DUURZAAMHEIDSDOELEN DWINGEN ZORGSECTOR TE ZOEKEN NAAR GENEESMIDDELEN ZONDER PFAS

PFAS-VRIJ ALTERNATIEF BESCHIKBAAR VOOR VEEL PFAS-MEDICIJNEN

De zorgsector maakt veelvuldig gebruik van PFAS, door de mens gemaakte chemicaliën met vele gunstige eigenschappen. Keerzijde is hun persistentie en toxiciteit. Vanwege de door de zorgsector gestelde duurzaamheidsdoelen en restrictief overheidsbeleid moet de sector op zoek naar alternatieven. Dit artikel beschrijft de PFAS-medicijnen die in Nederland worden gebruikt en voor welke middelen alternatieven beschikbaar zijn zonder PFAS.

Auteurs **Alfons Uijtewaal, Pauline de Heer** en **Margarita Amador**

Per- en polyfluoralkylstoffen (PFAS) vormen een groep van vele duizenden door de mens gemaakte chemicaliën met verschillende eigenschappen, bijvoorbeeld wel/niet gasvormig of wel/niet wateroplosbaar. Ze worden toegepast in duizenden producten, waaronder medische hulpmiddelen en medicijnen [1].

> *PFAS zijn bij mensen aangetroffen in eiwitrijke organen, zoals lever, nieren en bloed*

PFAS worden binnen de Europese REACH-verordening gecategoriseerd als Substances of Very High Concern (SVHC - Zeer Zorgwekkende Stoffen, ZZS), omdat ze niet of nauwelijks afbreekbaar zijn, in organismen accumuleren, langdurig (tot eeuwenlang) tussen bodem, water, voedsel en alle organismen op aarde zullen blijven circuleren, en de gezondheid kunnen aantasten [2].

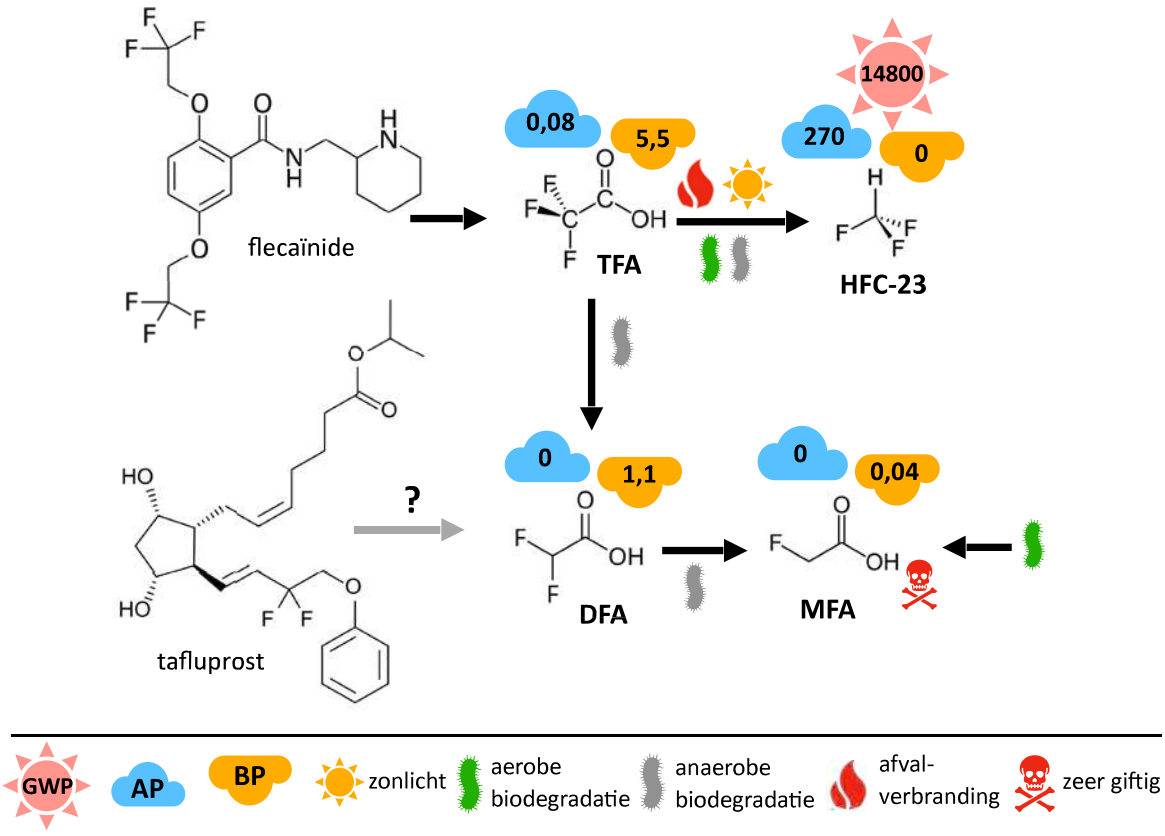
Vele PFAS binden aan eiwitten en worden daardoor aangetroffen in eiwitrijke organen, zoals lever, nieren en bloed. Sommige PFAS verblijven en circuleren tot jaren in ons lichaam, waarna ze via de urine, gal, ontlasting en moedermelk worden uitgescheiden [3]. De Europese voedselautoriteit EFSA concludeerde op basis van epidemiologisch onderzoek dat er voldoende bewijs is voor een verband tussen verhoogde serumspiegels van verschillende PFAS bij de mens en een verminderde antilichaamrespons op vaccins, verhoogd serumcholesterol, verhoogd serumalanine-transferase, lager geboortegewicht, en een verhoogde vatbaarheid voor infecties [4]. Een aantal PFAS is inmiddels ook aangemerkt als carcinogeen [5]. Het RIVM meldde in juni

2025 dat inwoners van Nederland via drinkwater en voedsel dagelijks zoveel PFAS binnenkrijgen dat gevolgen voor ons immuunsysteem niet zijn uit te sluiten [6].

Beleid

Verwacht wordt dat alle PFAS in de EU spoedig zullen worden verboden [7]. De industrie is daarom naarstig op zoek naar alternatieven [8]. Sommige sectoren, die voor het functioneren van de samenleving cruciaal zijn – zoals landbouw, energie en gezondheidszorg – krijgen voor bepaalde toepassingen meer respijt in deze transitie [9]. Op basis van het principe van niet-schaden, gebruiken zorgverleners bij voorkeur geen middelen die, direct of indirect, schade aan de volksgezondheid en leefomgeving kunnen veroorzaken.

Contaminatie met PFAS door de zorgsector komt ook niet overeen met de Green Deal Duurzame Zorg 3.0, die als doel heeft de impact op klimaat, milieu en leefomgeving te minimaliseren [10]. Vanwege de risico's en het grote aantal toepassingen van PFAS, is het verstandig de zoektocht naar alternatieven te versnellen. Per toepassing dient de vraag beantwoord te worden of er therapeutische noodzaak bestaat voor de toepassing van PFAS en of geschikte alternatieven beschikbaar zijn. Bovendien willen



Enkele afbraakproducten van PFAS-medicijnen, hun atmosferische persistentie (AP) en bodempersistentie (BP) uitgedrukt in jaren, en *global warming potential* (GWP) uitgedrukt in CO_2- equivalenten.

Toelichting: CF3-verbindingen, zoals flecaïnide, worden in het milieu en tijdens behandeling van PFAS-houdende afvalstromen (bijvoorbeeld rioolslib) onder meer omgezet in trifluorazijnzuur/trifluoracetaat (TFA), difluorazijnzuur (DFA), fluorazijnzuur (MFA) en fluoroform (HFC-23). Theoretisch worden CF2-verbindingen, zoals tafluprost, omgezet in DFA en MFA. Omzettingen vinden in water, bodem, sediment plaats door anaerobe en aerobe bacteriën; in de atmosfeer onder invloed van zonlicht, en tijdens verbranding. HFC-23 is een nauwelijks afbreekbaar eindproduct (*dead end product*) van de afbraak van TFA. Het voor mens en dier giftige MFA wordt binnen enkele weken door bacteriën afgebroken.
Voor de geraadpleegde bronnen, zie bijlage 1 op pw.nl. De bron van de structuurformules van flecaïnide, tafluprost, TFA, DFA, MFA en HFC-23 is Wikipedia (CC 4.0 Licence).

PFAS-medicijn in NL top 500	miljoen DDD in 2024	medicijnvracht in kilogram (2024)	(aanvullende) niet-medicamenteuze behandeling mogelijk?	alternatief/ven bij meest voorkomende indicaties?	zijn daaronder PFAS-middelen?
celecoxib	8,3	1666	ja, bij artrose	ja	nee
flecaïnide	7,9	1588	ja, afhankelijk van indicatie	ja	nee
sitagliptine	7,7	775	nee	ja	nee
fluvoxamine	5,3	529	ja, tegelijk met medicatie	ja	fluoxetine
fluoxetine	24,0	480	ja, tegelijk met medicatie	ja	nee
bicalutamide	2,3	113	ja	ja	apalutamide, enzalutamide, nilutamide
lansoprazol	2,7	81	ja, afhankelijk van indicatie	ja	nee
cinacalcet	1,2	74	nee	nee	n.v.t.
leflunomide	2,2	43	nee	ja	nee
silodosine	2,8	23	ja	ja	nee
fulvestrant	0,7	12	nee	nee	n.v.t.
teriflunomide	0,5	7	nee	ja	nee
penfluridol	1,2	6	ja, tegelijk met medicatie	ja	flupentixol
flupentixol	0,7	4	ja, tegelijk met medicatie	ja	penfluridol
dutasteride	8,6	4	ja	ja	nee
travoprost	3,8	0,01	ja	ja	tafluprost
tafluprost	1,9	0,001	ja	ja	travoprost
17 middelen	**81,9**	**5404**	**12 ja, 5 nee**	**15 ja, 2 nee**	**8 PFAS-middelen**

Deze tabel is gebaseerd op bijlage 2 op pw.nl, waarin ook meer uitleg is te vinden. Alternatieven (niet-medicamenteus en medicamenteus) werden uitsluitend meegeteld wanneer ze voor een bepaalde indicatie bij dezelfde stap in het behandelplan worden geadviseerd.

Voor de meest gebruikte PFAS-medicijnen in Nederland bestaan alternatieven.

veel patiënten voor een duurzame behandeloptie kunnen kiezen. Ook daarvoor is inzicht in PFAS-medicijnen en hun alternatieven van belang [11,12].

Definitie

De meest gehanteerde, en tevens de door de EU gevolgde, definitie van PFAS is die van de Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling (OECD) uit 2021: 'een PFAS-molecuul bevat minimaal één koolstofatoom (C) waaraan drie (F3) of twee (F2) fluoratomen zitten en verder geen andere halogeen of waterstof (Cl/Br/I/H) is gebonden' [13]. Volgens deze definitie bezit een PFAS minimaal één volledig gefluoreerde methylgroep (-CF3) of methyleengroep (>CF2). Wanneer aan het koolstof een andere halogeen of waterstof is gebonden is het atoom niet volledig gefluoreerd en geen PFAS.

De OECD en anderen zochten vooral naar een eenduidige definitie van deze omvangrijke en gevarieerde groep chemicaliën. Eigenschappen, zoals persistentie, biologische reactiviteit of toxiciteit, werden daarbij niet meegewogen [13]. Wegens verschillend gedrag in het milieu en verschillende risico's voor volksgezondheid en milieu, wordt wel onderscheid gemaakt in twee hoofdtypen PFAS: kortere keten of laagmoleculaire, niet-polymere PFAS, en langere keten of hoogmoleculaire, polymere PFAS [14].

Niet-polymere PFAS zijn zeer persistent, uiterst mobiel in het milieu, en toxisch in lage concentraties [14]. Voorbeelden van niet-polymere PFAS zijn perfluoroctaansulfonaat (PFOS) en perfluoroctaanzuur (PFOA). Niet-polymere PFAS in de zorgsector zijn bijvoorbeeld de anesthesiegassen desfluraan en sevofluraan. Ook de drijfgassen norfluraan en hep-

tafluorpropaan, gebruikt in dosisaerosolen voor COPD en astma, zijn niet-polymere PFAS. Al deze gassen zijn tegelijk potente broeikasgassen, waardoor het gebruik binnen de Nederlandse zorgsector reeds wordt uitgefaseerd. Tussen 2017 en 2023 is het gebruik van de PFAS-anesthesiegassen sterk teruggedrongen, mede aangespoord door een nationale richtlijn en een aantal therapeutische voordelen [15].

De overstap van de aerosolinhalatoren op broeikasgas- en PFAS-vrije poeder- of *soft mist*-inhalatoren verloopt, mede door het ontbreken van een nationale richtlijn, minder voorspoedig [16,17]. In het voorjaar van 2025 is wel een *Leidraad klimaatbewust voorschrijven van inhalatiemedicatie* gepubliceerd, opgesteld door de relevante beroepsgroepen en patiëntenorganisaties, die nu moet neerslaan in alle richtlijnen [18]. Ook andere gefluoreerde medicijnen met één of enkele trifluormethyl- (-CF3) of difluormethyleen- (>CF2) groepen vallen volgens de OECD-definitie binnen de laagmoleculaire PFAS [14]. De PFAS-groepen in deze moleculen kunnen na afbraak van het medicijn in het milieu vrijkomen. Daarnaast worden verschillende (niet-) polymere PFAS gebruikt tijdens onderzoek, productie, opslag, verpakking en toepassing van (niet-)PFAS-medicijnen. Een deel van deze PFAS kan in het milieu terechtkomen [19,20].

Polymere PFAS zijn eveneens zeer persistent, maar niet toxisch [14]. Voor hun productie worden wel toxische, niet-polymere PFAS-bouwstenen gebruikt. Tijdens de productie, (oneigenlijk) gebruik en in de afvalfase van polymere PFAS kunnen toxische, niet-polymere PFAS-afbraakproducten in het milieu terechtkomen [21]. Een voorbeeld van een polymere PFAS is polytetrafluoretheen (PTFE of teflon). In de zorg worden polymere PFAS toegepast in cardiovasculaire stents, pacemakers, katheters, spuiten en naalden, bloedzakken, beschermende kleding en vele andere medische toepassingen. Het totale aantal toepassingen is onbekend [22]. Daarnaast worden wateroplosbare fluorpolymeren toegepast bij de productie van aangroeiwerende/antibacteriële materialen, productie van nanodeeltjes voor afgifte van onder meer genetisch materiaal en medicijnen, bij fluor-19 MRI-contrastmiddelen, en voor fotodynamische therapie (PDT) [23,24].

Rol van fluor

Fluor is een klein en uiterst reactief element dat in de natuur slechts in enkele moleculen voorkomt. Omdat fluor zich sterk aan koolstof bindt, zijn koolstof-fluorverbindingen binnen en buiten het lichaam niet of nauwelijks afbreekbaar. Het gebruik van synthetische organofluorverbindingen in industriële toepassingen is de afgelopen decennia dan ook aanzienlijk toegenomen [14]. In de farmaceutische industrie wordt de eigenschap van fluor benut om de werking, stabiliteit en houdbaarheid van medicijnen te verbeteren [25,26]. Zo beschermt fluor medicijnen in het lichaam beter tegen metabolisering door enzymen, waardoor ze langer in het lichaam actief blijven [25,26].

Ook maakt fluor grote moleculen, zoals biologicals, beter vetoplosbaar, zodat ze gemakkelijker membranen passeren en sneller in het lichaam worden opgenomen [26].

Zorgen bestaan over langetermijneffecten van fluorhoudende medicijnen op de gezondheid, al is er geen bewijs dat de hoeveelheid fluor in medicijnen het aantal bijwerkingen verhoogt [27]. Geschat wordt dat in 2021 20% van alle medicijnen die wereldwijd op de markt kwamen fluorhoudend zijn, en dit percentage neemt jaarlijks toe [26]. In totaal bevatten in 2022 360 medicijnen op de markt een of meerdere fluoratomen. 107 van deze fluorhoudende medicijnen voldoen aan de OECD-definitie voor PFAS [28].

Omzettingsproducten

Na metabolisering en via andere omzettingsprocessen kan uit CF3-medicijnen trifluorazijnzuur (TFA, CAS-nr. 76-05-1) en difluorazijnzuur (DFA, CAS-nr. 381-73-7) ontstaan. Theoretisch kan uit CF2-medicijnen DFA ontstaan, zie figuur [29,30,31]. Kwantitatieve gegevens over de omzettingsproducten ontbreken. TFA en DFA zijn de kortste niet-polymere PFAS met slechts een enkele -CF3- of >CF2-groep. TFA komt zowel als bouwsteen en als omzettingsproduct van PFAS in het milieu terecht [32]. TFA is persistent, met een halfwaardetijd van meer dan honderd jaar, en mobiel [33]. Het komt wereldwijd in beduidend hogere concentraties voor in lucht, bodem, oppervlaktewater, regenwater, drinkwater en menselijk serum dan andere PFAS [34,35].

GRENSGEVAL: PANTOPRAZOL

Protonpompremmer pantoprazol bezit een onvolledig gefluoreerde methyleengroep, omdat er ook een waterstofatoom aan zit (-CF2H). Daardoor valt dit middel net buiten de OECD-2021-definitie van PFAS. Het gebruik van pantoprazol is in Nederland tussen 2020 en 2024 met 38 miljoen DDD's toegenomen, tot een totaal van 320 miljoen DDD's met een totaalgewicht van 12.779 kilo in 2024.

Lansoprazol bezit een koolstofatoom met drie fluoratomen, waardoor het middel een duidelijke CF3-PFAS is. Omeprazol, esomeprazol en rabeprazol bevatten geen fluor. Al deze genoemde protonpompremmers zijn therapeutisch beschouwd gelijkwaardig qua werkzaamheid en veiligheidsprofiel [53].

TFA is momenteel alleen met omgekeerde osmose uit drinkwater te weren [29]. Het accumuleert in planten en zit daardoor ook in plantaardig voedsel, waaronder brood, thee, bier en wijn [36,37]. In hogere concentraties is TFA schadelijk voor de voortplanting [38], en vertoont levertoxiciteit [39]. Om deze redenen wordt TFA gekarakteriseerd als een stof die wereldwijd schade aan vitale processen kan toebrengen, en adviseert een Europese onderzoeksgroep alle TFA-bronnen, waaronder medicijnen, door veilige verbindingen te vervangen [36].

> *67 PFAS-medicijnen hebben een handelsvergunning in Nederland*

TFA kan verder worden omgezet in het niet-PFAS trifluormethaan (fluoroform, CHF3 of HFC-23, CAS-nr. 75-46-7), een persistent en ozonaantastend broeikasgas (de Global Warming Potential, GWP, is 14.800 keer groter dan CO_2), met een atmosferische levensduur van 270 jaar [40,41]. DFA is ook persistent en mobiel [32]. Het komt in lagere concentraties in water voor dan TFA [42], en wordt eveneens door planten opgenomen. DFA is nefrotoxisch [43].
Een niet-PFAS omzettingsproduct van TFA en DFA is fluorazijnzuur (monofluoroacetic acid, MFA, CAS-nr. 144-49-0). Door enzymatische reacties kan DFA in zuurstofarme omstandigheden worden omgezet in MFA. Echter, ook een niet-PFAS-medicijn als 5-fluorouracil is een bron van MFA [44]. Met slechts één fluoratoom is MFA toxisch omdat het de citroenzuurcyclus (Krebscyclus) in de mitochondriën blokkeert, waardoor de energievoorziening stopt [45]. In het milieu wordt MFA door bacteriën afgebroken [46].
In deze studie wordt de nadruk gelegd op PFAS-medicijnen aangezien zij direct kunnen bijdragen aan de accumulatie van TFA en DFA in onze leefomgeving. In vergelijking met de hoge TFA-productie vanuit koelmiddelen van fluorkoolwaterstof (HFC's) en hydrofluorolefinen (HFO's) in de atmosfeer [47], zijn de wereldwijde TFA/DFA-emissies van farmaceutische oorsprong gering. Wel kunnen emissies van (omzettingsproducten van) PFAS-medicijnen, tezamen met PFAS-pesticiden, op lokale schaal significant bijdragen aan de concentraties van TFA/DFA in bodem, grond-, oppervlakte- en drinkwater [34,48,49].
Tevens worden anesthesiegassen in de atmosfeer in TFA omgezet [50]. Daarbij verschilt de TFA-vracht per middel: 3% van desfluraan, 7% van sevofluraan, en 95% van isofluraan wordt in TFA omgezet [47]. Ook worden bepaalde anesthesiegassen door het lichaam deels als TFA uitgescheiden [51].

PFAS-medicijnen in Nederland

Een medicijn bestaat uit een werkzame stof en hulpstoffen; zowel de werkzame stof als hulpstoffen kunnen PFAS zijn. In deze studie beperken we ons tot de werkzame stof. Tussen 1954 en 2021 zijn

INVENTARISATIES VAN PFAS-GENEESMIDDELEN DOOR HET RIVM

Het RIVM beschrijft in 2023 66 werkzame stoffen in zijn inventarisatie van PFAS-medicijnen [21]. Daaronder zijn 50 CF3- en 9 CF2-middelen, dus in totaal 59 PFAS-middelen.
Verder staan op deze lijst drie fluorhoudende middelen (ascriminib, eflornithine en roflumilast) die niet aan de OECD-definitie voldoen; twee middelen zonder fluor (corticolerine en bivalirudine; variant bivalirudine-TFA wordt voor zover bekend in Nederland niet toegepast); en twee CF2-middelen (methoxyfluraan en vinflunine) die niet op de Nederlandse markt zijn. Op de RIVM-lijst worden ook de 17 in Nederland meest gebruikte (top 500) CF3/2-middelen vermeld, uitgezonderd het CF3-middel penfluridol.
Daarnaast heeft het RIVM in 2025 de jaarlijkse TFA-opbrengst van CF3-medicijnen theoretisch vastgesteld op basis van het aantal CF3-groepen in het medicijn [54]. De werkelijke TFA-opbrengst kan echter per middel aanzienlijk verschillen [29,55]. Prioritering op basis van de door het RIVM berekende TFA-opbrengst heeft geen invloed op de prioritering op basis van de medicijnvracht (kg), zoals in deze studie is uitgevoerd.

wereldwijd 97 CF3- en 16 CF2-medicijnen op de markt gebracht, dus in totaal 113 PFAS-medicijnen [28]. Op basis van de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen blijken 56 CF3- en 11 CF2-medicijnen, dus in totaal 67 PFAS-medicijnen, een handelsvergunning te hebben voor de Nederlandse markt, zie bijlage 2. Daaronder vallen twee vrij nieuwe CF3-medicijnen (avacopan en nirmatrelvir/ritonavir [Paxlovid]) die ontbraken in het voor deze studie als basis gebruikte overzicht van Hammel et al. [28].

Dit is meer dan door het RIVM in 2023 aan de Tweede Kamer werd gemeld (zie kader). 16 van de 56 CF3- en 1 van de 11 CF2-medicijnen die op de Nederlandse markt zijn, staan in de GIP-databank in de top 500 van meest gebruikte medicijnen in Nederland (zie tabel) [52]. Van deze 17 PFAS-middelen werden in het jaar 2024 in totaal circa 82 miljoen standaarddagdoseringen (*defined daily doses*, DDD's) ingenomen.

Fluoxetine vertegenwoordigt de grootste groep met 24 miljoen dagdoseringen, gevolgd door dutasteride met 8,6 miljoen en celecoxib met 8,3 miljoen dagdoseringen. Bij 7 van de 17 meest gebruikte PFAS-middelen neemt het gebruik in de periode 2020-2024 toe. Dat geldt met name voor fluoxetine (+3,1 miljoen). Bij 7 middelen neemt het gebruik af. Per saldo is het gebruik van PFAS-middelen met ongeveer 1 miljoen DDD's toegenomen (zie bijlage 2). Aangezien dagdoseringen bij verschillende middelen aanzienlijk kunnen verschillen, is de totale hoeveelheid gebruikte medicijnen (de medicijnvracht in kilogrammen) een betere indicator voor hun relatieve bijdrage aan PFAS-omzettingsproducten. Ten behoeve van een verdere prioritering is op basis van de gebruikscijfers en de dagelijkse dosis de jaarlijkse vracht van de 17 meest gebruikte PFAS-middelen berekend (zie tabel). Celecoxib vertegenwoordigt met circa 1,7 ton/jr de grootste hoeveelheid, gevolgd door flecaïnide met circa 1,6 ton/jr, sitagliptine met circa 0,8 ton/jr, fluvoxamine en fluoxetine met circa 0,5 ton/jr.

Beschikbare alternatieven

De tabel laat verder zien dat voor 15 van de 17 PFAS-medicijnen reeds één of meerdere PFAS-vrije alternatieven beschikbaar zijn. Bij een aantal indicaties worden naast niet-PFAS-middelen meerdere PFAS-medicijnen geadviseerd (zie verder bijlage 2). Daarnaast wordt, afhankelijk van de exacte indicatie, voor 12 van de 17 PFAS-middelen een (aanvullende) niet-medicamenteuze behandeling geadviseerd, zoals oefentherapie en eventuele gewichtsreductie bij artrose of laserbehandeling in plaats van druppels bij glaucoom. Dit kan de noodzaak tot medicijngebruik verminderen.

Geconcludeerd kan worden dat voor de meeste veelgebruikte PFAS-medicijnen PFAS-vrije alternatieven beschikbaar zijn. Deze PFAS-medicijnen zijn daarmee in principe vervangbaar. De aanwezigheid van PFAS-groepen in medicijnen onderstreept de noodzaak om de impact van de medische praktijk op onze leefomgeving expliciet mee te wegen. De aanwezigheid van vrijwel niet-afbreekbare fluorverbindingen in het molecuul dient daarom te worden meegenomen in de milieuprofielen van medicijnen.

Productie

Tegelijkertijd blijkt dat de classificatie van een stof als PFAS op zichzelf onvoldoende inzicht biedt in eigenschappen zoals milieupersistentie, ecotoxiciteit, indirecte humane toxiciteit of effecten op de fysische omgeving. De milieubelasting van medicijnen kan pas adequaat worden beoordeeld wanneer ook de voor productie benodigde stoffen, de omzettingsproducten en hun eigenschappen systematisch in kaart worden gebracht. Per middel dient vervolgens te worden onderzocht of therapeutisch gelijkwaardige alternatieven beschikbaar zijn, zodat ecologisch en maatschappelijk verantwoorde behandelkeuzes kunnen worden gemaakt.

> *Apothekers kunnen in de transitie naar verantwoorde behandelkeuzes een trekkersrol vervullen*

Apothekers kunnen in deze transitie een trekkersrol vervullen. Daarnaast wordt aanbevolen, naast gezondheidsbevordering, meer nadruk te leggen op niet-medicamenteuze behandelingsopties. Ook is herziening van bestaande richtlijnen wenselijk, waarbij de plaatsbepaling van de PFAS-medicijnen wordt verduidelijkt, en heldere start-/stop-criteria worden geformuleerd om het gebruik te minimaliseren. Ten slotte dienen de producenten inzicht te geven in het gebruik van PFAS tijdens het productieproces, als hulpstoffen, in medicijnverpakking, et cetera. ■

Alfons Uijtewaal en Margarita Amador zijn projectontwikkelaars en onderzoekers bij Stichting Huize Aarde, die zich sinds 2000 inzet voor verduurzaming van de gezondheidszorg. Uijtewaal is sinds 2017 ook docent Groene farmacie aan het LUMC. Pauline de Heer is strategisch adviseur bij Zorginstituut Nederland, directie Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen. De auteurs dienen geen commerciële belangen.

Zie voor de literatuurreferenties en bijlage 1 en 2: pw.nl.

Literatuur

1. Gaines LGT. Historical and current usage of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS): A literature review. Am J Ind Med. 2023;66:353–378. https://doi.org/10.1002/ajim.23362

2. Identificatie Zeer Zorgwekkende Stoffen. Bilthoven: RIVM (Geraadpleegd op 28 oktober 2025). https://rvs.rivm.nl/onderwerpen/Zeer-Zorgwekkende-Stoffen/Identificatie-Zeer-Zorgwekkende-Stoffen

3. ECHA. Annex to the Annex XV restriction report. 22 maart 2023, https://echa.europa.eu/documents/10162/6f4a2076-7221-67a3-64f7-c67cc307f59c

4. EFSA 2018 en 2020 in https://echa.europa.eu/documents/10162/6f4a2076-7221-67a3-64f7-c67cc307f59c (geraadpleegd op 20 november 2025)

5. Zheng J, Sheng L, Yang J, Shujian Zheng Sh, Sun B. Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) and cancer: Detection methodologies, epidemiological insights, potential carcinogenic mechanisms, and future perspectives. Science of The Total Environment 953, 25 November 2024, 176158. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.176158

6. RIVM, 2025, https://www.rivm.nl/publicaties/pfas-in-bloed-van-nederlandse-bevolking (geraadpleegd op 2 november 2025).

7. https://www.rivm.nl/pfas/verbod-gebruik-pfas (geraadpleegd op 25 november 2025).

8. https://www.vno-ncw.nl/projecten/actieprogramma-pfas (geraadpleegd op 11 november 2025).

9. https://echa.europa.eu/hot-topics/perfluoroalkyl-chemicals-pfas (geraadpleegd op 25 november 2025).

10. Green Deal Zorg, 2022. https://www.greendealduurzamezorg.nl/files/1-greendeal-samenwerken-aan-duurzame-zorg-c238.pdf (geraadpleegd op 20 november 2025).

11. Sadreghaemy M, Philbert D, Heerdink ER, Bouvy ML, Egberts TCG, Bloem LT. Patient preferences and attitudes regarding the environmental impact of medicines: A discrete choice experiment. *Br J Clin Pharmacol*. 2025; 91(10): 2771-2781, https://doi.org/10.1002/bcp.70244

12. Patiëntenfederatie Nederland. Onderzoek Verduurzaming van zorg. 2024. Patiëntenfederatie Nederland | Onderzoek Verduurzaming van zorg

13. OECD, 2021. Reconciling Terminology of the Universe of Per- and Polyfluoroalkyl Substances: Recommendations and Practical Guidance, OECD Series on Risk Management, No. 61, OECD Publishing, Paris, https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2021/07/reconciling-terminology-of-the-universe-of-per-and-polyfluoroalkyl-substances_a7fbcba8/e458e796-en.pdf

14. Améduri B. Characteristics, properties and limitations of per-or polyfluoroalkyl substances (PFASs) and fluoropolymers. Polymer International. 2025, https://doi.org/10.1002/pi.70006

15. Kampman JM, EM van Bree, L Gielen, NH Sperna Weiland. A nationwide approach to reduction in anaesthetic gas use: the Dutch Approach to decarbonising anaesthesia. British Journal of Anaesthesia, 134 (4): 1146e1152 (2025), https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(25)00020-0/fulltext.

16. Wichers IM en LI Pieters. Milieu-impact van inhalatoren in Nederland en wereldwijd. Ntvg, 13.10.2022, https://www.ntvg.nl/artikelen/milieu-impact-van-inhalatoren-nederland-en-wereldwijd

17. Veldkamp et al. 2022. Inhalatie-medicatie en overwegingen van milieu-impact in de eerste lijn. NIVEL-rapport, https://www.nivel.nl/sites/default/files/bestanden/1004277.pdf

18. CAHAG, De Groene Longarts, KNMP, NHG, NVALT, NVK, Zorginstituut Nederland. Transmurale leidraad klimaatbewust voorschrijven van inhalatiemedicatie. 9 april 2025,https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2025/04/09/transmurale-leidraad-klimaatbewust-voorschrijven-van-inhalatiemedicatie

19. PFAS Infographic, EFPIA. https://www.efpia.eu/media/k24nszud/pfas-infographic.pdf (website bezocht op 3 december 2025).

20. Lamb A. Understanding PFAS in Pharmaceutical Manufacturing. ThermoFischer Scientific. 2025,https://www.thermofisher.com/blog/analyteguru/understanding-pfas-in-pharmaceutical-manufacturing/ (website bezocht op 3 december 2025).

21. Lohmann R, IT Cousins, JC DeWitt et al. Are fluoropolymers really of low concern for human and environmental health and separate from other PFAS? Environ. Sci. Technol. 2020, 54, 12820−12828. https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acs.est.0c03244

22. RIVM 2023. PFAS in medische hulpmiddelen, RIVM Nota GZB 2023-0026, https://www.rijksoverheid.nl/documenten/publicaties/2023/06/07/pfas-in-medische-producten

23. Lv J and Y Cheng. Fluoropolymers in biomedical applications: state-of-the-art and future perspectives. Chem. Soc. Rev. (2021) 50, 5435, DOI: 10.1039/d0cs00258e. https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2021/cs/d0cs00258e

24. Wolters, M. Advanced contrasts for vascular MRI. Doctoral Thesis, Maastricht University, 2017. https://doi.org/10.26481/dis.20170927mw, https://cris.maastrichtuniversity.nl/ws/portalfiles/portal/15739249/c5769.pdf

25. Han J, L Kiss, H Mei, AM Remete, M Ponikvar-Svet, DM Sedgwick et al. Chemical Aspects of Human and Environmental Overload with Fluorine. Chem. Rev. 2021, 121, 4678−4742, https://dx.doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c01263

26. Chandra, G., Singh, D.V., Mahato, G.K. et al. Fluorine-a small magic bullet atom in the drug development: perspective to FDA approved and COVID-19 recommended drugs. Chem. Pap. (2023) 77, 4085–4106. https://doi.org/10.1007/s11696-023-02804-5

27. Balasubramaniam B, AM Jones. Observational suspected adverse drug reaction profiles of fluoro-pharmaceuticals and potential mimicry of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in the United Kingdom. PLoS One 20(9): e0331286. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0331286

28. Hammel E, T Webster, R Gurney, W Heiger-Bernays. Implications of PFAS definitions using fluorinated pharmaceuticals. iScience, April 15, 2022; 25(4104020) https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042(22)00290-5

29. Schreuer M, K Nödler, F Freeling, J Jandaa, O Happela, M Riegel et al. Small, mobile, persistent: Trifluoroacetate in the water cycle - Overlooked sources, pathways, and consequences for drinking water supply. Water Research 126 (2017) 460e471, https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.09.045

30. Yeung LWY, H Dirven, T Husøy et al. Known and unknown PFAS in Norwegian adults: Temporal Trends

and Sources/ Nordic Council of Ministers 2025 http://dx.doi.org/10.6027/temanord2025-506

31. Khan MF, CD Murphy. Bacterial degradation of the anti-depressant drug fluoxetine produces trifluoroacetic acid and fluoride ion. Applied Microbiology and Biotechnology. (2021)105: 9359–9369), https://doi.org/10.1007/s00253-021-11675-3

32. Angeles Garavagno, M de los, R Holland, MAH Khan, AJ Orr-Ewing, DE Shallcross. Trifluoroacetic Acid: Toxicity, Sources, Sinks and Future Prospects. Sustainability 2024, 16, 2382. https://doi.org/10.3390/su16062382

33. Lewis, KA, J Tzilivakis, D Warner, A Green. An international database for pesticide risk assessments and management. Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal, (2016) 22(4), 1050-1064. DOI: 10.1080/10807039.2015.1133242, https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/827.htm

34. Spaan KM, F Seilitz, MM Plassmann, CA de Wit, JP Benskin. Pharmaceuticals Account for a Significant Proportion of the Extractable Organic Fluorine in Municipal Wastewater Treatment Plant Sludge. Environmental Science & Technology Letters, (2023)10(4), https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acs.estlett.3c00108

35. Björnsdotter MK, LWY Yeung, A Karrman, IE Jogsten. Mass balance of perfluoroalkyl acids, including trifluoroacetic acid, in a freshwater lake. Environ. Sci. Technol. (2022)56, 251–259, https://doi.org/10.1021/acs.est.1c04472.

36. Arp HPH, A Gredelj, J Glüge, M Scheringer, IT Cousins. The Global Threat from the Irreversible Accumulation of Trifluoroacetic Acid (TFA). Environ. Sci. Technol. (2024) 58:19925−19935, https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.est.4c06189?ref=pdf

37. Moscato A, MV Longo, M Ferrante, M Fiore. Trifluoroacetic Acid: A Narrative Review on Physico-Chemical Properties, Exposure Pathways, and Toxicological Concerns. Environments (2025)12,277, https://doi.org/10.3390/environments12080277

38. Bcf, 2025. Trifluoroacetic acid (TFA): Assessment for classification in new hazard classes submitted, https://www.bfr.bund.de/en/press-release/trifluoroacetic-acid-tfa-assessment-for-classification-in-new-hazard-classes-submitted/

39. Dekant W, R Dekant. Mammalian toxicity of trifluoroacetate and assessment of human health risks due to environmental exposures. Molecular Toxicology. (2023) 97:1069–1077, https://link.springer.com/article/10.1007/s00204-023-03454-y

40. Salierno G. On the Chemical Pathways Influencing the Effective Global Warming Potential of Commercial Hydrofluoroolefin Gases. ChemSusChem 2024,17,e202400280.

41. Visscher PT, CW Culbertson, RS Oremland. Degradation of trifluoroacetate in oxic and anoxic sediments. Letters to Nature. (1994) 369. https://www.nature.com/articles/369729a0.pdf

42. Dorgerloh U, R Becker, M Kaiser. Evidence for the formation of difluoroacetic acid in chlorofluorocarbon-contaminated ground water. Molecules (2019) 24,1039; http://doi.org/10.3390/molecules24061039.

43. Lantum HBM, RB Baggs, DM Krenitsky, MW Anders. Nephrotoxicity of chlorofluoroacetic acid in rats. Toxicological Sciences, (2002)70(2):261–268, https://doi.org/10.1093/toxsci/70.2.261

44. Arellano M, M Malet-Martino, M Martino, P Gires. The anti-cancer drug 5-fluorouracil is metabolized by

the isolated perfused rat liver and in rats into highly toxic fluoroacetate. British Journal of Cancer (1998)77(1), 79-86. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2151255/pdf/brjcancer00077-0083.pdf

45. Xiang Leong LE, Sh Khan Sh, CK. Davis, SE Denman, ChS McSweeney. Fluoroacetate in plants - a review of its distribution, toxicity to livestock and microbial detoxification. Journal of Animal Science and Biotechnology (2017)8:55. https://doi.org/10.1186/s40104-017-0180-6

46. Alexandrino DAM, I Ribeiro, LM Pinto et al. 2018. Biodegradation of mono-, di- and trifluoroacetate by microbial cultures with different origins. New Biotechnology 43 (2018) 23–29, https://doi.org/10.1016/j.nbt.2017.08.005

47. Behringer D, F Heydel, B Gschrey, S Osterheld, W Schwarz, K Warncke, F Freeling, K Nödler, S Henne, S Reimann, M Blepp, W Jörß, R Liu, S Ludig, I Rüdenauer, S Gartiser. Persistent degradation products of halogenated refrigerants and blowing agents in the environment: type, environmental concentrations, and fate with particular regard to new halogenated substitutes with low global warming potential. Umweltbundesamt. 2020. https://www.umweltbundesamt.de/publikationen/persistent-degradation-products-of-halogenated

48. Ruyle BJ, EH Pennoyer, S Vojta, J Becanova, M Islam, TW Webster et al. High organofluorine concentrations in municipal wastewater affect downstream drinking water supplies for millions of Americans. PNAS (2025)122(3) e2417156122, https://doi.org/10.1073/pnas.2417156122

49. H Joerss, F Freeling, S van Leeuwen, J Hollender, X Liu, K Nödler et al. Pesticides can be a substantial source of trifluoroacetate (TFA) to water resources. Environment International (2024)193, 109061. https://doi.org/10.1016/j.envint.2024.109061

50. Jordan A, H Frank. Trifluoroacetate in the environment. Evidence for sources other than HFCs/HCFCs. Environ. Sci. Technol. (1999)33, 522-527. https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/es980674y?ref=article_openPDF

51. Moscato A, M Valentina Longo, M Ferrante, M Fiore. Trifluoroacetic Acid: A Narrative Review on Physico-Chemical Properties, Exposure Pathways, and Toxicological Concerns. Environments (2025)12, 277. https://doi.org/10.3390/environments12080277

52. GIP-databank, Zorginstituut Nederland, https://www.gipdatabank.nl/ (Bezocht sept-okt 2025).

53. Bardou M, J Martin. Pantoprazole: from drug metabolism to clinical relevance. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, (2008) 4(4), 471–483. https://doi.org/10.1517/17425255.4.4.471

54. RIVM, 2025, https://www.vzinfo.nl/genees-en-hulpmiddelen-en-lichaamsmaterialen/gevolgen

55. Bhat AP, TF Mundhenke, QT Withing et al. Tracking Fluorine during Aqueous Photolysis and Advanced UV Treatment of Fluorinated Phenols and Pharmaceuticals Using a Combined 19F-NMR, Chromatography, and Mass Spectrometry Approach. ACS Environ. Au (2022)2, 242−252, https://doi.org/10.1021/acsenvironau.1c00057