 \mu\text{g L}^{-1}$** .

7.4 Ibuprofen

De Europese Commissie heeft voor ibuprofen normen voorgesteld voor oppervlaktewater. Deze normen zijn tot op heden³⁴ nog niet beleidsmatig vastgesteld.

³⁴ d.d. 29 November 2023

Voor ibuprofen is in 2022 een norm van $0,22 \mu\text{g L}^{-1}$ (AA-EQS *inland surface waters*) voorgesteld (EC, 2022). In november 2023 is een laatste update beschikbaar gekomen van het ibuprofen dossier, waarbij aanbevolen wordt een norm van $0,14 \mu\text{g L}^{-1}$ te gebruiken (UBA, 2023). Er wordt verwacht dat dit voorstel overgenomen wordt door de Europese Commissie, daarom wordt in dit rapport de voorgestelde norm van **$0,14 \mu\text{g L}^{-1}$** toegepast om de risico's van ibuprofen voor het zoetwatermilieu te beoordelen en te vergelijken.

7.5 Diclofenac

De Europese Commissie heeft voor diclofenac een norm van **$0,04 \mu\text{g L}^{-1}$** (AA-EQS *inland surface waters*) voorgesteld³⁵ (EC, 2022). Deze waarde wordt in dit rapport gebruikt om de risico's van diclofenac voor het zoetwatermilieu te beoordelen en te vergelijken.

7.6 Overzicht

In Tabel 7-1 is een overzicht gegeven van de normen en risicogrenzen voor de vijf pijnstillers in water. Voor paracetamol en acetylsalicylzuur worden de hoogste risicogrenzen gevonden, deze zijn aanmerkelijk hoger dan de afgeleide risicogrenzen voor naproxen en de voorgestelde normen voor ibuprofen en diclofenac. De gebruikte methodiek voor het afleiden van de risicogrenzen is niet algeheel vergelijkbaar met de methodiek die is gebruikt voor het afleiden van de normen, desondanks zijn deze voldoende vergelijkbaar voor het bepalen van risico's voor het oppervlaktewater (zie Hoofdstuk 8) en voor het afwegen van het gebruik (zie Hoofdstuk 9).

Tabel 7-1 Overzicht van de afgeleide risicogrenzen en voorgestelde normen voor pijnstillers in water die in dit rapport gebruikt zijn.

Pijnstiller	Risicogrens ($\mu\text{g L}^{-1}$)	Voorgestelde norm ($\mu\text{g L}^{-1}$)
Paracetamol	32	-
Acetylsalicylzuur	28	-
Naproxen	0,1	-
Ibuprofen	-	0,14
Diclofenac	-	0,04

³⁵ Deze normen zijn tot op heden (d.d. 29 november 2023) nog niet definitief vastgesteld.

8 Risico's voor het watermilieu

8.1 Risico's op basis van gemeten concentraties

In hoofdstuk 6 zijn de gemiddelde MEC en PEC met elkaar vergeleken om te bepalen of deze enigszins overeenkomen. Voor het bepalen van de risico's voor het oppervlaktewater met de MECs, wordt de methodiek van de KRW gevolgd (zie Hoofdstuk 2.4). Met de methodiek van de KRW wordt het risico per locatie bepaald door per jaar de gemiddelde gemeten concentratie (MEC) te delen door de risicogrens. Het gemiddelde moet gebaseerd zijn op ten minste vier metingen. Dit levert per locatie en jaar een risicoquotiënt (RQ) op.

Tabel 8-1 geeft een samenvatting van de resultaten van deze toetsing voor de locaties waarvoor data beschikbaar zijn. Hieruit blijkt dat alleen voor diclofenac en ibuprofen data uit beide jaren beschikbaar zijn. Voor naproxen en paracetamol zijn alleen maar data beschikbaar voor 2021, voor acetylsalicylzuur zijn geen oppervlaktewatermetingen beschikbaar. Bij een groot deel van de locaties is het niet mogelijk om risico's te bepalen omdat er minder dan 4 maal per jaar is gemeten, of omdat de berekende gemiddelde concentratie lager is dan de gemiddelde bepalingsgrens voor die locatie. In het laatste geval is de stof wel één of meerdere keren aangetroffen. De tabel toont dat paracetamol geen normoverschrijdingen laten zien. Voor naproxen, ibuprofen en met name diclofenac worden wel regelmatig concentraties boven de voorgestelde norm of risicogrens aangetroffen. Voor de locaties die toetsbaar zijn, blijkt dat vooral in 2021 een deel van de locaties normoverschrijdingen laten zien voor zowel diclofenac als ibuprofen, alhoewel het in het geval van ibuprofen slechts om 4 toetsbare locaties gaat. Voor diclofenac is de gemiddelde RQ voor alle locaties in 2020 2,3, voor de 20 locaties waar de norm wordt overschreden is de RQ gemiddeld 4,0. In 2021 is de gemiddelde RQ voor alle locaties iets lager met 2,0, en voor de 42 locaties waar er normoverschrijding wordt gemiddeld een RQ van 3,1 berekend. De maximale RQ voor diclofenac is 16, voor ibuprofen is deze 11 en voor naproxen 3,4. Voor een compleet overzicht van alle risicoquotiënten, zie Bijlage 6.

Tabel 8-1 Locaties in 2020 en 2021 waar voor verschillende pijnstillers er overschrijding is van de voorgestelde norm (diclofenac en ibuprofen) en in dit rapport afgeleide risicogrens (paracetamol, acetylsalicylzuur en naproxen).

2020

Stof	Aantal Locaties	Aantal locaties toetsbaar	Aantal locaties met concentraties groter dan de norm of risicogrens (risicoquotiënt >1)
Paracetamol	-	-	-
Acetylsalicylzuur ^a	-	-	-
Naproxen	-	-	-
Ibuprofen	45	5	1 (20%)
Diclofenac	73	37	20 (54%)

2021

Stof	Aantal Locaties	Aantal locaties toetsbaar	Aantal locaties met concentraties groter dan de norm of risicogrens (risicoquotiënt >1)
Paracetamol	20	3	0 (0%)
Acetylsalicylzuur	-	-	-
Naproxen	67	19	5 (19%)
Ibuprofen	46	4	3 (75%)
Diclofenac	188	76	42 (55%)

a: voor acetylsalicylzuur zijn geen oppervlaktewatervolmetingen beschikbaar.

8.2 Risico's op basis van geschatte concentraties

In Tabel 8-2 zijn de risico's van de pijnstillers voor het watermilieu gegeven, op basis van de berekende gemiddelde concentraties voor alle oppervlaktewateren in Nederland. Deze benadering wijkt dus substantieel af van de MEC/PNEC_{water} benadering zoals die hoofdstuk 8.1 is uitgevoerd, waar een toetsing per meetlocatie plaatsvond.

Alleen voor diclofenac worden er risico's berekend op basis van de geschatte concentratie waarbij gebruik, metabolisme, afspoeling en afbraak in de RWZI zijn meegenomen. Deze berekeningen betreffen het actuele gebruik van de stoffen. Ook op basis van meetgegevens (hoofdstuk 8.1) worden er risico's voor diclofenac verwacht. Het is te verwachten dat het grootste deel van de risico's aan te schrijven zijn aan het gebruik van producten voor op de huid. Eerder in Tabel 6-3 is gezien dat 97-98% van de geschatte hoeveelheid diclofenac in het milieu te wijten is aan het gebruik van topische middelen. Dit komt neer op een risico quotiënt van 1,63 voor enkel deze middelen. Lokaal kan de ratio tussen emissies van systemisch en topicaal gebruik verschillen, dit valt echter niet te achterhalen met de data beschikbaar in dit rapport.

Tabel 8-2 Risicoquotiënten voor oppervlaktewater van de pijnstillers op basis van de berekende gemiddelde oppervlaktewater concentraties.

	PEC ($\mu\text{g L}^{-1}$)	Risicogrenzen ($\mu\text{g L}^{-1}$)	Voorgestelde norm ($\mu\text{g L}^{-1}$)	Risicoquotiënt
Paracetamol	0,023	32	-	0,0007
Acetylsalicylzuur	0,0003	28	-	0,00001 ^a
Naproxen	0,011	0,1	-	0,11
Ibuprofen	0,018	-	0,14	0,13
Diclofenac	0,067	-	0,04	1,68

a: indien het gebruik als bloedverdunner ook meegenomen wordt, is de risicoquotiënt 0,00005.

9 Afweging pijnstillers op basis van milieurisico

Met de verzamelde gegevens kan bepaald worden welke invloed een verandering van gebruik (vervanging van de ene pijnstiller door de andere) heeft op de milieurisico's. Met deze informatie wordt verkend of een (andere) keuze in pijnstillers een verschil maakt voor de waterkwaliteit. De aanpak is toegelicht in paragraaf 2.6.

De vergelijking tussen de pijnstillers betreft een afweging per patiënt. De afweging tussen de pijnstillers gebeurt op basis van de gemiddelde gebruiksdosis per dag (DDD), de emissiefactor na gebruik, en een weegfactor of toetswaarde voor de mogelijke effecten. Deze weegfactor is (zonder eenheid) numeriek gelijk aan de voorgestelde norm of afgeleide risicogrens van elke stof. Gezamenlijk geven de variabelen een risico-index: bij hoeveel doseringen is er sprake van een risico voor het milieu. Hiermee kan vergeleken worden of de milieubelasting toe- of afneemt als een patiënt wisselt van pijnstiller. Om dit te berekenen is gebruik gemaakt van Eq. 4 (zie paragraaf 2.6). Hiermee wordt een risico-ratio R berekend. Als de risico-ratio >1 is, dan levert uitwisseling theoretisch geen voordeel voor het milieu op, bij een risico-ratio <1 wel.

Voorbeeldberekening – vergelijking paracetamol en acetylsalicylzuur per patiënt

Het idee is om te bepalen of het vervangen van paracetamol door acetylsalicylzuur theoretisch milieuwinst oplevert. Hiervoor wordt formule Eq. 4 uit Hoofdstuk 2.6 gebruikt (zie hieronder) en de informatie uit Tabel 9-2.

$$R = \frac{\left(\frac{T_H}{E_H}\right)}{\left(\frac{T_V}{E_V}\right)}$$

Voor paracetamol is de toetswaarde 32 µg L⁻¹ (T_H), en de geschatte hoeveelheid onveranderd paracetamol per DDD die in het milieu terechtkomt is 1,2 milligram per dag (E_H). Voor acetylsalicylzuur is de toetswaarde 28 µg L⁻¹ (T_V), en de hoeveelheid onveranderd werkzame stof per DDD die in het milieu terechtkomt is 3,0 milligram per dag (E_V). De risicogrens van paracetamol is hoger dan voor acetylsalicylzuur, dit betekent dat er meer werkzame stof in het milieu terecht mag komen voordat er effecten verwacht kunnen worden. Daarnaast is de hoeveelheid werkzame stof die in het milieu terecht komt per DDD voor paracetamol 2,5 maal lager dan voor acetylsalicylzuur, dit betekent dat meer patiënten paracetamol kunnen gebruiken voordat dezelfde hoeveelheid werkzame stof in het milieu belandt. Op beide aspecten scoort paracetamol dus beter dan acetylsalicylzuur. De risico-ratio (R) tussen de risico-index van paracetamol (huidig gebruik) en acetylsalicylzuur (vervangend gebruik) is 2,9. Hieruit blijkt dat vervanging van paracetamol door acetylsalicylzuur geen milieuvoordeel oplevert (zie Tabel 9-1).

Tabel 9-1 Risico-ratio voor de vervanging van paracetamol door acetylsalicylzuur per patiënt.

Werkzame stof	Weegfactor/ toetswaarde T	Emissie naar oppervlaktewater per Daily Defined Dose (DDD) E ^a	Risico- index T/E	Risico-ratio R
Paracetamol	32	1,2	27	
Acetylsalicylzuur	28	3,0	9,3	
Risico-ratio R tussen risico-index paracetamol (huidig gebruik) en risico-index acetylsalicylzuur (vervangend gebruik): $27 / 9,3 = 2,9$. Wanneer deze waarde <1 is, dan levert de vervanging milieuwinst op. Wanneer deze waarde >1 is, dan levert vervanging geen milieuwinst op.				2,9

a: gegevens voor de berekening zijn gegeven in Tabel 9-2

In Tabel 9-2 en Tabel 9-3 zijn de emissies naar het milieu en de risico-indices voor alle pijnstillers gegeven.

Tabel 9-2 Berekende hoeveelheid pijnstiller in het milieu per dagdosering (DDD) voor systemisch gebruik en bijbehorende risico-indices.

Pijnstiller	Fractie emissie naar het oppervlaktewater (-) ^a	Defined Daily Dose (DDD) (g d ⁻¹)	Emissie naar oppervlaktewater per DDD E (mg d ⁻¹)	Weegfactor/ Toetswaarde T (-)	Risico-index T/E
Paracetamol	0,00040	3,0	1,2	32	27
Acetylsalicylzuur	0,0010	3,0	3,0	28	9,3
Naproxen	0,0080	0,50	4,0	0,10	0,025
Ibuprofen	0,0032	1,2	3,9	0,14	0,036
Diclofenac	0,0090	0,10	0,90	0,040	0,044

a: fractie van de dagdosering die door de RWZI op het oppervlaktewater wordt geloosd (na zuivering).

Bij systemisch gebruik komt er per dagdosering het minste in het milieu van diclofenac, en voor naproxen en ibuprofen het meeste. Bij topicaal gebruik is dit voor diclofenac het meeste, en een factor twee minder voor ibuprofen. Echter, door het verschil in toetswaarden is het uiteindelijke risico per dagdosering niet gelijk aan de emissies. Dit wordt weergegeven met de risico-indices, die de basis vormen voor de

Tabel 9-3 Berekende hoeveelheid pijnstillers in het milieu per patiëntgebruik voor topicaal gebruik en bijbehorende risico-indices.

Pijnstiller	Fractie emissie naar het oppervlaktewater (-) ^a	Defined Daily Dose (DDD) (g d ⁻¹)	Emissie naar oppervlaktewater per DDD. E (mg d ⁻¹)	Weegfactor/ Toetswaarde. T	Risico-index T/E
Ibuprofen	0,033	0,2	6,6	0,14	0,021
Diclofenac	0,842	0,1	84,2	0,04	0,00048

a: fractie van de dagdosering die door de RWZI op het oppervlaktewater wordt geloosd (na zuivering).

vergelijking tussen de pijnstillers. Hoe lager de risico-index, hoe minder DDD's er nodig zijn om een risico voor het oppervlaktewater te vormen.

In Tabel 9-4 zijn de risico-ratio's voor alle pijnstillers op basis van systemisch gebruik gegeven zoals in de voorbeeldberekening in Tabel 9-1 voor paracetamol en acetylsalicylzuur al was uitgewerkt. Uit de tabel blijkt dat paracetamol netto het meest gunstig is voor het milieu; bij uitwisseling naar een andere pijnstiller is er een theoretische achteruitgang. Paracetamol komt als beste naar voren door enerzijds de relatief hoge risicogrens vergeleken met de andere stoffen, maar ook door het feit dat slechts een zeer beperkt deel van de ingenomen paracetamol in het milieu komt. Naproxen komt als minst gunstig naar voren; bij uitwisseling naar een andere pijnstiller is er theoretisch gezien altijd een vooruitgang. Voor naproxen is een relatief lage risicogrens afgeleid, in combinatie met de hoogste geschatte emissie per patiëntgebruik. Diclofenac en ibuprofen zijn ongeveer gelijk qua milieurisico per dag patiëntgebruik, op basis van systemische toepassing.

Tabel 9-4 Risico-ratio's (R) voor de uitwisseling van het systemisch gebruik van een huidige pijnstiller voor een andere pijnstiller, per DDD (nominale dagdosering gebruikt door één patiënt). Een waarde boven de 1 levert geen milieuwinst op, een waarde onder de 1 wel.

Huidig gebruik	Vervangend gebruik				
	Paracetamol	Acetylsalicylzuur	Naproxen	Ibuprofen	Diclofenac
Paracetamol	1	2,9	1067	741	600
Acetylsalicylzuur	0,35	1	373	259	210
Naproxen	0,00094	0,0027	1	0,69	0,56
Ibuprofen	0,0014	0,0039	1,4	1	0,8
Diclofenac	0,0017	0,0048	1,8	1,2	1

In de vergelijking in Tabel 9-4 is geen rekening gehouden met andere gebruiken dan als pijnstillers, en evenmin met de daadwerkelijke uitwisselbaarheid voor een patiënt met het oog op de aandoening, werkzaamheid en bijwerkingen.

Wanneer de analyse gemaakt wordt voor topicaal gebruik (enkel ibuprofen en diclofenac), dan komt diclofenac als slechter alternatief naar voren dan ibuprofen (Tabel 9-5). Dit komt door de geringere absorptie van diclofenac door de huid ten opzichte van ibuprofen. Aannemelijk is dan dat er meer afspoeling van (niet gemetaboliseerd) diclofenac is.

Tabel 9-5 Risico-ratio's (R) voor de uitwisseling van het topicaal gebruik van een huidige pijnstiller voor een andere pijnstiller. Een waarde boven de 1 levert geen milieuwinst op, een waarde onder de 1 wel.

Huidig gebruik	Vervangend gebruik	
	Ibuprofen	Diclofenac
Ibuprofen	1	44
Diclofenac	0,023	1

In de vergelijking in Tabel 9-5 is eveneens geen rekening gehouden of producten daadwerkelijk uitwisselbaar zijn, bijvoorbeeld een gel en een pleister. Er is ook geen vergelijking gemaakt tussen topicale en systemische toepassingen. In de discussie in Hoofdstuk 10 worden meerdere beperkingen in deze vergelijkingen besproken.

10 Discussie

De uitkomsten van dit rapport tonen aan dat het gebruik van pijnstillers leidt tot risico's voor oppervlaktewater, en dat het mogelijk is om pijnstillers af te wegen op milieurisico's. Dit geeft handelingsperspectief voor de zorgsector. Er zijn echter ook andere factoren die meespelen bij de afweging. Ook zitten er een aantal beperkingen aan, en onzekerheden in, de uitkomsten. Deze worden hieronder besproken.

10.1 Reikwijdte en onzekerheden

Berekende concentraties in oppervlaktewater

De berekende PEC geven een generiek beeld van de verwachte hoeveelheid pijnstillers in het milieu, en deze komt redelijk overeen met de daadwerkelijk gemeten concentraties (zie Hoofdstuk 6), maar de daadwerkelijke concentraties die in oppervlaktewateren gevonden worden laten een grote spreiding zien, die veelal locatie-specifiek is.

Dat berekende concentraties niet exact overeenkomen met gemeten concentraties is het gevolg van diverse onzekerheden in de gebruikte waarden voor gebruik, uitscheiding, verwijdering in de rioolwaterzuivering en verdunning. Zo speelt de omgang van een patiënt met geneesmiddelen mee. Er is aangenomen dat alle werkzame stof uit gels die niet door het menselijk lichaam geabsorbeerd wordt in het rioolwater beland. In werkelijkheid kan dit deels ook in de prullenbak zijn, bijvoorbeeld bij gebruik van tissues om de handen mee schoon te vegen na aanbrengen. Daarnaast worden niet alle gekochte/uitgegeven geneesmiddelen daadwerkelijk gebruikt, een deel wordt ongebruikt weer ingezameld bij de apotheek of het klein chemisch afval. Dit zorgt voor een overschatting van de emissies. Echter, er worden in Nederland nog steeds (ongebruikte) geneesmiddelen door de gootsteen gespoeld (Galema & Harms, 2023). Dit lijkt vooral te gelden voor vloeibare middelen. Dit zorgt dan juist weer voor een onderschatting van de emissies, omdat bij de onjuist weggegooiden middelen geen metabolisme plaatsvindt.

De bijdrage van conjugaten (metabolieten die terug kunnen vormen naar de oorspronkelijke stof), is niet meegenomen. Daarnaast kunnen sommige metabolieten of afbraakproducten die in het milieu ontstaan ook een risico vormen voor het milieu. Voor de betreffende pijnstillers is daarover vrijwel niets bekend.

Ook de gegevens over metabolisme kennen onzekerheden. De gebruikte informatie om de uitscheiding van de actieve stof en metabolieten te schatten is gebaseerd op wetenschappelijke studies waarin (in de meeste gevallen) het medicijn is getest op een eenzijdige groep proefpersonen (bijvoorbeeld enkel gezonde mannen in een bepaalde leeftijdscategorie). In werkelijkheid kunnen vele factoren de uitscheiding beïnvloeden, zoals de gezondheid van de patiënt en de werking van de lever en nieren.

Ook het verwijderingsrendement van de waterzuivering en de verdunningsfactor tussen geloosd afvalwater en oppervlaktewater speelt een rol bij de berekening van de concentratie in oppervlaktewater. Zo worden paracetamol en acetylsalicylzuur niet aangetoond in het effluent van RWZI's en nauwelijks in het oppervlaktewater. Door te rekenen met 99% verwijdering in de zuivering, zijn de berekende oppervlaktewaterconcentraties hoger dan de gemeten concentraties. Het feit dat de gemeten concentraties van paracetamol in effluent en oppervlaktewater nagenoeg gelijk zijn geeft aan dat de huidige meetmethode voor deze stof in deze milieucompartimenten mogelijk niet altijd accuraat is. De vraag is echter of er geïnvesteerd dient te worden in een betere analysemethode voor zowel paracetamol als acetylsalicylzuur, aangezien de risicogrens zoveel hoger ligt dan de gemeten en verwachte concentraties, dat er voor deze stoffen geen risico's voor het milieu verwacht worden. Voor de andere stoffen, naproxen, ibuprofen en diclofenac, geldt daarentegen wel dat de analytische bepalingsgrens en de voorgestelde norm of risicogrens dicht bij elkaar liggen. Zeker wanneer ibuprofen en diclofenac definitief op de lijst van Prioritaire Stoffen terechtkomen, zal de analytische methode nauwkeuriger moeten worden om de risico's goed te kunnen bepalen.

Risicogrenzen en normen

Voor het berekenen van risicogrenzen in deze studie zijn niet alle gegevens uitputtend geëvalueerd op betrouwbaarheid, maar zijn alleen de kritische studies, d.w.z. de studies die de uiteindelijke risicogrens bepalen, beoordeeld. Ondanks dat, zijn de risicogrenzen en de voorgestelde EU-normen qua methodiek redelijk goed vergelijkbaar en kunnen ze in dit rapport gebruikt worden om risico's onderling te vergelijken. De lagere risico's voor de stoffen met een risicogrens ten opzichte van de stoffen met een concept EU-norm worden dus niet veroorzaakt door de methode van afleiding van deze getallen. De in dit rapport berekende risicogrenzen hebben verder geen enkele formele status en kunnen ook niet als zodanig gebruikt worden.

Gebruik

De vergelijking van geneesmiddelen is gebaseerd op het aantal DDD's (Defined Daily Dose). De DDD is de gestandaardiseerde gemiddelde dagelijkse dosis van een geneesmiddel die gebruikt wordt voor een hoofdindicatie. Deze DDD is bedoeld als maat om het gebruik van verschillende geneesmiddelen met elkaar te kunnen vergelijken. Wanneer een afweging gemaakt wordt voor een patiënt met een specifieke aandoening, zal de voorschrijver rekening willen houden met de voor de patiënt in aanmerking komende alternatieven en bijbehorende relevante dagdoseringen.

In dit rapport is alleen de toepassing van vijf werkzame stoffen als pijnstillers meegenomen. We hebben ons gericht op de pijnstillers die zonder recept verkrijgbaar zijn, maar voor de analyse is alle gebruik van deze middelen (dus ook op recept) meegenomen. Bij de berekening van de milieuconcentraties is niet meegenomen dat sommige stoffen ook andere toepassingen kennen. Zo is acetylsalicylzuur ook toegelaten als bloedverdunner, en het gebruik als bloedverdunner is viermaal groter dan als pijnstiller. Bij een vergelijkbaar excretieprofiel betekent dit een viermaal hogere belasting van het milieu. Acetylsalicylzuur, en ook

paracetamol, zijn daarnaast in Nederland toegelaten als diergeneesmiddel.³⁶ Ook dit levert mogelijk emissie naar het oppervlaktewater op, al dan niet (in)direct. Daarnaast zijn gels tegen spierpijn met ibuprofen erin als medisch hulpmiddel of onder de Warenwet op de Nederlandse markt³⁷. Deze middelen hebben geen toelating als geneesmiddel en zijn niet meegenomen in de gegevens over het verbruik.

10.2 Andere afwegingen

Andere stoffen

In deze studie zijn vijf pijnstillers met elkaar vergeleken. Het gebruik van andere werkzame stoffen in combinatie-middelen, bijvoorbeeld maagbeschermers, en de additionele milieurisico's daarvan, is niet in beschouwing genomen. Er zijn ook nog andere pijnstillers op de Nederlandse markt verkrijgbaar, bijvoorbeeld metamizol.³⁸ Het kan nuttig zijn om ook andere pijnstillers in de afweging mee te nemen.

Bredere milieuaspecten

Dit rapport kijkt enkel naar de risico's voor waterorganismen als maat voor milieubezwaarlijkheid. In een afwegingskader zouden ook gevaarseigenschappen, zoals persistentie, bioaccumulatie en toxiciteit (PBT), meegenomen kunnen worden. Voor de bepaling van de totale milieuvoetafdruk spelen ook andere aspecten een rol. Zo kunnen de uitstoot van broeikasgassen, energie- materiaal- en watergebruik bij productie en transport ook een impact hebben op het milieu (Steenmeijer et al., 2022). Ondanks dat deze processen niet altijd plaats vinden in Nederland, zijn deze wel relevant voor het creëren van een compleet overzicht van de milieueffecten. Deze andere aspecten vallen echter buiten de scope van dit rapport, maar worden wel onderzocht binnen het TransPharm project. Voor de Nederlandse situatie werkt het RIVM van 2023-2026 aan een afwegingskader in opdracht van het ministerie van VWS.

Veilig en duurzaam gebruik

Bij de afweging is niet meegenomen of de specifieke aandoening een rol speelt bij de mogelijkheid tot uitwisselen van pijnstillers. Niet iedere soort pijn kan behandeld worden met willekeurig welke pijnstillers. De afweging welke pijnstillers het meest geschikt is, gezien de werkzaamheid en zeker ook de bijwerkingen, dient altijd te gebeuren in overleg met de behandelend arts. Zo is het vervangen van gels door tabletten niet altijd wenselijk gezien de bijwerkingen van de tabletten. Een zorgvuldige communicatie naar zorgprofessionals en consumenten over gepast gebruik van geneesmiddelen dient meerdere belangen, zowel voor mens als milieu.

³⁶ Diergeneesmiddeleninformatiebank. https://www.diergeneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:1:0::NO:RP,1:P0_DOMAIN,P0_LANG:V,NL Laatste keer bezocht op 20 Juli 2023.

³⁷ Bijvoorbeeld Etos spierbalsem Ibuprofen 5%. <https://www.etos.nl/producten/etos-spierbalsem-ibuprofen-5%25-75-ml-110500065.html>. Laatste keer bezocht op 20 Juli 2023.

³⁸ 8 toelatingen op basis van de geneesmiddeleninformatiebank. https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:1:0::NO:RP,1:P0_DOMAIN,P0_LANG:H,NL. Laatste keer bezocht op 20 Juli 2023.

11 Conclusie en aanbevelingen

Zowel vanuit de zorgsector, als vanuit de watersector, is er vraag naar milieu-informatie om bij het voorschrijven van geneesmiddelen de impact van geneesmiddelen op het milieu mee te kunnen wegen.

In dit rapport is toegewerkt naar een kader om milieurisico's van vijf vrij verkrijgbare pijnstillers met elkaar te vergelijken. Hiervoor wordt ingegaan op vijf vrij verkrijgbare pijnstillers: paracetamol (acetaminophen), acetylsalicylzuur (aspirine), naproxen, ibuprofen en diclofenac.

Uit de resultaten blijkt dat vooral diclofenac en in mindere mate ibuprofen en naproxen een risico vormen voor het watermilieu. De concentratie diclofenac in oppervlaktewater overschrijdt op ongeveer de helft van de monsterlocaties de door de EU voorgestelde norm. Berekeningen laten zien dat bij diclofenac het gebruik van de gel meer bijdraagt aan de risico's dan het gebruik van systemische (orale) medicatie. Maar ook als alleen naar orale medicatie wordt gekeken, levert diclofenac van de vijf onderzochte pijnstillers de grootste risico's voor het milieu. Gebaseerd op het gebruik per patiënt per dag en de daarbij behorende risico's voor het milieu, zijn ibuprofen en naproxen geen goede vervangers voor diclofenac. Wanneer het niet nodig is om NSAID pijnstillers (diclofenac, ibuprofen of naproxen) te gebruiken én kan worden gekozen voor paracetamol of aspirine, heeft dat vanuit het oogpunt van milieurisico's de voorkeur.

Een volgende stap is dat deze inzichten gebruikt worden wanneer keuzes tussen middelen gemaakt worden, bijvoorbeeld bij inkooprichtlijnen, het preferentiebeleid, en de richtlijnen voor de voorschrijvers, waarin veiligheid en werkzaamheid uiteraard ook meegewogen worden. Ook zouden milieurisico's meegenomen kunnen worden in de afweging welke medicijnen vrij verkrijgbaar kunnen zijn. Daarnaast kan publieksvoorlichting over gepast gebruik en milieurisico's van middelen in de vrije verkoop een toegevoegde waarde hebben. Een zorgvuldige communicatie naar zorgprofessionals en consumenten over gepast gebruik van geneesmiddelen dient meerdere belangen, zowel voor mens als milieu. Hoe dit kan worden uitgevoerd en welke partijen daarin het voortouw nemen, verdient nadere aandacht.

De aanpak die gebruikt is om de vijf pijnstillers te vergelijken leent zich in principe ook voor andere geneesmiddelen. Kant en klare normen of risicogrenzen zijn echter maar voor een beperkt aantal middelen beschikbaar. Een gedegen milieubeoordeling is een kritische stap, die vraagt om een significante investering van tijd en expertise. Ook de onderliggende milieugegevens zijn voor veel geneesmiddelen echter beperkt -of (nog) niet- beschikbaar. In hoeverre dit in de praktijk een vergelijking belemmert, moet case-by-case bekeken worden. Ook met de verwachte database die binnen het EU PREMIER project³⁹ wordt gemaakt is dit niet meteen opgelost; het opzoeken van openbare

³⁹ <https://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/premier>

literatuur kost veel tijd en bovendien zijn van veel geneesmiddelen (vooral wanneer ze zijn toegelaten voor 2006) nooit ecotoxiciteitstesten uitgevoerd.

Daarnaast zouden voor een volledig beeld van de milieuvoetafdruk ook andere duurzaamheidsaspecten, zoals emissie van broeikasgassen, en energie- water-, land- en grondstoffengebruik bij de productie en distributie, meegenomen moeten worden.

12 Literatuurlijst

- Ayobahan SU, Eilebrecht S, Baumann L, Teigeler M, Hollert H, Kalkhof S, Eilebrecht E, Schäfers C. 2020. Detection of biomarkers to differentiate endocrine disruption from hepatotoxicity in zebrafish (*Danio rerio*) using proteomics. *Chemosphere* 240: 124970.
- Bereketoglu C, Pradhan A, Olsson P-E. 2020. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) cause male-biased sex differentiation in zebrafish. *Aquatic toxicology* 223: 105476.
- Boxall ABA, Keller V, Straub J, Monteiro S, Fussell R, Williams R. 2014. Exploiting monitoring data in environmental exposure modelling and risk assessment of pharmaceuticals. *Environment international* 73: 176-185.
- Brun GL, Bernier M, Losier R, Doe K, Jackman P, Lee HB. 2006. Pharmaceutically active compounds in Atlantic Canadian sewage treatment plant effluents and receiving waters, and potential for environmental effects as measured by acute and chronic aquatic toxicity. *Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal* 25 (8): 2163-2176.
- Castro BB, Freches A, Rodrigues M, Nunes B, Antunes S. 2018. Transgenerational effects of toxicants: an extension of the daphnia 21-day chronic assay? *Archives of environmental contamination and toxicology* 74: 616-626.
- Cham EB, Dykman J, Bochner F. 1982. Urinary excretion of aspirin. *British journal of clinical pharmacology* 14 (4): 562-564.
- Claessens M, Vanhaecke L, Wille K, Janssen CR. 2013. Emerging contaminants in Belgian marine waters: single toxicant and mixture risks of pharmaceuticals. *Marine pollution bulletin* 71 (1-2): 41-50.
- Cleuvers M. 2004. Mixture toxicity of the anti-inflammatory drugs diclofenac, ibuprofen, naproxen, and acetylsalicylic acid. *Ecotoxicology and environmental safety* 59 (3): 309-315.
- Coors A, Falkenhain AM, Scheurer M, Länge R. 2022. Evidence for Specific Receptor-Mediated Toxicity of Pharmaceuticals in Aquatic Organisms Derived from Acute and Chronic Standard Endpoints. *Environmental toxicology and chemistry* 41 (3): 601-613.
- Cuiping H, Na Z, Limei H, Tang T, Yang Y, Xiangping N. 2023. Assessment of ecotoxicity effects of aspirin on non-target organism (*Daphnia magna*) via analysis of the responses of oxidative stress, DNA methylation-related genes expressions and life traits changes. *Ecotoxicology*: 1-13.
- Damasceno de Oliveira LL, Antunes SC, Gonçalves F, Rocha O, Nunes B. 2016. Acute and chronic ecotoxicological effects of four pharmaceuticals drugs on cladoceran *Daphnia magna*. *Drug and Chemical Toxicology* 39 (1): 13-21.
- Damasceno de Oliveira LL, Nunes B, Antunes SC, Campitelli-Ramos R, Rocha O. 2018. Acute and chronic effects of three pharmaceutical drugs on the tropical freshwater cladoceran *Ceriodaphnia silvestrii*. *Water, Air, & Soil Pollution* 229: 1-18.

- Daniel D, Dionísio R, de Alkimin GD, Nunes B. 2019. Acute and chronic effects of paracetamol exposure on *Daphnia magna*: how oxidative effects may modulate responses at distinct levels of organization in a model species. *Environmental Science and Pollution Research* 26: 3320-3329.
- David A, Pancharatna K. 2009. Effects of acetaminophen (paracetamol) in the embryonic development of zebrafish, *Danio rerio*. *Journal of applied toxicology* 29 (7): 597-602.
- de Greef J, de Nijs A. 1990. Risk assessment of new chemical substances. Dilution factors of effluents in the Netherlands. . RIVM.
- de Jesus Gaffney V, Cardoso VV, Cardoso E, Teixeira AP, Martins J, Benoliel MJ, Almeida CMM. 2017. Occurrence and behaviour of pharmaceutical compounds in a Portuguese wastewater treatment plant: Removal efficiency through conventional treatment processes. *Environmental Science and Pollution Research* 24: 14717-14734.
- Deltares, TNO. 2020. Emissieschattingen Diffuse bronnen - Emissieregistratie - Huishoudelijk afvalwater.
- Ding T, Lin K, Yang B, Yang M, Li J, Li W, Gan J. 2017. Biodegradation of naproxen by freshwater algae *Cymbella* sp. and *Scenedesmus quadricauda* and the comparative toxicity. *Bioresource technology* 238: 164-173.
- Du J, Mei C-F, Ying G-G, Xu M-Y. 2016. Toxicity thresholds for diclofenac, acetaminophen and ibuprofen in the water flea *Daphnia magna*. *Bulletin of environmental contamination and toxicology* 97: 84-90.
- EC. 2022. ANNEXES to the Proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council amending Directive 2000/60/EC establishing a framework for Community action in the field of water policy, Directive 2006/118/EC on the protection of groundwater against pollution and deterioration and Directive 2008/105/EC on environmental quality standards in the field of water policy. Brussel: Europese Commissie.
- EMA. 2006. Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use London: European Medicines Agency.
- Forrest JA, Clements J, Prescott L. 1982. Clinical pharmacokinetics of paracetamol. *Clinical pharmacokinetics* 7: 93-107.
- Fraker SL, Smith GR. 2004. Direct and interactive effects of ecologically relevant concentrations of organic wastewater contaminants on *Rana pipiens* tadpoles. *Environmental Toxicology: An International Journal* 19 (3): 250-256.
- Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A. 2019. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt.
- Galema J, Harms B. 2023. Kwantitatief Gedragsonderzoek Ongebruikte Medicijnen - Een COM-B benadering. NHL Stenden Hogeschool.
- Galus M, Kirischian N, Higgins S, Purdy J, Chow J, Rangaranjan S, Li H, Metcalfe C, Wilson JY. 2013. Chronic, low concentration exposure to pharmaceuticals impacts multiple organ systems in zebrafish. *Aquatic toxicology* 132: 200-211.

- Hoijtink R, Vroege, Schreuders R. 2020. Protocol monitoring en toestandsbeoordeling oppervlaktewaterlichamen KRW. Rijkswaterstaat.
- Isidori M, Lavorgna M, Nardelli A, Parrella A, Previtera L, Rubino M. 2005. Ecotoxicity of naproxen and its phototransformation products. *Science of The Total Environment* 348 (1-3): 93-101.
- Junaid M, Wang Y, Hamid N, Deng S, Li W-G, Pei D-S. 2019. Prioritizing selected PPCPs on the basis of environmental and toxicogenetic concerns: A toxicity estimation to confirmation approach. *Journal of hazardous materials* 380: 120828.
- Kim P, Park Y, Ji K, Seo J, Lee S, Choi K, Kho Y, Park J, Choi K. 2012. Effect of chronic exposure to acetaminophen and lincomycin on Japanese medaka (*Oryzias latipes*) and freshwater cladocerans *Daphnia magna* and *Moina macrocopa*, and potential mechanisms of endocrine disruption. *Chemosphere* 89 (1): 10-18.
- Kleinbloesem C, Ouwkerk M, Spitznagel W, Wilkinson F, Kaiser R. 1995. Pharmacokinetics and bioavailability of percutaneous ibuprofen. *Arzneimittel-forschung* 45 (10): 1117-1121.
- Kwak K, Ji K, Kho Y, Kim P, Lee J, Ryu J, Choi K. 2018. Chronic toxicity and endocrine disruption of naproxen in freshwater waterfleas and fish, and steroidogenic alteration using H295R cell assay. *Chemosphere* 204: 156-162.
- Li Q, Wang P, Chen L, Gao H, Wu L. 2016. Acute toxicity and histopathological effects of naproxen in zebrafish (*Danio rerio*) early life stages. *Environmental Science and Pollution Research* 23: 18832-18841.
- Lienert J, Güdel K, Escher BI. 2007. Screening method for ecotoxicological hazard assessment of 42 pharmaceuticals considering human metabolism and excretory routes. *Environmental science & technology* 41 (12): 4471-4478.
- Marques CR, Abrantes N, Gonçalves F. 2004. Life-history traits of standard and autochthonous cladocerans: I. Acute and chronic effects of acetylsalicylic acid. *Environmental Toxicology: An International Journal* 19 (5): 518-526.
- Melvin SD, Cameron MC, Lanctôt CM. 2014. Individual and mixture toxicity of pharmaceuticals naproxen, carbamazepine, and sulfamethoxazole to Australian striped marsh frog tadpoles (*Limnodynastes peronii*). *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A* 77 (6): 337-345.
- Miles S, Furman B. 2018. Aspirin. Reference Module in Biomedical Sciences. Elsevier.
- Moermond C, Montforts M, Roex E, Venhuis B. 2020. Medicijnresten en waterkwaliteit: een update.
- Moermond C, Montforts M, Smit C. 2019. Informatieblad nut en noodzaak van normen voor medicijnresten in oppervlaktewater. Bilthoven: RIVM.
- Moermond CT, Kase R, Korkaric M, Ågerstrand M. 2016. CRED: Criteria for reporting and evaluating ecotoxicity data. *Environmental toxicology and chemistry* 35 (5): 1297-1309.
- Näslund J, Asker N, Fick J, Larsson DJ, Norrgren L. 2020. Naproxen affects multiple organs in fish but is still an environmentally better alternative to diclofenac. *Aquatic toxicology* 227: 105583.

- Nunes B, Antunes SC, Santos J, Martins L, Castro BB. 2014. Toxic potential of paracetamol to freshwater organisms: a headache to environmental regulators? *Ecotoxicology and environmental safety* 107: 178-185.
- Quinn B, Gagné F, Blaise C. 2008. An investigation into the acute and chronic toxicity of eleven pharmaceuticals (and their solvents) found in wastewater effluent on the cnidarian, *Hydra attenuata*. *Science of The Total Environment* 389 (2-3): 306-314.
- Richards SM, Cole SE. 2006. A toxicity and hazard assessment of fourteen pharmaceuticals to *Xenopus laevis* larvae. *Ecotoxicology* 15: 647-656.
- Sarma S, González-Pérez BK, Moreno-Gutiérrez RM, Nandini S. 2014. Effect of paracetamol and diclofenac on population growth of *Platonus patulus* and *Moina macrocopa*. *Journal of Environmental Biology* 35 (1): 119.
- Sehonova P, Phalova L, Blahova J, Doubkova V, Prokes M, Tichy F, Fiorino E, Faggio C, Svobodova Z. 2017. Toxicity of naproxen sodium and its mixture with tramadol hydrochloride on fish early life stages. *Chemosphere* 188: 414-423.
- Siegers C-P, Loeser W, Giesemann J, Oltmanns D. 1984. Biliary and renal excretion of paracetamol in man. *Pharmacology* 29 (5): 301-303.
- Smith GR, Burgett AA. 2005. Effects of three organic wastewater contaminants on American toad, *Bufo americanus*, tadpoles. *Ecotoxicology* 14: 477-482.
- Steenmeijer M, Pieters L, Warmerhoven N, Huiberts E, Stoelinga M, Zijp M, Zelm Rv, Waaijers-van der Loop S. 2022. Het effect van de Nederlandse zorg op het milieu. Methode voor milieuvoetafdruk en voorbeelden voor een goede zorgomgeving. RIVM-rapport; 2022-0127.
- Stuer-Lauridsen F, Birkved M, Hansen L, Lützhøft H-CH, Halling-Sørensen B. 2000. Environmental risk assessment of human pharmaceuticals in Denmark after normal therapeutic use. *Chemosphere* 40 (7): 783-793.
- Tominaga FK, Boiani NF, Silva TT, Garcia VSG, Borrelly SI. 2022. Acute and chronic ecotoxicological effects of pharmaceuticals and their mixtures in *Daphnia similis*. *Chemosphere* 309: 136671.
- UBA. 2023. German Environment Agency. Ibuprofen EQS dossier - Final after SCHEER. November 2023. <https://circabc.europa.eu/ui/group/9ab5926d-bed4-4322-9aa7-9964bbe8312d/library/0f6853c4-eda7-405f-ae6e-22d62ce1828b/details>
- Upton R, Buskin J, Williams R, Holford N, Riegelman S. 1980. Negligible excretion of unchanged ketoprofen, naproxen, and probenecid in urine. *Journal of pharmaceutical sciences* 69 (11): 1254-1257.
- Van der Grinten E, van der Maede T, Van Vlaardingen P, Venhuis B, Moermond C. 2016. Milieufafwegingen in de geneesmiddelenvoorziening, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM).
- Vree TB, Van Den Biggelaar-Martea M, Verwey-Van Wissen CP, Vree JB, Guelen PJ. 1993. Pharmacokinetics of naproxen, its metabolite O-desmethylnaproxen, and their acyl glucuronides in humans. *Biopharmaceutics & drug disposition* 14 (6): 491-502.

- Wang DC-Y, Chu W-L, Kok Y-Y. 2015. Assessment of Paracetamol (Acetaminophen) Toxicity in Microalgae. *Polish Journal of Environmental Studies* 24 (2).
- Watanabe H, Tamura I, Abe R, Takanobu H, Nakamura A, Suzuki T, Hirose A, Nishimura T, Tatarazako N. 2016. Chronic toxicity of an environmentally relevant mixture of pharmaceuticals to three aquatic organisms (alga, daphnid, and fish). *Environmental toxicology and chemistry* 35 (4): 996-1006.
- Xu C, Niu L, Guo H, Sun X, Chen L, Tu W, Dai Q, Ye J, Liu W, Liu J. 2019. Long-term exposure to the non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) naproxen causes thyroid disruption in zebrafish at environmentally relevant concentrations. *Science of The Total Environment* 676: 387-395.
- Zorita S, Mårtensson L, Mathiasson L. 2009. Occurrence and removal of pharmaceuticals in a municipal sewage treatment system in the south of Sweden. *Science of The Total Environment* 407 (8): 2760-2770.

Bijlage 1 Systematische literatuurrecherche Embase - ecotoxiciteitsgegevens

Wat is er bekend over de ecotoxiciteit van naproxen, paracetamol en aspirine?	
Bijgewerkt: 06-02-2023	<i>Melvin Faber</i>
Informatiespecialist: Floor Boekelman	Database(s): Embase.com
<p>Toelichting: Er wordt gekeken naar de ecotoxiciteit van drie verschillende pijnstillers. Het gaat om naproxen, paracetamol en aspirine.</p> <p>Er wordt gezocht naar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Naproxen • Paracetamol • Aspirine <p>in combinatie met ecotoxiciteit.</p>	

Zoekopbrengst

	Embase.com
Naproxen	229
Paracetamol	643
Aspirine	285

Embase.com

No.	Query	Results
#26	#13 AND #23	285
#25	#9 AND #23	643
#24	#5 AND #23	229
#23	#18 OR #22	115386
#22	#19 OR #20 OR #21	63291
#21	'bioaccumulat*':ti,ab OR 'biomagnific*':ti,ab OR 'bioconcentrat*':ti,ab	21630
#20	'bioaccumulation'/exp OR 'bioconcentration'/exp OR 'biomagnification'/exp	54889
#19	'bioaccumulation factor'/exp OR 'bioconcentration factor'/exp OR 'biomagnification factor'/exp	277
#18	#14 OR #15 OR #16 OR #17	57301
#17	'environmental aspects and related phenomena'/exp AND ('toxicity'/exp/mj OR 'toxicity assay'/exp/mj)	30021
#16	'ecotox*':ti,ab OR 'plant toxicity':ti,ab OR (('ecological*' NEAR/2 'toxic*'):ti,ab)	13969
#15	'phytotoxicity'/exp OR 'phytotoxicity assay'/exp	7561

No.	Query	Results
#14	'ecotoxicity'/exp OR 'ecotoxicology'/exp	22526
#13	#10 OR #11 OR #12	247867
#12	'aspirin*':ti	27627
#11	'acetylsalicylic acid*':ti,ab OR '50 78 2':rn OR '2-acetoxybenzoic acid*':ti,ab	233321
#10	'acetylsalicylic acid'/exp	245323
#9	#6 OR #7 OR #8	111173
#8	'tylenol*':ti	84
#7	'paracetamol*':ti,ab OR '103 90 2':rn OR '(4-hydroxyphenyl)acetamide*':ti,ab	107560
#6	'paracetamol'/exp	109070
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	30035
#4	'naprosyn*':ti OR 'anaprox*':ti OR 'naprelan*':ti OR 'aleve':ti	69
#3	'naproxen*':ti,ab OR '22204 53 1':rn OR '(6-methoxynaphthalen-2-yl)propanoic acid*':ti,ab	29945
#2	'naproxen derivative'/exp	204
#1	'naproxen'/exp	29105

UITLEG SYNTAX EMBASE:

- * vervangt 1 of meer letters.
i.e. immun* vangt hits met *immune, immunity, etc.*
- NEAR/n De woorden moeten niet meer dan **n** woorden uit elkaar staan
i.e. **immune NEAR/2 reaction** vangt hits met *reaction of the immune system,*
maar bijv. niet *reaction of scientists on current knowledge immune system*
- /exp Dit wordt gebruikt met Embase trefwoorden. Embase trefwoorden bestaan uit een boom- structuur. **Explode** geeft aan dat ook onderliggende trefwoorden meegenomen moeten worden.
i.e. "immune system/exp" neemt ook literatuur mee met het trefwoord "t lymphocyte".
- /mj Dit wordt gebruikt met Embase trefwoorden. Ieder artikel voegt een hiërarchie toe aan de trefwoorden. 1 of meer trefwoorden zijn de **major focus** van het artikel (het hoofd onderwerp). Andere trefwoorden zijn relevant, maar niet het hoofdonderwerp. Deze worden dus geëxcludeerd met /mj.
- x:ti,ab Dit zoekt naar woord x in de titel en abstract. Er kan ook gezocht worden in alleen titel, of alleen abstract.

Bijlage 2 PEC berekeningen

Tabel B2.1 Berekende influent, effluent en oppervlaktewaterconcentraties van de verschillende pijnstillers op basis van gebruik, excretie en verdunning met afvalwater.

Stof	Paracetamol			Acetylsalicylzuur			Naproxen			Ibuprofen			Diclofenac		
Jaar	2020	2021	2022	2020	2021	2022	2020	2021	2022	2020	2021	2022	2020	2021	2022
Systemisch gebruik (kg) ^a	1.140.034	1.060.549	1.126.967	4.574	6.270	5.767	25.526	26.384	27.692	95.908	96.972	113.456	3.646	3.541	3.509
Onveranderde uitscheiding uit lichaam bij systemisch gebruik (fractie) ^b	0,04			0,1			0,1			0,081			0,01		
Topicaal gebruik ^a	-			-			-			566	480	598	1.446	1.556	1.562
Onveranderde uitscheiding uit lichaam bij topicaal gebruik (fractie) ^c	-			-			-			0,018			0,00065		
Afspoeling (fractie) ^d										0,813			0,935		
Totale hoeveelheid rioolwater (m ³) ^e	1.960.000.000														
Geschatte influent concentraties (µg L ⁻¹)	23,27	21,64	23,00	0,23	0,32	0,29	1,30	1,35	1,41	4,20	4,21	4,94	0,71	0,76	0,76

Stof	Paracetamol			Acetylsalicylzuur			Naproxen			Ibuprofen			Diclofenac		
	2020	2021	2022	2020	2021	2022	2020	2021	2022	2020	2021	2022	2020	2021	2022
Verwijdingsrendement RWZI (%) ^f	99			99			92			96			10		
Geschatte effluent concentraties ($\mu\text{g L}^{-1}$)	0,23	0,22	0,23	0,002	0,003	0,003	0,10	0,11	0,11	0,17	0,17	0,20	0,64	0,68	0,69
Verdunningsfactor oppervlaktewater (-) ^g	10														
Geschatte oppervlaktewater concentraties ($\mu\text{g L}^{-1}$)	0,023	0,022	0,023	0,0002	0,0003	0,0003	0,010	0,011	0,011	0,017	0,017	0,020	0,064	0,068	0,069

a: op basis van de informatie uit Hoofdstuk 3

b: op basis van de informatie uit Hoofdstuk 4

c: berekend op basis van absorptie en uitscheiding bij systemisch gebruik

d: gecorrigeerd voor absorptie en op basis van 100% uitspoeling naar het riool. Voor ibuprofen is in Nederland enkel één product (een pleister) als geneesmiddel voor gebruik op de huid geregistreerd. Het is te verwachten dat ook een deel van de actieve stof met de pleister in de prullenbak beland, deze fractie is echter niet bekend. De uitspoeling naar het riool is daarmee een (extra) overschatting voor ibuprofen.

e: op basis van bedrijfsvergelijking zuiveringsbeheer 2021. <https://unievanwaterschappen.nl/wp-content/uploads/2022/10/Bedrijfsvergelijking-Zuiveringsbeheer-2022.pdf>

f: op basis van de informatie uit Hoofdstuk 5

g: standaard verdunningsfactor gebruikt bij de toelating voor humane geneesmiddelen om de oppervlaktewaterconcentratie te schatten

Bijlage 3 Afleiding risicogrens paracetamol

De risicogrens ($PNEC_{\text{water}}$) voor paracetamol is afgeleid door de laagste betrouwbare en relevante chronische ecotoxiciteitswaarde te delen door een standaard veiligheidsfactor van 10. Eerst zijn alle relevante eindpunten van toxiciteitsstudies in een tabel verzameld (zie Tabel B3.1). Daarna is de studie met de laagste waarde beoordeeld op betrouwbaarheid met gebruik van de CRED methode van Moermond et al. (2016). Indien de studie een betrouwbaarheidsscore van R1 (betrouwbaar) of R2 (betrouwbaar maar met beperkingen) toegewezen kreeg, dan werd deze waarde toegepast om de $PNEC_{\text{water}}$ te bepalen. Indien de studie een R3 (niet betrouwbaar) of R4 (betrouwbaarheid kan niet beoordeeld worden) toegewezen kreeg, dan werd de volgende studie met de laagste eindwaarde beoordeeld, net zo lang totdat er een studie beoordeeld werd als R1 of R2. Er is expliciet voor gekozen om niet alle studies te beoordelen omwille van tijd. Wanneer een gedegen norm (of een risicogrens met beleidsmatige status) nodig is, moet een uitgebreidere beoordeling uit worden gevoerd.

Voor paracetamol zijn in totaal vier studies beoordeeld. De laagste toxiciteitswaarde werd gevonden voor de vissensoort *Danio rerio* in het embryostadium. Omdat er drie soortgelijke testen werden gevonden, maar met uiteenlopende resultaten, zijn alle drie de studies beoordeeld op betrouwbaarheid. Twee studies met *D. rerio* werden beoordeeld als niet betrouwbaar (R3), de andere studie als betrouwbaar maar met beperkingen (R2). Het afkeuren van de twee studies (R3) is gebeurd vanwege diverse redenen, waaronder:

- Geen chemische analyses van de stof in het medium. Hierdoor kon de daadwerkelijke blootstelling aan de actieve stof niet bepaald worden.
- Onverwachte resultaten in de controle, bijvoorbeeld verhoogde mortaliteit of verlaagde reproductie.
- Onvoldoende informatie over het testorganisme (bijvoorbeeld strain, herkomst), de testcondities en/of uitvoering van de controle(s).

Op basis van de betrouwbare studie met *D. rerio* embryo's bleek de soort niet het gevoeligste te zijn voor paracetamol. De eerstvolgende studie (de vierde studie die beoordeeld is) met crustacea *Moina macrocopa* wordt wel als betrouwbaar beoordeeld (R2). Op basis van de 7d NOEC van $0,32 \text{ mg L}^{-1}$ is een $PNEC_{\text{water}}$ afgeleid van $0,032 \text{ mg L}^{-1}$, oftewel $32 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$.

Tabel B3.1 Chronische toxiciteitsgegevens voor paracetamol (acetaminofen).

CHRONISCHE data paracetamol							
Soort	Duur	Para- meter	Waarde [mg L⁻¹]	Eindpunt(en)	Opmerking	Referentie	Betrouwbaarheid
Algae							
<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	72h-96h	NOEC	120	Specifieke groeisnelheid	Groei EC10: >240 mg L ⁻¹ (gemeten met OD ₆₂₀) Chlorophyl a EC10: 205,5 mg L ⁻¹	Wang et al. (2015)	
<i>Chlorella vulgaris</i>	0-96h	NOEC	≥240	Specifieke groeisnelheid	Groei EC10: >240 mg L ⁻¹ (gemeten met OD ₆₂₀) Chlorophyl a EC10: >240 mg L ⁻¹	Wang et al. (2015)	n.r.
<i>Phaeodactylum tricornutum</i>	72h	EC10	93,4	Gemiddelde specifieke groeisnelheid	Zoutwatersoort	Claessens et al. (2013)	
<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72h	NOEC	88,7	Inhibitie groei		Watanabe et al. (2016)	
<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72h	EC25	>0,032	Inhibitie groei	Geen NOEC/EC10 beschikbaar	Brun et al. (2006)	n.r.
<i>Raphidocelis subcapitata</i>	0-96h	NOEC	≥240	Specifieke groeisnelheid	Groei EC10: >240 mg L ⁻¹ (gemeten met OD ₆₂₀) Chlorophyl a EC10: 91,4 mg L ⁻¹	Wang et al. (2015)	n.r.
<i>Scenedesmus dimorphus</i>	0-96h	NOEC	≥240	Specifieke groeisnelheid	Groei EC10: >240 mg L ⁻¹ (gemeten met OD ₆₂₀) Chlorophyl a EC10: 149,0 mg L ⁻¹	Wang et al. (2015)	n.r.
<i>Stichococcus bacillaris</i>	0-96h	NOEC	≥240	Specifieke groeisnelheid	Groei EC10: >240 mg L ⁻¹ (gemeten met OD ₆₂₀) Chlorophyl a EC10: 106,8 mg L ⁻¹	Wang et al. (2015)	n.r.
Rotifera							
<i>Platyonus patulus</i>	25d	NOEC	16	Snelheid populatietoename	Studie geeft aan significante effecten bij concentraties > 16 mg L ⁻¹	Sarma et al. (2014)	
Crustacea							
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	6-8d	NOEC	3,41	Aantal nakomelingen		Watanabe et al. (2016)	

CHRONISCHE data paracetamol							
Soort	Duur	Para- meter	Waarde [mg L⁻¹]	Eindpunt(en)	Opmerking	Referentie	Betrouwbaarheid
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	7d	EC25	>0,032	Reproductie	Geen NOEC/EC10 beschikbaar	Brun et al. (2006)	n.r.
<i>Ceriodaphnia silvestrii</i>	8d	NOEC	1	Reproductie / snelheid populatietoename		Damasceno de Oliveira et al. (2018)	
<i>Daphnia longispina</i>	21d	NOEC	7,9	Aantal nakomelingen	Snelheid populatietoename 21d NOEC: 11,8 mg L ⁻¹ Leeftijd eerste reproductie 21d NOEC: 17,8 mg L ⁻¹ Overleving 21d NOEC: 26,7 mg L ⁻¹	Nunes et al. (2014)	
<i>Daphnia magna</i>	21d	NOEC	≥0,08	Aantal nakomelingen		Daniel et al. (2019)	n.r.
<i>Daphnia magna</i>	21d	NOEC	1,6	Leeftijd eerste reproductie / populatietoename	Aantal nakomelingen 21d NOEC: ≥4 mg L ⁻¹ Aantal nakomelingen 12d NOEC: 1,6 mg L ⁻¹	Castro et al. (2018)	
<i>Daphnia magna</i>	21d	NOEC	5,72	Reproductie	Overleving 21d NOEC: 5,72 mg L ⁻¹ (geen overleving bij hogere testconcentratie)	Kim et al. (2012)	
<i>Daphnia magna</i>	21d	NOEC	≥1,25	Aantal nakomelingen / snelheid populatietoename		Damasceno de Oliveira et al. (2016)	n.r.
<i>Daphnia magna</i>	21d	EC10	0,64	Aantal eieren	Aantal broedsels per vrouwtje 21d EC10: 1,35 mg L ⁻¹ Aantal schilden per volwassene 21d EC10: 2,39 mg L ⁻¹ Lengte 21d EC10: 2,72 mg L ⁻¹	Du et al. (2016)	

CHRONISCHE data paracetamol							
Soort	Duur	Para- meter	Waarde [mg L⁻¹]	Eindpunt(en)	Opmerking	Referentie	Betrouwbaarheid
<i>Daphnia magna</i>	21d	NOEC	0,79*	Overleving	*Afgelezen, geen statistische test uitgevoerd door auteur (30;90;100;100% sterfte bij hogere test concentraties) Snelheid populatietoename 21d NOEC: 2,7 mg L ⁻¹ Leeftijd eerste reproductie 21d NOEC: ≥4 mg L ⁻¹ Aantal nakomelingen 21d NOEC: ≥1,7 mg L ⁻¹	Nunes et al. (2014)	
<i>Daphnia magna</i>	21d	NOEC	1	Reproductie / lichaamslengte	Overleving 21d NOEC: 10 mg L ⁻¹	Vertrouwelijk studierapport, verkregen via Haleon	
<i>Moina macrocopa</i>	7d	NOEC	0,32	Reproductie	Gebaseerd op enkel aantal nakomelingen per broed. Overleving 21d NOEC: 8,58 mg L ⁻¹	Kim et al. (2012)	R2 (kritisch)
<i>Moina macrocopa</i>	10d	NOEC	16	Snelheid populatietoename		Sarma et al. (2014)	
Pisces							
<i>Danio rerio</i> (embryo's / larven)	7d	LOEC	0,001	Lichaamslengte	Overleving / succesvolle geboorten / lichaamsgewicht NOEC: 0,001 mg L ⁻¹	David & Pancharatna (2009)	R3
<i>Danio rerio</i> (embryo's/ larven)	9d	NOEC	≥98	Overleving / succesvolle geboorten / overleving na geboorte		Watanabe et al. (2016)	R2 (niet kritisch en n.r.)

CHRONISCHE data paracetamol							
Soort	Duur	Para- meter	Waarde [mg L⁻¹]	Eindpunt(en)	Opmerking	Referentie	Betrouwbaarheid
<i>Danio rerio</i>	42d	NOEC	0,0005	Aantal embryo's per vrouwtje	Embryo overleving / afwijkingen in de ontwikkeling 96h LOEC: 0,0005 mg L ⁻¹	Galus et al. (2013)	R3
<i>Danio rerio</i>	21d	NOEC	0,373	Aantal bevruchte eieren	Bevruchtingspercentage: 21d NOEC: $\geq 1,152$ mg L ⁻¹	Ayobahan et al. (2020)	
<i>Oryzias latipes</i>	33d	NOEC	9,5	Overleving na geboorte	Groei NOEC: $\geq 9,5$ mg L ⁻¹	Kim et al. (2012)	
<i>Pimephales promelas</i>	32d	NOEC	0,46	Overleving na geboorte		Vertrouwelijk studierapport, verkregen via Haleon	
Amphibia							
<i>Bufo americanus</i>	14d	NOEC	≥ 1	Gewicht	Voor overleving kan geen NOEC worden afgeleid op basis van de beschikbare gegevens	Smith & Burgett (2005)	n.r.
<i>Rana pipiens</i>	24d / 28d	NOEC	≥ 1	Overleving / lichaamsgewicht		Fraker & Smith (2004)	n.r.
<i>Xenopus laevis</i> (blastulae)	96h	NOEC	≥ 100	Misvorming		Richards & Cole (2006)	n.r.

NOEC - No Observed Effect Concentration
 EC10/25 - 10/25% Effect Concentration
 n.r. - niet relevant

Bijlage 4 Afleiding risicogrens acetylsalicylzuur

De risicogrens ($PNEC_{water}$) voor acetylsalicylzuur is afgeleid door de laagst gevonden betrouwbare en relevante chronische ecotoxiciteitswaarde te delen door een standaardveiligheidsfactor van 10. Eerst zijn alle relevante eindpunten van toxiciteitsstudies in een tabel verzameld (zie Tabel B4.1). Daarna is de studie met de laagste waarde beoordeeld op betrouwbaarheid met gebruik van de CRED methode van Moermond et al. (2016). Indien de studie een betrouwbaarheidsscore van R1 (betrouwbaar) of R2 (betrouwbaar maar met beperkingen) toegewezen kreeg, dan werd deze waarde toegepast om de $PNEC_{water}$ te bepalen. Indien de studie een R3 (niet betrouwbaar) of R4 (betrouwbaarheid kan niet beoordeeld worden) toegewezen kreeg, dan werd de volgende studie met de laagste eindwaarde beoordeeld, net zo lang totdat er een studie beoordeeld werd als R1 of R2. Wanneer een gedegen norm (of een risicogrens met beleidsmatige status) nodig is, moet een uitgebreidere beoordeling uit worden gevoerd.

Voor acetylsalicylzuur zijn in totaal vijf studies beoordeeld. De laagste toxiciteitswaarde werd gevonden voor de crustacea *Daphnia magna*. Voor deze soort zijn vier verschillende studies gevonden in de wetenschappelijke literatuur. Omdat het soortgelijke testen betrof, maar met uiteenlopende resultaten, zijn al deze studies beoordeeld op betrouwbaarheid. Twee studies met *D. magna* werden beoordeeld als niet betrouwbaar (R3), één als R4 (niet te beoordelen) en één als betrouwbaar (R1). Het afkeuren van de twee studies (R3) is gebeurd vanwege diverse redenen, waaronder:

- Geen chemische analyses van de stof in het medium. Hierdoor kon de daadwerkelijke blootstelling aan de actieve stof niet bepaald worden.
- Geen duidelijke toename in respons (effecten) bij toenemende blootstelling

Op basis van de betrouwbare studie met *D. magna* blijkt de soort alsnog niet het gevoeligst te zijn voor acetylsalicylzuur. De eerstvolgende studie met *Danio rerio* wordt wel als betrouwbaar beoordeeld (R1). Op basis van de 30d NOEC van 0,283 mg L⁻¹ is een $PNEC_{water}$ afgeleid van 0,0283 mg L⁻¹, oftewel 28 µg L⁻¹.

Tabel B4.1 Chronische toxiciteitsgegevens voor acetylsalicylzuur.

CHRONISCHE data Acetylsalicylzuur							
Soort	Duur	Parameter	Waarde [mg L⁻¹]	Eindpunt(en)	Opmerking	Referentie	Betrouwbaarheid
Algae							
<i>Desmodesmus subcapitatus</i>	72h	NOEC	14,7	Groeisnelheid		Vertrouwelijk studierapport, verkregen via Bayer	
Crustacea							
<i>Daphnia longispina</i>	21d	NOEC	1	Aantal levende nakomelingen	Overleving 21d NOEC: >10 mg L ⁻¹ Groeisnelheid 21d NOEC: onduidelijk o.b.v. data Leeftijd eerste reproductie 21d NOEC: >10 mg L ⁻¹ Nakomelingen per broed 21d NOEC: 1.8 mg L ⁻¹ Grootte nakomelingen eerste broed 21d NOEC: >10 mg L ⁻¹	Marques et al. (2004)	
<i>Daphnia magna</i>	21d	NOEC	1	Aantal levende nakomelingen / Nakomelingen per broed / Grootte van nakomelingen eerste broed	Overleving 21d NOEC: >10 mg L ⁻¹ Groeisnelheid 21d NOEC: >10 mg L ⁻¹ Leeftijd eerste reproductie 21d NOEC: >10 mg L ⁻¹	Marques et al. (2004)	R3

CHRONISCHE data Acetylsalicylzuur							
Soort	Duur	Parameter	Waarde [mg L⁻¹]	Eindpunt(en)	Opmerking	Referentie	Betrouwbaarheid
<i>Daphnia magna</i>	21d	NOEC	<0,005	Lichaamslengte	Dagen tot eerste broedsel 21d NOEC: ≥5 mg L ⁻¹ Aantal eieren eerste broed 21d NOEC: ≥5 mg L ⁻¹ Aantal broedsels per individu 21d NOEC: ≥5 mg L ⁻¹ Aantal eieren per individu 21d NOEC: ≥5 mg L ⁻¹	Cuiping et al. (2023)	R3
<i>Daphnia magna</i>	21d	EC50	61-68	Reproductie	Oorspronkelijke bron US EPA Ecotox database (nu niet meer beschikbaar). Geen NOEC gegeven	Stuer- Lauridsen et al. (2000)	R4
<i>Daphnia magna</i>	21d	NOEC	≥1	Reproductie		Vertrouwelijk studierapport, verkregen via Bayer	R1 (niet kritisch en n.r.)
<i>Daphnia similis</i>	21d	NOEC	2,5	Aantal nakomelingen		Tominaga et al. (2022)	
Pisces							
<i>Danio rerio</i> (juveniles)	120h	NOEC	50	Aantal nakomelingen		Bereketoglu et al. (2020)	

CHRONISCHE data Acetylsalicylzuur							
Soort	Duur	Parameter	Waarde [mg L⁻¹]	Eindpunt(en)	Opmerking	Referentie	Betrouwbaarheid
<i>Danio rerio</i>	30d	NOEC	0,283	Groeisnelheid nakomelingen (lengte en gewicht)	Positief effect op lengte en gewicht nakomelingen gevonden bij de hogere testconcentratie van 0,834 mg L ⁻¹ Overleving nakomelingen 30d NOEC: ≥0,834 mg L ⁻¹ Overleving 30d NOEC: ≥0,834 mg L ⁻¹ Nakomelingen 30d NOEC: ≥0,834 mg L ⁻¹	Vertrouwelijk studierapport, verkregen via Bayer	R1

NOEC - No Observed Effect Concentration

EC50 - 50% Effect Concentration

n.r. - niet relevant

Bijlage 5 Afleiding risicogrens naproxen

De risicogrens ($PNEC_{\text{water}}$) voor naproxen is afgeleid door de laagst gevonden betrouwbare en relevante chronische ecotoxiciteitswaarde te delen door een standaardveiligheidsfactor van 10. Eerst zijn alle relevante eindpunten van toxiciteitsstudies in een tabel verzameld (zie Tabel B5.1). Daarna is de studie met de laagste waarde qua eindpunt beoordeeld op betrouwbaarheid met gebruik van de CRED methode van Moermond et al. (2016). Indien de studie een betrouwbaarheidsscore van R1 (betrouwbaar) of R2 (betrouwbaar maar met beperkingen) toegewezen kreeg, dan werd deze waarde toegepast om de $PNEC_{\text{water}}$ te bepalen. Indien de studie een R3 (niet betrouwbaar) of R4 (betrouwbaarheid kan niet beoordeeld worden) toegewezen kreeg, dan werd de volgende studie met de laagste eindwaarde beoordeeld, net zo lang totdat er een studie beoordeeld werd als R1 of R2. Er is expliciet voor gekozen om niet alle studies te beoordelen omwille van tijd, hiervoor wordt geadviseerd een uitgebreide beoordeling in het kader van normstelling uit te voeren.

Voor naproxen is één studie beoordeeld. De laagste, relevante toxiciteitswaarde werd gevonden voor de vissensoort *Danio rerio*. De uitkomsten van de studie werden als betrouwbaar beoordeeld (R2). Voor deze soort zijn er ook andere studies gevonden, maar deze verschilden qua opzet en werden daarmee niet vergelijkbaar geacht.

Op basis van de 60d NOEC van $0,001 \text{ mg L}^{-1}$ is een $PNEC_{\text{water}}$ afgeleid van $0,0001 \text{ mg L}^{-1}$, oftewel $0,1 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$.

Tabel B5.1 Chronische toxiciteitsgegevens voor naproxen.

CHRONISCHE data Naproxen							
Soort	Duur	Para- meter	Waarde [mg L⁻¹]	Eindpunt(en)	Opmerking	Referentie	Betrouwbaarheid
Cyanobacteria							
<i>Anabaena flos-aqua</i>	72h	NOEC	4	Groeisnelheid		ERA AstraZeneca / FASS.se	
Algae							
<i>Cymbella sp.</i>	72h	NOEC	≥0,1	Groeisnelheid	Door de rapportage van de gegevens kan niet geconcludeerd worden of een van de hogere test concentraties als NOEC aangewezen kan worden	Ding et al. (2017)	n.r.
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	72h	EC10	32,7	Groeisnelheid		Coors et al. (2022)	
<i>Desmodesmus subspicatus</i>	72h	EC10	321,5	Groeisnelheid		Cleuvers (2004)	
<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72h	EC25	>0,032	Groeisnelheid		Brun et al. (2006)	n.r.
<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72h	NOEC	6,2	Groeisnelheid		ERA van AstraZeneca / FASS.se	
Cnidaria							
<i>Hydra attenuata</i>	96h	NOEC	1	Morfologie		Quinn et al. (2008)	
Crustacea							
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	7d	EC25	>0,032	Reproductie		Brun et al. (2006)	n.r.
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	7d	EC50	0,33	Reproductie	Naproxennatrium 7d EC50: 0,68 mg L ⁻¹ NOECs niet beschikbaar	Isidori et al. (2005)	

CHRONISCHE data Naproxen							
Soort	Duur	Para- meter	Waarde [mg L⁻¹]	Eindpunt(en)	Opmerking	Referentie	Betrouwbaarheid
<i>Daphnia magna</i>	21d	EC10	>25	Reproductie	Reproductie 21d NOEC: ≥25 mg L ⁻¹	Coors et al. (2022)	n.r.
<i>Daphnia magna</i>	21d	NOEC	10	Aantal nakomelingen per vrouwtje / aantal nakomelingen per broed /lichaamslengte	Overleving / eerste dag tot reproductie 21d NOEC: ≥30 mg L ⁻¹	Kwak et al. (2018)	
<i>Daphnia magna</i>	21d	NOEC	0,15	Overleving / reproductie / groei		ERA AstraZeneca	
<i>Moina macrocopa</i>	7d	NOEC	0,3	Aantal nakomelingen per vrouwtje	Overleving / eerste dag tot reproductie 7d NOEC: ≥30 mg L ⁻¹ Aantal nakomelingen per broed 7d: 1,1 mg L ⁻¹	Kwak et al. (2018)	
Pisces							
<i>Cyprinus carpio</i>	3dpf	NOEC	<0,01	Succesvolle geboorten	Ontwikkeling / lichaamsgewicht /lichaamslengte 32d NOEC: <0,01 mg L ⁻¹ Overleving 32d NOEC: ≥0,2 mg L ⁻¹	Sehonova et al. (2017)	
<i>Danio rerio</i> (juvenielen)	5d	NOEC	10	Succesvolle geboorten		Bereketoglu et al. (2020)	

CHRONISCHE data Naproxen							
Soort	Duur	Para- meter	Waarde [mg L⁻¹]	Eindpunt(en)	Opmerking	Referentie	Betrouwbaarheid
<i>Danio rerio</i> (embryo's / larven)	7d	NOEC	<10	Lichaamsgewicht / misvormingen	Overleving 168hpf NOEC: 20 mg L ⁻¹ Succesvolle geboorten 72hpf NOEC: <10 mg L ⁻¹	Junaid et al. (2019)	
<i>Danio rerio</i>	120hpf	NOEC	50	Succesvolle geboorten	Succesvolle geboorten 72hpf NOEC: 20 mg L ⁻¹	Li et al. (2016)	
<i>Danio rerio</i>	60d	NOEC	0,001	Overleving / lichaamsgewicht / lichaamslengte		Xu et al. (2019)	R2
<i>Gasterosteus aculeatus</i>	27d	NOEC	0,07	Overleving / lichaamsgewicht / kaakletsel	Overleving 21d NOEC: 0,30 mg L ⁻¹	Näslund et al. (2020)	
<i>Oryzias latipes</i>	30dph	NOEC	0,05	Overleving juvenielen	Tijd tot geboorte / broedbaarheid / lichaamslengte / lichaamsgewicht 30dph NOEC: ≥50 mg L ⁻¹	Kwak et al. (2018)	
<i>Pimephales promelas</i>	32d	NOEC	1	Succesvolle geboorten / overleving / groei		ERA AstraZeneca	
Amphibia							
<i>Limnodynastes peronii</i>	32d	NOEC	≥0,1	Ontwikkeling / gewicht / snuit- romplengte		Melvin et al. (2014)	n.r.

NOEC - No Observed Effect Concentration
 EC10/25/50 - 10/25/50% Effect Concentration
 dpf/hpf - days/hours post fertilization
 n.r. - niet relevant

Bijlage 6 Risicoquotiënten op basis van gemeten concentraties

Voor acetylsalicylzuur zijn er geen gemeten concentraties die getoetst kunnen worden, daarom zijn er geen risicoquotiënten gegeven.

Tabel B6.1 Risicoquotiënten op basis van gemeten concentraties voor paracetamol.

Actieve stof	Jaartal	Locatie	Risicoquotiënt
Paracetamol	2021	1	0,00068
	2021	2	0,00074
	2021	3	0,0011

Tabel B6.2 Risicoquotiënten op basis van gemeten concentraties voor naproxen.

Actieve stof	Jaartal	Locatie	Risicoquotiënt
Naproxen	2021	1	0,41
	2021	2	0,44
	2021	3	0,45
	2021	4	0,46
	2021	5	0,53
	2021	6	0,54
	2021	7	0,56
	2021	8	0,56
	2021	9	0,58
	2021	10	0,66
	2021	11	0,69
	2021	12	0,75
	2021	13	0,87
	2021	14	0,91
	2021	15	1,0
	2021	16	1,2
	2021	17	1,8
	2021	18	1,9
	2021	19	3,4

Tabel B6.3 Risicoquotiënten op basis van gemeten concentraties voor ibuprofen.

Actieve stof	Jaartal	Locatie	Risicoquotiënt
Ibuprofen	2020	1	0,13
	2020	2	0,71
	2020	3	0,73
	2020	4	0,89
	2020	5	3,3
	2021	1	0,93
	2021	2	1,9
	2021	3	2,2
	2021	4	11

Tabel B6.4 Risicoquotiënten op basis van gemeten concentraties voor diclofenac.

Actieve stof	Jaartal	Locatie	Risicoquotiënt
Diclofenac	2020	1	0,16
	2020	2	0,18
	2020	3	0,18
	2020	4	0,18
	2020	5	0,19
	2020	6	0,24
	2020	7	0,26
	2020	8	0,28
	2020	9	0,31
	2020	10	0,33
	2020	11	0,34
	2020	12	0,38
	2020	13	0,47
	2020	14	0,65
	2020	15	0,83
	2020	16	0,85
	2020	17	0,88
	2020	18	1,2
	2020	19	1,3
	2020	20	1,4
	2020	21	1,6
	2020	22	1,7
	2020	23	1,7
	2020	24	1,8
	2020	25	2,0
	2020	26	2,0
	2020	27	2,2
	2020	28	2,5
	2020	29	2,7
	2020	30	3,1
	2020	31	3,6
	2020	32	4,8
	2020	33	5,9
	2020	34	7,6
	2020	35	8,1
	2020	36	9,3
	2020	37	16
	2021	1	0,15
	2021	2	0,16
	2021	3	0,19
	2021	4	0,23
	2021	5	0,25
	2021	6	0,35
	2021	7	0,36
	2021	8	0,42
	2021	9	0,44
	2021	10	0,48
	2021	11	0,48
2021	12	0,48	

Actieve stof	Jaartal	Locatie	Risicoquotiënt
Diclofenac	2021	13	0,49
	2021	14	0,50
	2021	15	0,50
	2021	16	0,51
	2021	17	0,51
	2021	18	0,52
	2021	19	0,53
	2021	20	0,56
	2021	21	0,59
	2021	22	0,61
	2021	23	0,61
	2021	24	0,63
	2021	25	0,68
	2021	26	0,69
	2021	27	0,71
	2021	28	0,81
	2021	29	0,81
	2021	30	0,85
	2021	31	0,88
	2021	32	0,89
	2021	33	0,91
	2021	34	0,91
	2021	35	1,1
	2021	36	1,1
	2021	37	1,1
	2021	38	1,1
	2021	39	1,2
	2021	40	1,2
	2021	41	1,2
	2021	42	1,2
	2021	43	1,3
	2021	44	1,3
	2021	45	1,4
	2021	46	1,4
	2021	47	1,4
	2021	48	1,6
	2021	49	1,6
	2021	50	1,7
	2021	51	1,8
	2021	52	1,8
	2021	53	1,9
	2021	54	2,0
	2021	55	2,1
	2021	56	2,1
	2021	57	2,2
	2021	58	2,2
	2021	59	2,4
	2021	60	2,5
	2021	61	2,8
	2021	62	2,9
	2021	63	3,2

Actieve stof	Jaartal	Locatie	Risicoquotiënt
Diclofenac	2021	64	3,6
	2021	65	3,7
	2021	66	4,0
	2021	67	4,3
	2021	68	4,7
	2021	69	5,1
	2021	70	6,1
	2021	71	7,6
	2021	72	7,6
	2021	73	8,2
	2021	74	8,4
	2021	75	9,0
	2021	76	9,2

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven

Nederland

www.rivm.nl

december 2023

De zorg voor morgen
begint vandaag