

ZORG

ZOEKEN NAAR OPLOSSINGEN VOOR REDUCTIE VAN
GENEESMIDDELEN EMISSIES UIT ZORGINSTELLINGEN



RAPPORT

2010
06

ZORG

ZOEKEN NAAR OPLOSSINGEN VOOR REDUCTIE VAN GENEESMIDDELEN
EMISSIES UIT ZORGINSTELLINGEN

DEEL A. BUREAUSTUDIE

STOWA

2010

06

ISBN 978.90.5773.478.6



Publicaties van de STOWA kunt u bestellen op www.stowa.nl

COLOFON

Amersfoort, 2010

UITGAVE STOWA, Amersfoort

AUTEURS

dr. B.J. Pieters
dr. A.A. Vergouwen
drs. J.G.M. Derksen
ir. J. Horstman
N. Coutton

BEGELEIDINGSCOMMISSIE

M. Franssen (Waterschap Roer en Overmaas)
A. Hammenga/H. Politiek (Waterschap Hunze en Aa's)
F. Kiestra (Waterschap Aa en Maas)
C. Steur/ M.J.Klippel (Waterschap Zeeuwse Eilanden)
A.J. Palsma (STOWA)
F. Timmermans (Waterschap Rivierenland)
J.E. van Veldhoven (Waterschap de Dommel)
H. van Veldhuizen/ F. de Bles (Waterschap Vallei & Eem)

DRUK Kruyt Grafisch Adviesbureau

STOWA rapportnummer 2010-06
ISBN 978.90.5773.478.6

TEN GELEIDE

In een brief van het ministerie van VROM aan de Tweede Kamer (2007) is gewezen naar ziekenhuizen als waarschijnlijke hotspot van emissies van geneesmiddelen. Dit was aanleiding om het onderzoek Verg(h)ulde Pillen uit te voeren (STOWA 2007, 2009), waarin een indicatie van de geneesmiddelenemissies vanuit ziekenhuizen op theoretische gronden en op basis van metingen is verkregen. Het vermoeden bestond dat ook zorginstellingen, niet zijnde ziekenhuizen, een belangrijke bron van geneesmiddelen naar het milieu zouden kunnen zijn. Immers er verblijven veel meer patiënten in zorginstellingen dan in ziekenhuizen.

Om de emissie vanuit zorginstellingen nader te bepalen is onderhavig project ZORG (Zoeken naar Oplossingen voor Reductie van Geneesmiddelen emissies uit zorginstellingen) opgestart, een samenwerkingsproject tussen STOWA en acht waterschappen.

Onderhavige rapportage betreft de rapportage van Fase A, de Bureaustudie.

Met dit rapport hopen wij de discussie rond emissie van geneesmiddelen en mogelijke maatregelen, te voorzien van een bredere, inhoudelijke, basis.

Amersfoort, februari 2010

De directeur van de STOWA

Ir. J.M.J. Leenen

SAMENVATTING

DEEL A: BUREAUSTUDIE

1 ACHTERGROND EN OPZET VAN HET ONDERZOEK

In Nederland zijn in het oppervlaktewater verscheidene geneesmiddelen aangetoond. Het is op voorhand nog niet duidelijk wat precies de effecten op het aquatisch ecosysteem zijn ten gevolge van blootstelling aan een mix van geneesmiddelen. Zeker is wel dat er effecten zijn, zoals hormoonverstoring en aantasting van reproductiviteit.

In een brief van het ministerie van VROM aan de Tweede Kamer (2007) is gewezen naar ziekenhuizen als waarschijnlijke hotspot van emissies van geneesmiddelen. Dit was aanleiding om het onderzoek Verg(h)ulde Pillen uit te voeren (STOWA 2007, 2009), waarin een indicatie van de geneesmiddelenemissies vanuit ziekenhuizen op theoretische gronden en op basis van metingen is verkregen. Het vermoeden bestond dat ook zorginstellingen, niet zijnde ziekenhuizen, een belangrijke bron van geneesmiddelen naar het milieu zouden kunnen zijn. Immers er verblijven veel meer patiënten in zorginstellingen dan in ziekenhuizen.

Om de emissie vanuit zorginstellingen nader te bepalen is onderhavig project ZORG (Zoeken naar Oplossingen voor Reductie van Geneesmiddelen emissies uit zorginstellingen) opgestart, een samenwerkingsproject tussen STOWA en acht waterschappen¹.

Het project ZORG is opgezet in drie fasen:

- A. Bureaustudie: analyse van de emissie van geneesmiddelen op basis van literatuur en inventarisaties bij verschillende typen zorginstellingen
- B. Meetonderzoek op locatie: emissiemetingen bij acht waterschappen bij verschillende typen zorginstellingen en bij in- en effluenten van rwzi's (rioolwaterzuiveringsinstallaties). Bij zeven waterschappen tevens metingen geneesmiddelenemissie uit woonwijken.
- C. Eindrapportage: integrale samenvatting van de resultaten van fase B en eindconclusies.

Onderhavige rapportage betreft de rapportage van Fase A, de Bureaustudie.

Na afronding van het project ZORG is het emissieplaatje compleet en kan op basis van inventarisaties en metingen de emissie naar het influent van individuele zuiveringen berekend worden.

FIGUUR 0-1 ZIEKENHUIZEN, ZORGINSTELLINGEN EN WOONWIJKEN DRAGEN ALLEN BIJ AAN DE EMISSIE VAN GENEESMIDDELEN NAAR HET INFLUENT VAN RWZI'S



¹ Waterschappen Zeeuwse Eilanden, Rivierenland, Dommel, Aa en Maas, Hunze en Aas, Vallei en Eem, Roer en Overmaas, Brabantse Delta.

2 RESULTATEN FASE A. BUREAUSTUDIE

INSTELLINGEN: TYPEN, AANTALLEN EN GROOTTE

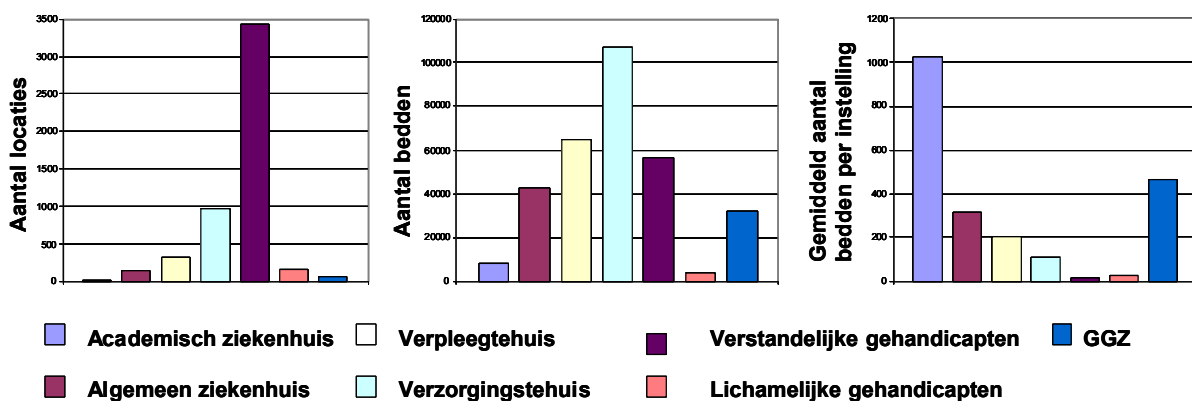
Figuur 0.2 laat grafisch de verschillende typen zorginstellingen en de gemiddelde grootte van de instellingen zien.

De emissie van geneesmiddelen vanuit een individuele zorginstelling is onder meer afhankelijk van het aantal bedden van die instelling. Vanuit dat oogpunt zijn voor het emissieonderzoek van belang:

- GGZ instellingen. In totaal betreft het een relatief klein totaal aantal bedden in een klein aantal GGZ instellingen, maar de instellingen zelf zijn groot;
- Verpleeg- en verzorgingshuizen. Er zijn meer dan 500 huizen met meer dan 100 bedden en circa 100 huizen met meer dan 200 bedden.

In de zorg voor verstandelijk gehandicapten is het totale aantal bedden verreweg het grootst, maar is het gemiddelde aantal bedden laag en de emissie van geneesmiddelen uit de individuele kleine instellingen zal dan ook laag zijn. Toch zijn er ook bij dit type enkele grotere locaties.

FIGUUR 0.2 AANTAL LOCATIES, AANTAL BEDDEN EN GEMIDDELD AANTAL BEDDEN PER ZORGINSTELLING



LEEFTIJD EN GESLACHTSOPBOUW

Het geneesmiddelengebruik hangt samen met leeftijd en geslacht. In dit verband is van belang dat van alle 65-plussers ongeveer 7% in een verpleeg- of verzorgingshuis woont, van alle 80-plussers is dit ongeveer 15% en van alle 90-plussers is dit ongeveer de helft. Meer dan de helft van de tehuisbewoners is 85% of ouder, de gemiddelde leeftijd is 84 en driekwart is vrouw.

LANDELIJK GENEESMIDDELENGEBRUIK

Uit gegevens van de SFK (Stichting Farmaceutische Kentallen²) blijkt dat het gebruik van de zes meest gebruikte geneesmiddelen in de periode tussen 2000 en 2007 met 35% is gestegen. Deze zes middelen zijn:

- Metoprolol Bij cardiovasculaire aandoeningen
- Omeprazol Remt de maagzuurproductie
- Oxazepam Kalmeringsmiddel
- Acetylsalicylzuur Bloedplaatjesaggregatieremmer
- Temazepam Slaapmiddel
- Simvastatine Cholesterolverlagend

2 Bij de SFK zijn alle openbare apotheken aangesloten. De SFK heeft geen verzamelde gegevens van de apotheekhoudende huisartsen (ca 8%) en van de ziekenhuisapotheken.

De toename van metropolol (het meest verstrekte middel) is het sterkst.

GENEESMIDDELENGEBRUIK AFHANKELIJK VAN LEEFTIJD EN GESLACHT

78% van de geneesmiddelen (uitgedrukt in het aantal voorschriften) worden gebruikt door 65-plussers. 65-jarigen gebruiken twee maal zoveel geneesmiddelen als de gemiddelde Nederlander en 75-jarigen en ouder gebruiken vier maal zoveel geneesmiddelen als de gemiddelde Nederlander.

Vrouwen gebruiken 1,5 maal zoveel geneesmiddelen als mannen. Hiervan is 40% het gevolg van het feit dat vrouwen ouder worden dan mannen en wordt 60% veroorzaakt door het feit dat vrouwen meer geneesmiddelen (voornamelijk meer anti-depressiva, slaap- en kalmeringsmiddelen) innemen dan mannen (meer anti-trombotica en cholesterolverlagers).

De landelijke top zes van meest gebruikte geneesmiddelen zijn ook voor ouderen de meest gebruikte geneesmiddelen, aangevuld met furosemide, een plaspil, een typisch ouderengeneesmiddel.

TRENDS

- Bevolkingsopbouw

De bevolking groeit tot het jaar 2038 jaarlijks met gemiddeld 2% en in absolute zin van 16,5 tot 17,5 miljoen inwoners. Het aantal 65-plussers loopt op van 15% in 2008 (circa 2,4 miljoen) tot 26% in 2040 (circa 4,3 miljoen). Het aantal mannen stijgt sneller in de hoge leeftijdscategorie, maar blijft in absolute zin lager.

- Geneesmiddelengebruik

Het geneesmiddelengebruik voor chronische ziekten neemt sterk toe omdat mensen steeds ouder worden en mensen op steeds jongere leeftijd chronische ziekten krijgen. Tot 2025 zullen met name het aantal mensen met diabetes (toename circa 300.000-400.000, relatief 60 à 70 %), osteoporose (toename circa 350.000, relatief 41%) en hart en vaatziekten (toename circa 400.000 gevallen, relatief circa 40%) toenemen.

Op basis van de demografische ontwikkelingen is van de belangrijkste geneesmiddelen de volgende gemiddelde jaarlijkse groei afgeleid tot 2027(van der Aa, 2008):

• diuretica (hart- en vaatmiddelen)	1,8 %
• jichtmiddel (allopurinol)	1,7 %
• beta-blokker	1,7 %
• antidiabeticum (metformine)	1,6 %
• analgetica (pijnstillers)	1,3 %
• maagzuurremmers	1,3 %
• antiepileptica	0,8 %
• oestrogenen	-0,2 %

- Trend zorginstellingen

Het aantal mensen in verpleeg- en verzorgingshuizen neemt af en deze trend zal in de komende jaren doorzetten vanwege het beleid van de overheid dat is gericht op zo veel mogelijk zelfredzaamheid.

- Conclusie trends

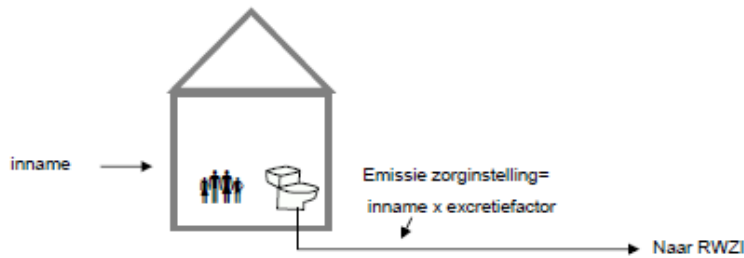
Vanwege bovengenoemde trends (bevolking stijgt, aantal 65-plussers stijgt, geneesmiddelengebruik stijgt, aantal mensen in verpleeg- en verzorgingshuizen neemt af) zal de bijdrage van

de emissie vanuit verpleeg- en verzorgingshuizen relatief afnemen t.o.v. de bijdrage van de woonwijken. De relatieve bijdrage van de overige zorginstellingen zal relatief gelijk blijven.

INNAME EN EMISSIE GENEESMIDDELEN UIT ZORGINSTELLINGEN

Bij tien zorginstellingen is geïnventariseerd wat de inname van geneesmiddelen gedurende een bepaalde tijdperiode is geweest. Geneesmiddelen zijn gecodeerd volgens de zogenaamde ATC code naar hun werkzame stof. Per instelling zijn de hoeveelheden ingenomen geneesmiddel per werkzame stof per tijdseenheid bepaald en gegroepeerd naar ATC code.

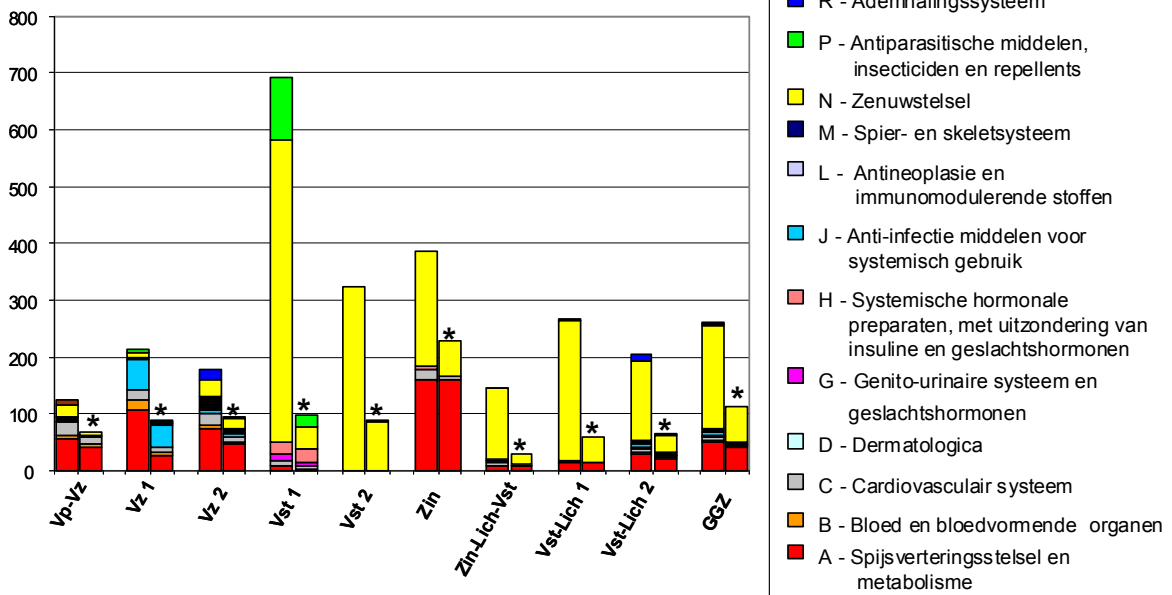
De hoeveelheid uitgescheiden onveranderd geneesmiddel is veelal lager dan de ingenomen hoeveelheid en is berekend met uitscheidingspercentages (of excretiefactoren) uit de literatuur. In schema:



In figuur 0.3 zijn de ingenomen en uitgescheiden hoeveelheden van de verschillende zorginstellingen in grammen per persoon per jaar weergegeven.

FIGUUR 0-3 OVERZICHT VAN DE TOTALE HOEVEELHEDEN GENEESMIDDELEN PER ZORGINSTELLING IN GRAMMEN PER PERSOON PER JAAR MET EN ZONDER TOEPASSING VAN EXCRETIE FACTOREN. DE TOTALE HOEVEELHEDEN GENEESMIDDELEN ZIJN WEER ONDERVERDEELD IN DE ATC-HOOFDGROUPEN. VOOR EEN TOELICHTING OP DE CODES LANGS DE HORIZONTALE AS: ZIE ONDERSTAANDE TABEL

Gram per persoon per jaar zonder en met * excretiefactor

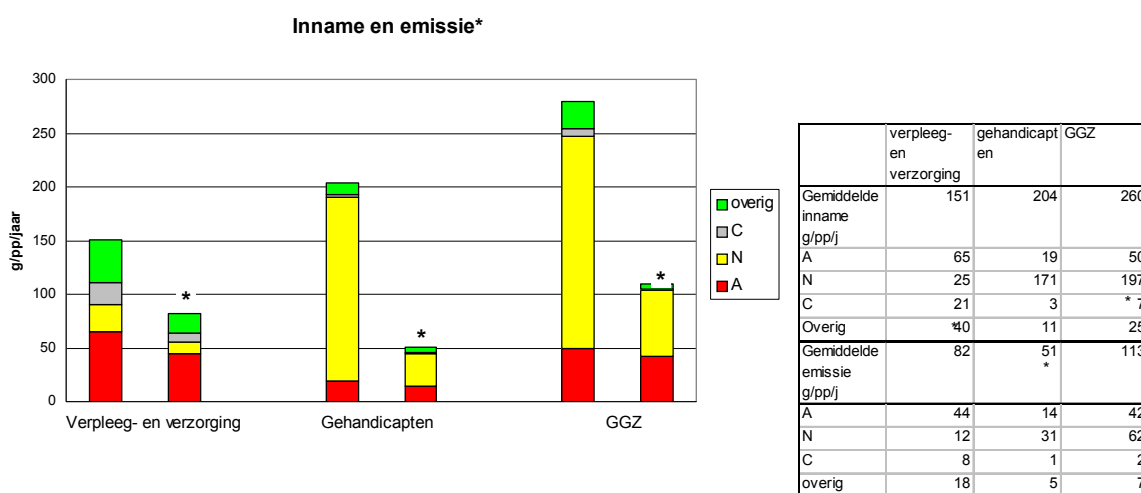


De inventarisatie is uitgevoerd bij de volgende instellingen:

Type instelling	Code	Aantal bewoners
Verpleeg- en verzorgingshuis	Vp-Vz	155
Verzorgingshuis 1	Vz 1	27
Verzorgingshuis 2	Vz 2	62
Verstandelijk gehandicapten 1	Vst 1	5
Verstandelijk gehandicapten 2	Vst 2	10
Zintuiglijk gehandicapten	Zin	7
Zintuiglijk / lichamelijk/ verstandelijk gehandicapten	Zin-Lich-Vst	338
Verstandelijk / lichamelijk gehandicapten 1	Vst-Lich 1	360
Verstandelijk/ lichamelijk gehandicapten 2	Vst-Lich 2	675
Geestelijk gezondheidszorg (GGZ)	GGZ	524

Op basis van deze gegevens zijn de volgende kentallen voor de verschillende typen zorginstellingen in gram per persoon per jaar afgeleid (zie figuur 0-4):

FIGUUR 0-4 AFGELEIDE KENTALLEN VOOR GENEESMIDDELEN INNAME (LINKERKOLommen) EN GENEESMIDDELEN UITSCHIEDING (EMISSIE, BEREKEND OP BASIS VAN EXCRETIEFACTOREN) (RECHTERKOLommen) PER PERSOON PER JAAR VOOR DRIE HOOFDTYPEN INSTELLINGEN. A (SPIJSVERTERINGSSTELSEL EN METABOLISME), C (HART- EN VAATMIDDELEN) EN N (PSYCHOPHARMACA)



- bij de verpleeg- en verzorgingshuizen zijn de middelen voor het spijsverteringsstelsel (A) het belangrijkste bestanddeel van de emissie en van deze groep de middelen voor diabetici;
- bij de instellingen voor gehandicapten en de GGZ instellingen zijn de middelen uit de groep van psychopharmaca (N) het belangrijkste bestanddeel van de emissie en hiervan de anti-epileptica voor de gehandicapten en de anti-depressiva en kalmeringsmiddelen voor de GGZ instelling.

MILIEURISICO

T.a.v. het milieurisico ten gevolge van geneesmiddelen in het algemeen wordt het volgende opgemerkt:

- acute effecten zijn onwaarschijnlijk;
- specifieke effecten kunnen bij alle stofgroepen al optreden bij zeer lage concentraties;
- combinatieeffecten zijn nauwelijks onderzocht;
- standaard risicobeoordeling (afleiding van normen) biedt geen bescherming tegen specifieke effecten;
- er is behoefte aan metingen die een totaaleffect meten van stoffen met hetzelfde werkingsmechanisme.

Een indicatie welke stoffen vanuit de tien geïnventariseerde zorginstellingen mogelijk de meeste aanleiding zouden kunnen geven voor een milieurisico is gebaseerd op de therapeutische sterkte van de middelen. Zo kan het milieurisico van stoffen die in een relatief grote hoeveelheid worden ingenomen en uitgescheiden, toch laag zijn wanneer een grote hoeveelheid nodig is om een therapeutisch effect te bewerkstelligen.

De middelen met een hormonaal effect (o.a. de pil), de psychopharmaca en furosemide (anti-diureticum (plaspil)) veroorzaken een relatief hoog potentieel milieurisico in het effluent van de zorginstelling. Bij de beoordeling van het daadwerkelijke milieurisico naar het oppervlaktewater dient ook het verwijderingsrendement voor de verschillende geneesmiddelen in de rwzi betrokken te worden. Deze zal worden afgeleid uit de metingen in fase 2 van het onderzoek.

3 AANBEVELINGEN

De beperkte mogelijkheid tot het laten analyseren van geneesmiddelen in afvalwater is voor emissieonderzoek een belemmering. Op basis van de inventarisatie van geneesmiddelen bij tien zorginstellingen is een lijst van 15 geneesmiddelen opgesteld die bij de meeste instellingen uitgescheiden worden. Aanbevolen is in het kader van dit onderzoek bij zorginstellingen deze geneesmiddelen aanvullend op te nemen bij het pakket te analyseren geneesmiddelen.

De verzamelde gegevens in deze studie zijn gebaseerd op inventarisaties en berekeningen. Om de afgeleide kentallen te staven, is het van belang metingen uit te voeren naar de daadwerkelijke emissies. Immers alleen metingen geven goede informatie over de daadwerkelijke excretie in een instelling. De metingen bieden samen met de gegevens uit voorliggende studie de mogelijkheid tot het beter onderbouwen van kentallen van emissie van geneesmiddelen uit specifieke instellingen en tot extrapolatie naar andere instellingen van hetzelfde type.

In het project is in onderdeel B voorzien in deze metingen. Aanbevolen wordt dan ook onderdeel B uit te voeren. Bij het ter perse gaan van deze rapportage van deel A zijn de metingen in het kader van deel B bij enkele verschillende zorginstellingen al begonnen.

DE STOWA IN HET KORT

De Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer, kortweg STOWA, is het onderzoeksplatform van Nederlandse waterbeheerders. Deelnemers zijn alle beheerders van grondwater en oppervlaktewater in landelijk en stedelijk gebied, beheerders van installaties voor de zuivering van huishoudelijk afvalwater en beheerders van waterkeringen. Dat zijn alle waterschappen, hoogheemraadschappen en zuiveringsschappen en de provincies.

De waterbeheerders gebruiken de STOWA voor het realiseren van toegepast technisch, natuurwetenschappelijk, bestuurlijk juridisch en sociaal-wetenschappelijk onderzoek dat voor hen van gemeenschappelijk belang is. Onderzoeksprogramma's komen tot stand op basis van inventarisaties van de behoefte bij de deelnemers. Onderzoekssuggesties van derden, zoals kennisinstituten en adviesbureaus, zijn van harte welkom. Deze suggesties toetst de STOWA aan de behoeften van de deelnemers.

De STOWA verricht zelf geen onderzoek, maar laat dit uitvoeren door gespecialiseerde instanties. De onderzoeken worden begeleid door begeleidingscommissies. Deze zijn samengesteld uit medewerkers van de deelnemers, zonodig aangevuld met andere deskundigen.

Het geld voor onderzoek, ontwikkeling, informatie en diensten brengen de deelnemers samen bijeen. Momenteel bedraagt het jaarlijkse budget zo'n 6,5 miljoen euro.

U kunt de STOWA bereiken op telefoonnummer: 033 - 460 32 00.

Ons adres luidt: STOWA, Postbus 2180, 3800 CD Amersfoort.

Email: stowa@stowa.nl.

Website: www.stowa.nl

ZOEKEN NAAR OPLOSSINGEN VOOR REDUCTIE VAN GENEESMIDDELEN EMISSIES UIT ZORGINSTELLINGEN

INHOUD

	TEN GELEIDE	
	SAMENVATTING	
	STOWA IN HET KORT	
1	INLEIDING	1
1.1	Inleiding	1
1.2	Achtergrond	1
1.3	Doel van het project	3
1.4	Projectaanpak	3
1.5	Onderzoeksvragen deel A: Bureaustudie	4
1.6	Werkwijze	5
1.7	Leeswijzer	5
2	ZORGINSTELLINGEN IN NEDERLAND	6
2.1	Algemeen	6
2.2	Ziekenhuiszorg	6
2.3	Verpleeg- en verzorgingshuizen en hospices	8
	2.3.1 Verpleeg- en verzorgingshuizen	8
	2.3.2 Bewonersopbouw naar leeftijd en geslacht	9
	2.3.3 Hospices	11
2.4	Gehandicaptenzorg	12
	2.4.1 Verstandelijke gehandicapten	12
	2.4.2 Lichamelijk gehandicapten	13
	2.4.3 Zintuiglijk gehandicapten	14
2.5	Geestelijke gezondheidszorg	14
2.6	Samenvatting	16

3	GENEESMIDDELEN GEBRUIK ALGEMEEN	18
3.1	Algemeen	18
3.2	Landelijk geneesmiddelengebruik	18
3.3	Variatie geneesmiddelengebruik in Nederland	19
3.3.1	Regionale variatie	19
3.3.2	Variatie met leeftijd	20
3.3.3	Variatie met geslacht	21
3.4	Ziekten in verpleeg- en verzorgingshuizen	22
3.4.1	Incontinentie	22
3.4.2	Chronische aandoeningen in verpleeg- en verzorgingstehuizen	22
3.5	Samenvatting	24
4	TRENDS	25
4.1	Algemeen	25
4.2	Bevolkingstrends	25
4.2.1	Bevolkingsgroei	25
4.2.2	Leeftijdsopbouw en vergrijzing van de bevolking	26
4.2.3	Verdeling man-vrouw bij ouderen	26
4.3	Trends in ziektebeelden	27
4.4	Trends in geneesmiddelengebruik	29
4.4.1	Prognoses geneesmiddelengebruik 2007-2020	29
4.4.2	Verandering van het voorschrijf- of slijkgedrag zoals het toenemend chronisch gebruik van geneesmiddelen	31
4.5	Trends bij zorginstellingen	31
4.6	Samenvatting	32
5	GENEESMIDDELEN GEBRUIK IN ZORGINSTELLINGEN	33
5.1	Algemeen	33
5.2	Algemene begrippen	33
5.2.1	Indeling van geneesmiddelen	33
5.2.2	Uitscheiding en excretiefactoren	34
5.3	Gehanteerde werkwijze	35
5.3.1	Verzameling gegevens	35
5.3.2	Verwerking van de data	37
5.4	Beschrijving zorginstellingen	38
5.5	Totale hoeveelheden geneesmiddelen per jaar per instelling	40
5.5.1	Totale hoeveelheden geneesmiddelen per jaar per instelling	40
5.5.2	Hoofdgroep C (hart- en vaatmiddelen)	42
5.5.3	Hoofdgroep N (zenuwstelsel)	44
5.6	Totale hoeveelheden geneesmiddelen <i>per persoon</i> per jaar	46
5.6.1	Totale hoeveelheden geneesmiddelen per persoon per jaar, alle groepen	46
5.6.2	Hoofdgroep C per persoon, absoluut	47
5.6.3	Hoofdgroep N per persoon, absoluut	48
5.7	Samenvatting	48
5.7.1	Inname geneesmiddelen	48
5.7.2	Emissies uit zorginstellingen	49
5.7.3	Overzicht conclusies	50

6	LABORATORIA EN TE METEN STOFFEN	52
6.1	Inleiding	52
6.2	Actieve stoffen per zorginstelling	52
	6.2.1 Individuele actieve stoffen per zorginstelling	52
6.3	Laboratoria	59
	6.3.1 Kort overzicht	59
	6.3.2 Analyse van geneesmiddelen	59
	6.3.3 Doelstoffenanalyse	59
	6.3.4 Brede screening naar geneesmiddelen en metabolieten	60
	6.3.5 Overige laboratoria	60
	6.3.6 Bepaling van de activiteit van medicijnresten	60
	6.3.7 Conclusies laboratoria	61
6.4	Keuze stoffen voor analyse	61
7	GENEESMIDDELEN EN MILIEURISICO	62
7.1	Algemeen	62
7.2	Milieueffecten van geneesmiddelen	62
7.3	Toepassing parameter voor milieurisico: DDD	64
	7.3.1 Inleiding	64
	7.3.2 Achtergrond en DDD	64
	7.3.3 Methode	65
7.4	Milieurisico-index per instelling	66
7.5	Milieurisico-index per persoon per instelling	68
	7.5.1 Milieurisico-index totale hoeveelheid uitgescheiden geneesmiddelen per persoon	68
	7.5.2 Milieurisico-index hoeveelheid uitgescheiden geneesmiddelen hoofdgroep C per persoon	69
	7.5.3 Milieurisico-index uitgescheiden geneesmiddelen hoofdgroep N per persoon per instelling	70
	7.5.4 Milieurisico-index per geneesmiddel per persoon voor één instelling	70
8	ERVARINGEN IN NEDERLAND EN BUITENLAND	72
8.1	Algemeen	72
8.2	Ervaringen in Nederland	72
8.3	Buitenland ervaringen met emissiebepalingen	74
9	CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN	76
9.1	Inleiding	76
9.2	Antwoorden op onderzoeksvragen	76
9.3	Aanbevelingen	87
10	REFERENTIES	88
	BIJLAGEN	
1	DATASETS GENEESMIDDELENVERBRUIK ZORGINSTELLINGEN	91
2	ANALYSEPAKKETTEN LABORATORIA	95
3	UITLEG ATC CODES EN DDSYSTEEM	101
4	CBS BEVOLKINGSPROGNOSE	103
5	INDELING ZIEKENHUIZEN	105
6	WERKWIJZE DATAVERWERKING GENEESMIDDELEN	109
7	PROTOCOL DATAVERWERKING EXCRETIEFACTOREN	111

1

INLEIDING

1.1 INLEIDING

Voor u ligt de rapportage van deel A van het project ZORG (Zoeken naar Oplossingen voor Reductie van Geneesmiddelenemissies uit zorginstellingen).

In de media verschijnen steeds vaker berichten over geneesmiddelen in het water. De belangrijkste route van geneesmiddelen naar het milieu is via het gebruik. Na inname wordt een groot deel van de humane geneesmiddelen door de mens weer uitgescheiden met de urine en ontlasting. Zo komen de middelen in het afvalwater terecht, en vervolgens via de rioolwaterzuiveringsinstallaties (rwzi's) met het geloosde effluent in het oppervlaktewater. Het project ZORG geeft inzicht in de aard en omvang van emissies van geneesmiddelen vanuit de zorgsector naar het watermilieu. Dit onderzoek concentreert zich op zorginstellingen, niet zijnde ziekenhuizen, omdat de emissies vanuit ziekenhuizen al in een eerder onderzoek zijn bepaald. Met zorginstellingen worden bedoeld verpleeg- en verzorgingstehuizen, tehuizen voor lichamelijk en geestelijk gehandicapten, hospices etc. In het project ZORG wordt ook aandacht besteed aan de emissies van geneesmiddelen vanuit woonwijken om zo de relatieve bijdrage vanuit zorginstellingen t.o.v. woonwijken te kunnen bepalen.

De studie is opgesplitst in een bureaustudie (deel A), een meetcampagne (deel B) en de eindrapportage waarin beide onderdelen worden geïntegreerd (deel C).

1.2 ACHTERGROND

GENEESMIDDELEN EN WATERMILIEU

Het afgelopen decennium is aangetoond dat restanten geneesmiddelen in meetbare concentraties teruggevonden worden in het grond- en oppervlaktewatersysteem. Meestal gaat het om lage concentraties (ng/l – µg/l). Geneesmiddelen zijn ontwikkeld om bij een lage concentratie een effect te hebben op biologische systemen. Hoewel de effecten van geneesmiddelen in het watermilieu nog niet voldoende bekend zijn, zijn wetenschappers het er wel over eens dat effecten in de biologische systemen van in water levende organismen niet uit te sluiten zijn. Deze effecten kunnen zijn hormoonverstoring, maar ook aantasting van de reproductie van in water levende organismen. Vervrouwelijking van vissen is al aangetoond. De effecten worden niet altijd veroorzaakt door een (te) hoge concentratie van een bepaalde stof in het watermilieu, maar ook door continue blootstelling aan lage concentraties of door de combinatie van verschillende geneesmiddelen die ieder afzonderlijk in een lage concentratie voorkomen.

EMISSIEROUTES

In verschillende studies die voor het ministerie van VROM zijn uitgevoerd (Grontmij, 2005; Grontmij, 2006; Tweede Kamer, 2007) is gerefereerd aan de emissieroute van geneesmiddelen naar het watermilieu: via inname en uitscheiding (urine en ontlasting) door de mens, naar het afvalwater en zo naar communale rioolwaterzuiveringsinstallaties (rwzi's). Deze rwzi's

zijn echter niet specifiek ontworpen voor de verwijdering van stoffen als geneesmiddelen, maar vooral om organische stof, stikstof en fosfaat uit het afvalwater te verwijderen. Via de effluentlozing komen de geneesmiddelen vervolgens in het oppervlaktewater terecht en kunnen zo in het uit oppervlaktewater bereide drinkwater terecht komen. Ook kunnen geneesmiddelen door infiltratie van oppervlaktewater naar de ondergrond in het drinkwater dat afkomstig is van grondwateronttrekkingen terecht komen.

ZIEKENHUIZEN

In de voor VROM uitgevoerde studies en ook in de beleidsbrief uit 2007 naar de Tweede Kamer is herhaaldelijk gewezen naar de zorginstellingen als waarschijnlijke 'hotspot' in de emissieroute. In eerste instantie werd daarbij vooral gedacht aan de ziekenhuizen.

In het STOWA-project Verg(h)ulde Pillen (STOWA, 2007) is de aard en omvang van de emissie van geneesmiddelen(resten) uit ziekenhuizen onderzocht. Dit is onderzocht door berekeningen op basis van hoeveelheden verstrekte geneesmiddelen en door metingen in afvalwaterstromen bij drie ziekenhuizen en bij de bijbehorende rwzi's. Uit deze studie komt naar voren dat 20% tot zelfs 50% van de geneesmiddelen die bij het influent van de rwzi's worden gemeten van het betreffende ziekenhuis afkomstig is.

Op naar schatting slechts een derde van de rwzi's zijn één of meerdere ziekenhuizen aangesloten (in 2008 zijn er in Nederland ca 140 locaties waar een ziekenhuisinstelling is en zijn er circa 350 rwzi's).

ZORGSECTOR

In zorginstellingen die niet onder ziekenhuizen vallen verblijven veel meer patiënten dan in ziekenhuizen. Over de aard en omvang van de emissie van geneesmiddelen uit zorginstellingen anders dan ziekenhuizen is nagenoeg niets bekend. Hier is (ook buiten Nederland) vrijwel geen onderzoek naar gedaan, terwijl het aantal instellingen en ook het aantal personen dat op die locaties behandeld wordt of permanent aanwezig is groot is. Er zijn ter illustratie bijvoorbeeld 140 ziekenhuizen tegenover ca 5000 zorgtehuizen en het aantal bedden in ziekenhuizen bedraagt maar 15% van het totaal aantal bedden in instellingen (RIVM, 2008).

Het is bekend dat personen van boven de 65 jaar drie maal zoveel geneesmiddelen gebruiken als de gemiddelde Nederlander (SFK, 2008). Door de toenemende vergrijzing zal het geneesmiddelengebruik toenemen. Omdat met name de verpleeg- en verzorgingstehuizen een populatie kennen van veel ouderen (boven de 65 jaar), zal het geneesmiddelengebruik in de zorgsector relatief sterk toenemen.

WOONWIJKEN

Ook vanuit gebruik in huishoudens komen geneesmiddelen via de rwzi in het milieu terecht. Bij het project 'Verg(h)ulde Pillen' is de bijdrage vanuit de huishoudens en andere zorginstellingen samen berekend door van het influent in de rwzi's de bijdrage vanuit de ziekenhuizen af te trekken. De emissie vanuit woonwijken is niet gemeten.

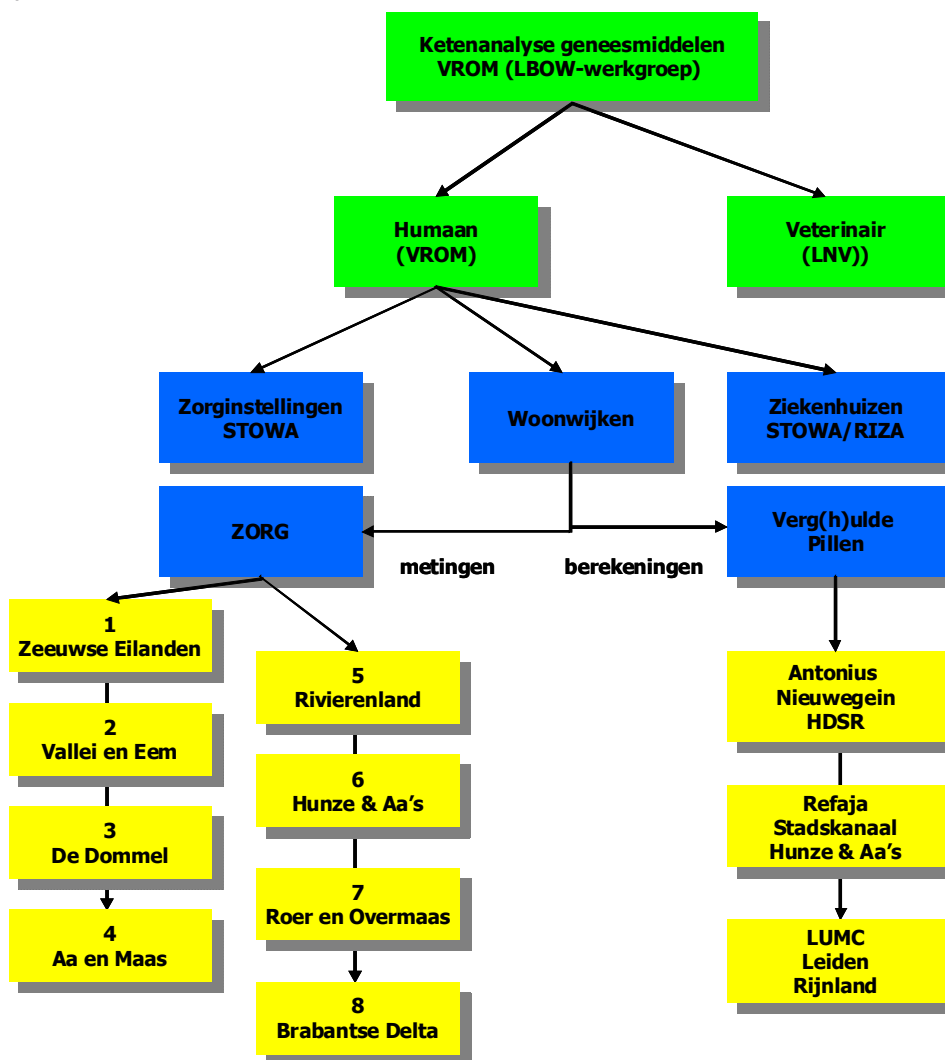
ZORG

In het project ZORG worden de leemten in kennis t.a.v. de emissies vanuit zorginstellingen en woonwijken aangevuld. Het is noodzakelijk de emissieroutes van geneesmiddelen naar het oppervlaktewater vanuit verschillende bronnen goed te kennen om op een effectieve en onderbouwde wijze maatregelen te kunnen nemen.

In figuur 1-1 is de relatie van het ZORG-project tot andere projecten weergegeven.

FIGUUR 1-1

RELATIE PROJECT ZORG MET ANDERE PROJECTEN. BIJ VERG(H)ULDE PILLEN IS DE BIJDRAGE VANUIT DE WOONWIJKEN BEREKEND VANUIT HET VERSCHIL VAN IMMISSIE BIJ DE ZUIVERING EN DE EMISSIE VANUIT DE ZIEKENHUIZEN. BIJ ZORG WORDT DE EMISSIE VANUIT DE WOONWIJKEN GEMETEN



1.3 DOEL VAN HET PROJECT

Het project ZORG heeft tot doel:

- 1 inzicht te krijgen in aard en omvang van emissie van geneesmiddelen uit zorginstellingen (niet zijnde ziekenhuizen);
- 2 inzicht te krijgen in aard en omvang van emissie van geneesmiddelen uit woonwijken;
- 3 het verzamelen van overige feiten om de discussie over nut en noodzaak van (bron)maatregelen te voeden.

1.4 PROJECTAANPAK

Het project is opgedeeld in drie fasen:

- A. Bureaustudie (dit rapport);
- B. Meetonderzoek op locatie;
- C. Eindrapportage.

A. BUREAUSTUDIE

De bureaustudie geeft een analyse van de emissie vanuit zorginstellingen op basis van beschikbare literatuur. De verschillende soorten zorginstellingen worden beschreven naar type, aantal en omvang. Inventarisaties bij specifieke instellingen geven een antwoord op de kernvraag wat de aard en omvang is van de verschillende geneesmiddelen bij de verschillende typen instellingen. Inzicht wordt verkregen in de demografische ontwikkelingen en de invloed daarvan op het geneesmiddelengebruik in de zorginstellingen. Daarnaast wordt geïnventariseerd wat de ontwikkelingen binnen de wijze van zorg verlenen zijn op de emissie van geneesmiddelen. Voor u liggen de resultaten van deel A.

B. MEETONDERZOEK OP LOCATIE

Bij acht deelnemende waterschappen vindt een inventarisatie plaats van het geneesmiddelengebruik bij een geselecteerde zorginstelling en wordt de emissie van geneesmiddelen in het afvalwater van de zorginstelling gemeten. Deze emissie wordt vergeleken met de geneesmiddelen in het influent en het effluent van de betreffende zuivering waar de instelling op loost. Tevens vindt bij zeven van de acht deelnemende waterschappen een meting plaats van de emissie van (een deel van) een woonwijk. De resultaten van de acht meetcampagnes worden gerapporteerd in een aparte rapportage per waterschap.

C. EINDRAPPORTAGE

De eindrapportage laat een vergelijking zien van de verschillende meetresultaten en een beschouwing wat de meetresultaten betekenen wanneer geëxtrapoleerd wordt naar de zorginstellingen in het algemeen in Nederland (informatie uit de bureaustudie). De eindrapportage, een samenvatting en interpretatie van het gehele onderzoek, wordt een zelfstandig leesbaar rapport.

1.5 ONDERZOEKSVRAGEN DEEL A: BUREAUSTUDIE

De bureaustudie geeft een antwoord te op de volgende onderzoeksvragen:

1. welke typen zorginstellingen zijn er en waarin onderscheiden zij zich?
2. hoeveel van ieder type zorginstellingen zijn er in Nederland, waar zijn ze gelegen en hoeveel bedden (aantallen cliënten) zijn er per type zorginstelling?
3. welke geneesmiddelen worden overwegend gebruikt per type zorginstelling, in welke hoeveelheden en wat zijn de actieve stoffen van deze geneesmiddelen?
4. welke geneesmiddelen zijn per type zorginstelling relevant om te meten, rekening houdend met de hoeveelheid uitgescheiden actieve stof in het afvalwater, de mogelijke concentraties in het afvalwater en de mogelijkheid om deze actieve stoffen in het afvalwater te analyseren?
5. wat zijn de ontwikkelingen in de zorg in Nederland, wat heeft dit voor implicaties voor de uitbreiding/inkrimping van het aantal zorginstellingen en voor het aantal cliënten per zorginstelling en wat zijn de implicaties voor het geneesmiddelengebruik in de zorginstellingen?
6. in hoeverre onderscheiden zorginstellingen zich wat betreft de aard en omvang van de emissie van geneesmiddelen van ziekenhuizen (vergelijking met Verg(h)ulde Pillen)?
7. welk laboratorium is op dit moment het meest geschikt om de relevante analysepakketten te analyseren?
8. wat is het milieurisico van de geneesmiddelen die vanuit zorginstellingen in het milieu terecht komen?
9. wat zijn de buitenlandse ervaringen met emissiebepalingen vanuit zorginstellingen?
10. welke leemten in kennis zijn er om de emissie vanuit zorginstellingen vast te kunnen stellen?
11. welke aanbevelingen worden gedaan per type zorginstellingen voor de meetcampagnes? (bijvoorbeeld selectie medicijnen en actieve stoffen per type zorginstelling).

1.6 WERKWIJZE

Voor deze bureaustudie is een uitgebreide literatuurstudie verricht. Uit de literatuurstudie kwamen de meeste antwoorden naar voren over de aantallen en typen zorginstellingen. Voor het verkrijgen van de gegevens over het geneesmiddelengebruik, de kernvraag van de studie, zijn individuele zorginstellingen benaderd en het gebruik is door de betreffende apothekers aangeleverd. De data zijn op verschillende manieren bewerkt. Daarnaast zijn nog verschillende laboratoria in binnen- en buitenland benaderd om 'up to date' te zijn wat betreft de analysemogelijkheden van geneesmiddelen.

1.7 LEESWIJZER

In hoofdstuk twee is een overzicht gegeven van de verschillende typen zorginstellingen, van de aantallen instellingen en van het aantal bedden per instelling. Tevens is inzicht gegeven in de bewonerssamenstelling van de instellingen. In hoofdstuk 3 is het geneesmiddelengebruik in Nederland toegelicht en is de samenhang tussen het geneesmiddelengebruik en de leeftijd en het geslacht van de gebruikers aangegeven. Hoofdstuk 4 beschrijft enkele trends die relevant zijn voor deze studie. Het betreft de demografische ontwikkelingen, de hiermee samenhangende trend in het geneesmiddelengebruik en de trends betreffende de ontwikkelingen in de zorgsector.

Hoofdstuk 5 omvat de bewerking en analyse van het geneesmiddelengebruik per type zorginstelling op basis van verkregen data bij verschillende zorginstellingen. Hoofdstuk 6 gaat in op de individuele geneesmiddelen die gebruikt worden bij de zorginstellingen en verschaft een overzicht van de laboratoria waar monsters geanalyseerd kunnen worden, inclusief hun analysepakketten. In hoofdstuk 7 worden enkele aspecten die een rol spelen bij de milieu-risicobeoordeling behandeld. Hoofdstuk 8 beschrijft de Nederlandse en buitenlandse ervaringen betreffende onderzoeken t.a.v. geneesmiddelenemissies en de verwijdering van geneesmiddelen uit effluënten. Tot slot worden in hoofdstuk 9 de antwoorden op de onderzoeksvragen samengevat, worden conclusies getrokken, worden leemten in kennis aangegeven en worden aanbevelingen voor het vervolg gedaan.

De meeste hoofdstukken zijn voorzien van een samenvatting aan het eind van het hoofdstuk.

2

ZORGINSTELLINGEN IN NEDERLAND

2.1 ALGEMEEN

Dit hoofdstuk geeft antwoord op de volgende onderzoeksvragen:

1. Welke typen zorginstellingen zijn er en waarin onderscheiden zij zich?
2. Hoeveel van ieder type zorginstellingen zijn er in Nederland, waar zijn ze gelegen en hoeveel bedden (aantallen cliënten) zijn er per type zorginstelling?

In dit onderzoek wordt alleen de intramurale zorg bekeken. Bij intramurale zorg verblijven de patiënten binnen de zorginstelling. De emissie van de geneesmiddelenresten vindt dan ook plaats in de zorginstelling. Extramurale zorg, bijvoorbeeld thuiszorg, valt buiten de scope van dit onderzoek omdat de emissie plaats vindt vanuit normale huishoudens.

De zorginstellingen zijn ingedeeld in vier groepen, namelijk (RIVM, 2008):

- Ziekenhuiszorg;
- verpleging- en verzorging;
- gehandicaptenzorg;
- geestelijke gezondheidszorg.

In de navolgende paragrafen worden deze vier groepen nader toegelicht. Hoewel de ziekenhuiszorg buiten het bereik van het onderzoek valt wordt deze groep hier toch summier toegelicht, om de vergelijking met andere zorginstellingen te kunnen maken.

2.2 ZIEKENHUISZORG

De ziekenhuiszorg is onderverdeeld in ziekenhuizen, categorale instellingen (o.a. epilepsiecentra, dialysecentra, revalidatiecentra etc., zie bijlage 5), zelfstandige behandelcentra en topklinische zorg. In tabel 2-1 zijn de aantallen ziekenhuizen en het aantal bedden weergegeven.

TABEL 2-1 AANTALLEN ZORGINSTELLINGEN ZIEKENHUISZORG IN 2008, (RIVM, 2008)

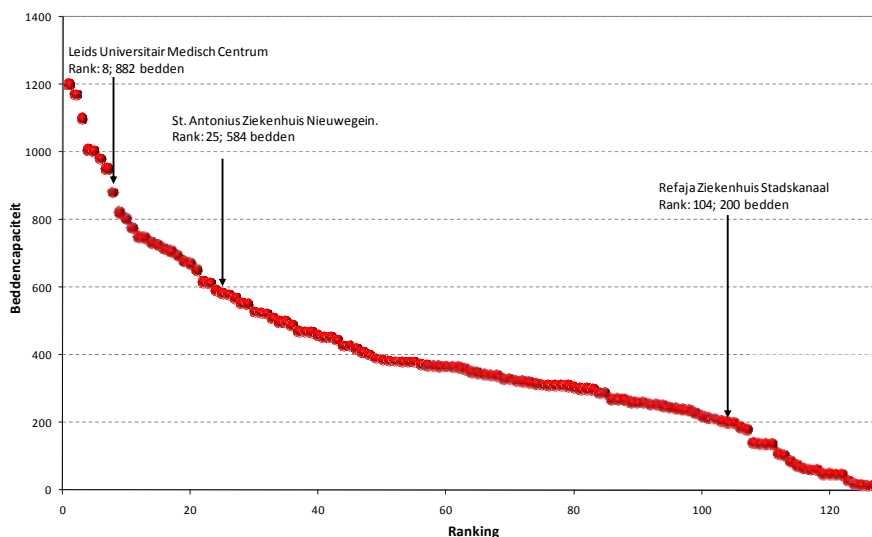
Ziekenhuiszorg	Aantal locaties	Aantal bedden
<i>Ziekenhuizen totaal</i>	142	50.518
Algemeen ziekenhuis	134 locaties	42.316
Academisch ziekenhuis	8 locaties	8.202
Buitenpolikliniek	52 locaties	0

In Nederland zijn 142 ziekenhuislocaties en 52 buitenpoliklinieken, die zich op andere locaties bevinden dan de ziekenhuizen. De ziekenhuiszorg is georganiseerd in 93 organisaties waarvan 8 academische ziekenhuisinstellingen. In 2008 hadden de ziekenhuizen in het totaal 50.518 bedden verspreid over 142 locaties (RIVM, 2008).

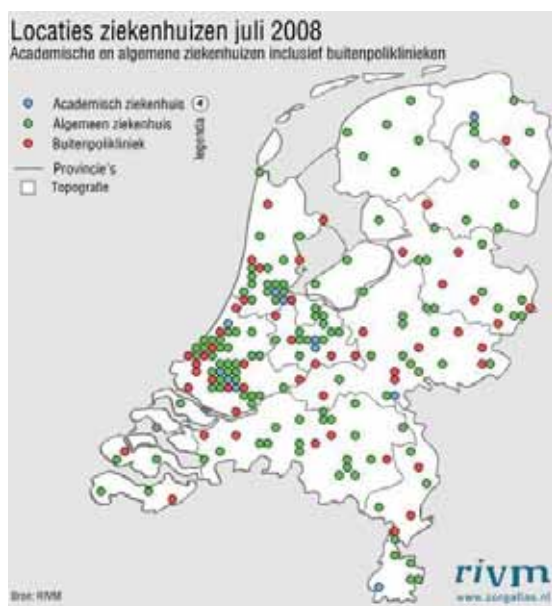
In bijlage 5 staat een tabel met alle zorginstellingen, die onder ziekenhuiszorg vallen. De categorale (specialistische) instellingen, zelfstandige behandelcentra en top klinische zorg zijn hierin eveneens opgenomen en onderverdeeld. De topklinische centra vallen geheel onder de ziekenhuislocaties. Wat betreft de categorale instellingen is het op basis van de literatuur niet met zekerheid te zeggen hoeveel locaties en bedden er onder de ziekenhuislocaties vallen. Zeker is dat een groot aantal revalidatiecentra niet gevestigd is in een regulier ziekenhuis en een aparte locatie vormen. Er zijn in totaal 119 locaties van categorale instellingen, waarvan 50 revalidatiecentra.

Het aantal bedden per ziekenhuis en dus ook de geneesmiddelen emissie verschilt sterk per ziekenhuis. In figuur 2-1 is van de ziekenhuizen in Nederland het aantal bedden per ziekenhuis weergegeven en is specifiek het aantal bedden van de drie ziekenhuizen aangegeven waar in het kader van het onderzoek 'Verg(h)ulde Pillen' metingen naar emissies zijn verricht. In figuur 2-2 zijn de locaties van de ziekenhuizen aangegeven.

FIGUUR 2-1 AANTAL BEDDEN PER ZIEKENHUIS EN DE DRIE ZIEKENHUIZEN WAARBIJ HET ONDERZOEK VERG(H)ULDE PILLEN IS UITGEVOERD DAARIN GEPLAATST (GEGEVENS 2006) (STOWA, 2009)



FIGUUR 2-2 LOCATIES ZIEKENHUIZEN. BRON: RIVM ZORGATLAS



2.3 VERPLEEG- EN VERZORGINGSHUIZEN EN HOSPICES

2.3.1 VERPLEEG- EN VERZORGINGSHUIZEN

De verpleeg- en verzorgingshuizen zijn ingedeeld in verpleeghuizen, verzorginghuizen en gecombineerde instellingen. Ook wordt verpleging en verzorging aangeboden in hospices.

Een verzorgingshuis verleent huisvesting, verzorging en begeleiding wanneer dit in de eigen, zelfstandige woonsituatie niet meer goed mogelijk is. Een verzorgingshuis biedt over het algemeen geen intensieve verpleging.

Een verpleeghuis biedt verpleging, verzorging en begeleiding. Een verpleeghuis is een instelling waar mensen verblijven die zorg nodig hebben die ze thuis of in het verzorgingshuis niet (voldoende) kunnen krijgen en waarvoor een beschermde woonomgeving noodzakelijk is.

Hoewel er onderscheid wordt gemaakt naar verpleging en verzorging, is in de praktijk dit onderscheid niet altijd even duidelijk. De keuze of de zorg wordt verleend door een verzorgende of verpleegkundige hangt sterk af van het doel van de te geven zorg. Verzorging richt zich dan vooral op de algemene dagelijkse levensbehoefte van de zorgvrager en verpleging meer op de zorg rond een ziekte of aandoening (RIVM, 2008).

In 2007 telde Nederland 1.494 verpleeg- en verzorgingshuizen met in totaal 172.049 bedden. De onderverdeling naar verpleeg- en verzorgingstehuizen en de aantallen bedden per type staat vermeld in tabel 2-2. Het gemiddelde aantal bedden per type instelling is vermeld. Het aantal bedden voor verpleeg- en verzorgingshuizen varieert ongeveer tussen 20 en 200 bedden per verpleeg- of verzorgingshuis.

Als gevolg van de vergrijzing zal de vraag naar verpleging en verzorging de komende decennia toenemen. Echter, de ouderen van nu zijn vaak langer gezond en fit, waardoor ze langer zelfstandig blijven wonen. Hierdoor verschuift de vraag naar zorg in verpleeg- en verzorgingshuizen steeds meer naar deeltijdzorg in verpleeg- en verzorgingshuizen en thuiszorg (RIVM, 2008).

TABEL 2-2 AANTALLEN ZORGINSTELLINGEN (VERPLEEG-, VERZORGINGSHUIZEN EN HOSPICES) 2007, (RIVM, 2008)

Verpleging en verzorging	Aantal locaties	Aantal bedden	Gemiddeld aantal bedden
Verpleeg- en verzorgingshuizen totaal	1.494	172.049	115
Verpleeghuizen	324	65.000	201
Verzorgingshuizen	960	107.049	112
Gecombineerd	210	0 ¹⁾	-
Hospices	89 ¹⁾	Aantal onbekend	-

1) deze aantallen vallen al onder de verpleeg- en verzorgingstehuizen;

2) Dit zijn de hospices die niet vallen onder ziekenhuizen of verzorg- en verpleeghuizen.

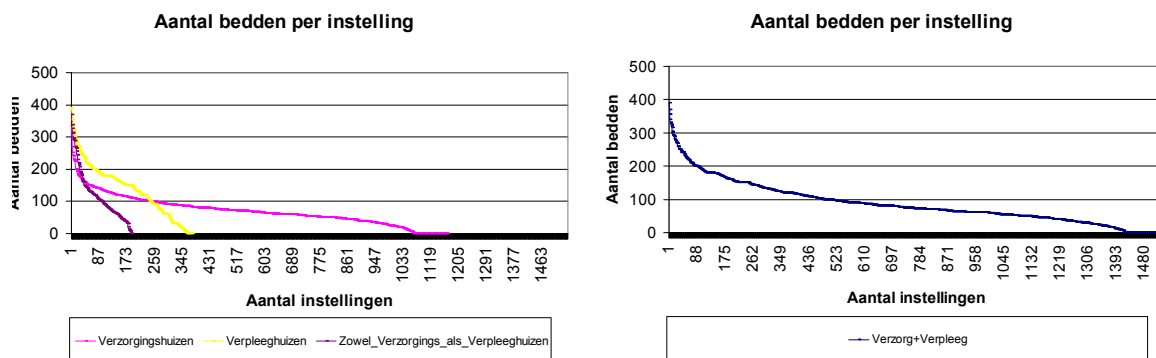
In figuur 2-3 is de ligging van de verpleeg- en verzorgingshuizen en het aantal locaties per gemeente weergegeven.

FIGUUR 2-3 LOCATIES VERPLEEG- EN VERZORGINGSHUIZEN. BRON: ZORGTATLAS RIVM



Figuur 2-4 geeft de verdeling van het aantal bedden over de verpleeg- en verzorginstellingen weer.

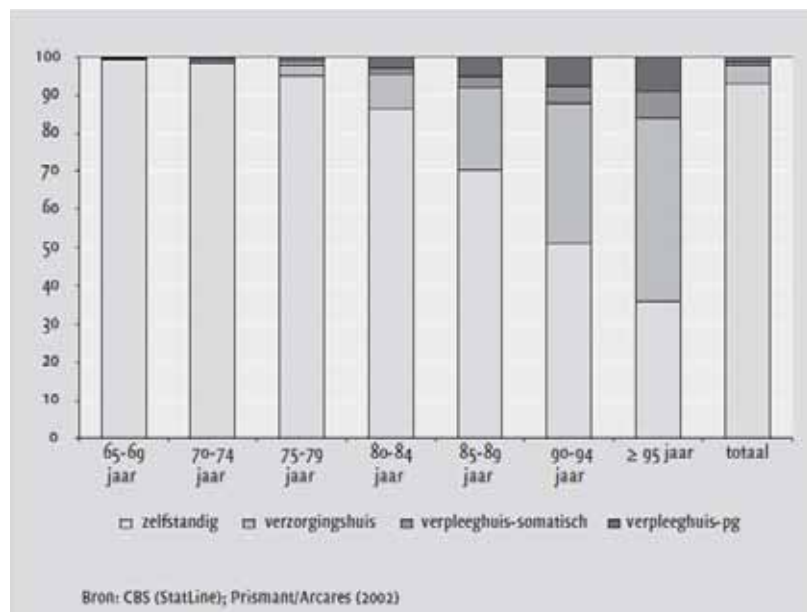
FIGUUR 2-4 VERDELING AANTAL BEDDEN PER INSTELLING. LINKS: HET AANTAL BEDDEN OPGESPLITST NAAR TYPE INSTELLING (VERPLEEGHUIS, VERZORGINGSHUIS OF GECOMBINEERD). RECHTS: DEZE DRIE TYPEN GESOMMEERD. WEERGEGEVEN IS DE CUMULATIEVE VERDELING. VOORBEELD RECHTS: 523 VERPLEEG- EN VERZORGINGSHUIZEN HEBBEN MEER DAN 100 BEDDEN ETC.)



2.3.2 BEWONERSOPBOUW NAAR LEEFTIJD EN GESLACHT

De opbouw van de bewoners van verzorg- en verpleegtehuizen naar leeftijd en geslacht is van belang omdat het geneesmiddelengebruik met leeftijd en geslacht samenhangt. Zo neemt het geneesmiddelengebruik sterk toe met leeftijd en gebruiken vrouwen meer geneesmiddelen dan mannen (zie paragraaf 3.3.2 en 3.3.3).

FIGUUR 2-5 WOONVORM 65 PLUSSERS NAAR LEEFTIJDSCATEGORIE, JAAR 2000. (BRON: DE KLERK, 2005)



Figuur 2-5 laat de woonvorm van ouderen boven 65 jaar zien. Zelfs op hoge leeftijd wonen de meeste mensen nog zelfstandig. Van degenen tot 65 jaar woont vrijwel niemand in een tehuis. Van de 90-94 jarigen woont nog ongeveer de helft zelfstandig. Pas bij 95 jaar en ouder woont de meerderheid in een verzorgings- of verpleeghuis. Van alle 65-plussers woont ongeveer 7% in een tehuis: 5% in een verzorgingstehuis en 2% in een verpleeghuis. Het aantal plaatsen is in de afgelopen decennia fors afgenomen. Steeds meer ouderen wonen zelfstandig en krijgen daar thuiszorg als dat nodig is (de Klerk, 2005).

TABEL 2-3 GESLACHT EN LEEFTIJDSCLASSE NAAR WOONVORM IN 2004, VERTICAAL GEPERCENTEERD EN NAAR GEMIDDELDEN, (DE KLERK, 2005)

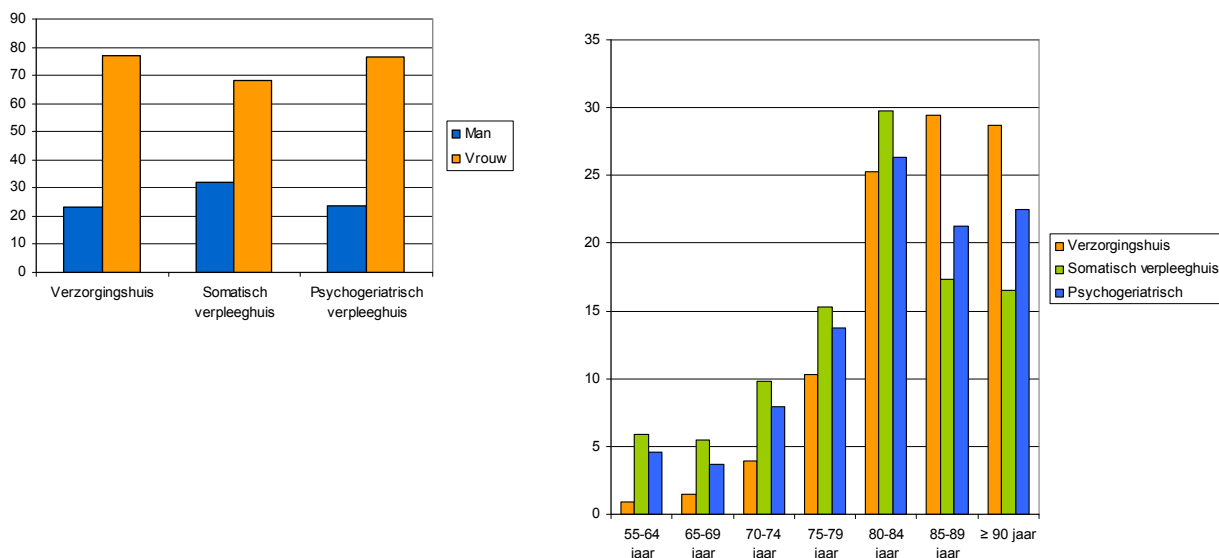
	Verzorgingshuis	Somatisch verpleeghuis	Psychogeriatrisch verpleeghuis	Totaal
Man	23,2	31,8	23,8	24,6
Vrouw	76,8	68,2	76,7	75,4
55-64 jaar	0,9	5,9	4,6	2,4
65-69 jaar	1,5	5,5	3,7	2,6
70-74 jaar	3,9	9,8	7,9	5,6
75-79 jaar	10,3	15,3	13,7	11,7
80-84 jaar	25,3	29,8	26,3	26,2
85-89 jaar	29,4	17,3	21,3	26,0
≥ 90 jaar	28,7	16,5	22,5	25,6
Gemiddelde leeftijd ^a	85,5	80,9	82,4	84,2

^a Dit betreft de gemiddelde leeftijd van de oudere bewoners (55 jaar of ouder). Vooral in somatische verpleeghuizen wonen ook jongere patiënten, waardoor de gemiddelde van de gehele populatie iets lager ligt.

In tabel 2-3 en figuur 2-6 zijn van drie typen zorginstellingen het geslacht en de leeftijdsopbouw van de bewoners vermeld in het jaar 2004.

Van de tehuisbewoners van 55 jaar en ouder is ongeveer driekwart vrouw en meer dan de helft 85 jaar of ouder. Hun gemiddelde leeftijd is 84 jaar. In de somatische verpleeghuizen (voor mensen met lichamelijke ziekten) wonen relatief iets minder vrouwen. circa tweederde is vrouw, en de gemiddelde leeftijd in somatische verpleeghuizen is iets lager dan bij andere woonvormen, zoals psychogeriatrische verpleeghuizen (voor mensen met geestelijke (ouderdoms)ziekten) en verzorgingshuizen.

FIGUUR 2-6 GESLACHT EN LEEFTIJDSCLASSE NAAR WOONVORM IN HET JAAR 2004 (DE KLERK, 2005)



2.3.3 HOSPICES

Een hospice is een zorginstelling waar zorg aan terminale patiënten wordt verleend. Deze zorg is vaak palliatief van aard. Patiënten die ongeneeslijk ziek zijn, kunnen hier tot aan hun dood worden verzorgd. Door de huiselijke sfeer wordt dit beter ervaren dan een ziekenhuisomgeving, terwijl er toch nog voldoende medisch personeel aanwezig is. In hospices wordt vaak een onderscheid gemaakt tussen enerzijds 'high-care' hospices met eigen verpleegkundig personeel en anderzijds 'low-care' hospices waar het kernteam voornamelijk uit vrijwilligers bestaat. Deze laatste worden ook wel 'bijna-thuis-huizen' genoemd (SVPZ, 2009).

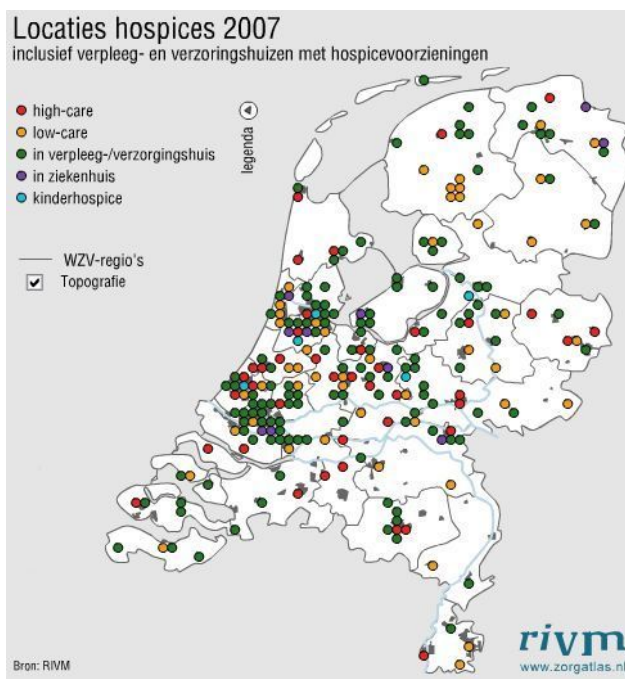
In totaal zijn er 89 zelfstandige hospices in Nederland (2007, zie tabel 2-2). Daarnaast worden er in 130 verpleeg- en verzorgingshuizen en in 10 ziekenhuizen hospicevoorzieningen aangeboden. Ook zijn er 5 hospices speciaal voor kinderen.

Het aantal hospices groeit: in 1997 was het totaal aantal 37. Dit aantal is in 2000 gestegen tot 200. In 2007 zijn er in totaal 234 hospices en hospicevoorzieningen in ziekenhuizen en verpleeg- en verzorgingshuizen.

De ligging van de hospices is weergegeven in figuur 2-7.

FIGUUR 2-7

LOCATIES HOSPICES (RIVM, 2008)



2.4 GEHANDICAPTENZORG

De gehandicaptenzorg is ingedeeld naar type handicap: verstandelijk, lichamelijk of zintuiglijk. Het aantal locaties en het aantal bedden zijn weergegeven in tabel 2-4.

TABEL 2-4

AANTALLEN ZORGINSTELLINGEN GEHANDICAPTENZORG 2003, (RIVM, 2008)

Gehandicaptenzorg	Aantal locaties	Aantal bedden	Gemiddeld aantal bedden
<i>Intramurale zorg totaal</i>	3.611	61.510	17
Verstandelijke gehandicapten	3.435	56.309	16
Lichamelijke gehandicapten	154	3.715	24
Zintuiglijk gehandicapten	21	1.486	71

2.4.1 VERSTANDELIJKE GEHANDICAPTEN

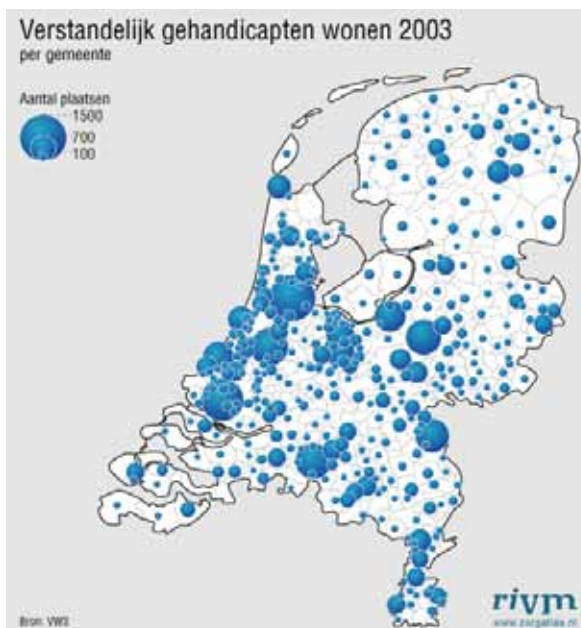
Mensen met een verstandelijke handicap hebben een aangeboren of later optredende beperking in het intellectueel functioneren, die gepaard gaat met beperkingen in de sociale (zelf) redzaamheid (RIVM, 2008). Daarin is de grens van intellectueel vermogen (IQ) van 70 à 75 aangehouden.

Er wonen 56.309 verstandelijk gehandicapten in een zorginstelling. Het aantal bedden per locatie varieert van 4 tot 367 (RIVM, 2008).

De structuur binnen de gehandicaptenzorg is sterk aan het veranderen. Enerzijds is er sprake van bestuurlijke concentratie. Anderzijds is er ook sprake van fysieke deconcentratie; oftewel een toenemende kleinschaligheid van de zorgverlening zelf. In de periode 2000-2003 is het aantal instellingen afgenomen van 222 naar 183. In deze zelfde periode is het aantal locaties met een woonfunctie toegenomen van 2.404 naar 3.302 locaties.

In figuur 2-8 is het aantal plaatsen (bedden) per gemeente weergegeven.

FIGUUR 2-8 AANTAL PLAATSEN (BEDDEN) ZORGINSTELLINGEN VERSTANDELIJK GEHANDICAPTEN WONEN, (RIVM, 2008)



2.4.2 LICHAAMELIJK GEHANDICAPTEN

Een lichamenlijk gehandicapt persoon is iemand die door een probleem aan zijn ledematen gehinderd wordt in zijn handelingen en/of bewegingen.

In 2003 zijn er in Nederland in totaal 3.715 woonplaatsen voor lichamenlijk gehandicaptten, verdeeld over 154 locaties. De grootte van de locaties voor lichamenlijk gehandicaptten varieert van 3 tot 358 personen per locatie.

De ligging van de locaties is weergegeven in figuur 2-9.

FIGUUR 2-9 LOCATIES ZORGINSTELLINGEN VOOR LICHAAMELIJK GEHANDICAPTEN (RIVM, 2008)



2.4.3 ZINTUIGLIJK GEHANDICAPTEN

Een zintuiglijke handicap is een beperking ten gevolge van stoornissen in een of meer zintuigen. Hieronder worden voornamelijk visuele en auditieve handicaps gerekend.

Er zijn in 2003 21 woonlocaties voor zintuiglijk gehandicapten met in totaal 1.486 plaatsen (RIVM, 2008).

De woonvormen voor zintuiglijk gehandicapten bestaan uit kleine tot middelgrote locaties van 6 tot 59 plaatsen met enkele uitzonderingen zoals locatie Voorburg met 170 plaatsen, Zeist met 181 plaatsen, Huizen met 100, Eindhoven 169, Grave 186 en St. Michielsgestel met 341.

De ligging van de locaties van zintuiglijk gehandicapten is weergegeven in figuur 2-10. Ieder rondje staat symbool voor één locatie met uitzondering van Groningen waar zich 6 locaties bevinden.

FIGUUR 2-10 LOCATIES ZORGINSTELLINGEN VOOR ZINTUIGLIJK GEHANDICAPTEN (RIVM, 2008)



2.5 GEESTELIJKE GEZONDHEIDSZORG

De geestelijke gezondheidszorg (GGZ) biedt behandeling, zorg en begeleiding aan mensen met psychische problemen en stoornissen.

De geestelijke gezondheidszorg heeft in de laatste jaren flinke ontwikkelingen doorgemaakt. In het verleden was er een onderscheid tussen de aanbieders van ambulante zorg (d.w.z. de cliënt verblijft thuis en komt naar de instelling toe voor zorgverstrekking) en klinische zorg (waarbij de cliënt in de instelling verblijft). Voor ambulante zorg waren er de RIAGG's. Klinische zorg werd geboden door de algemeen psychiatrische ziekenhuizen (APZ's). In de meeste regio's zijn instellingen gefuseerd en kunnen mensen terecht bij één geïntegreerde GGZ-instelling. De huidige GGZ- en verslavingszorginstellingen bieden doorgaans preventieve

zorg, eerstelijns-GGZ (door de huisarts), ambulante zorg, gespecialiseerde zorg, klinische zorg en langdurig verblijf.

Onderstaande tabel 2-5 geeft een overzicht van het aantal locaties en het aantal bedden. Naast deze GGZ zorginstellingen zijn er ook nog plaatsen voor psychiatrische patiënten in algemene en academische ziekenhuizen. Deze locaties en plaatsen zijn in onderstaande tabel niet meegenomen.

TABEL 2-5 AANTALLEN ZORGINSTELLINGEN GGZ IN 2006 (TRIMBOSINSTITUUT, 2008)

Geestelijke gezondheidszorg	Aantal locaties	Bedden
Totale intramuraal GGZ	69	32100
Geïntegreerde GGZ (incl. beschermd wonen)	41	27947 (GGZ en APZ samen)
Algemeen psychiatrisch ziekenhuis (APZ)	3	
Instelling voor kinder- en jeugd psychiatrie	10	1565
Intramurale voorziening voor verslavingszorg	9	1891
TBS-kliniek (forensische psychiatrie)	6	697

De ligging van de locaties van GGZ instellingen is weergegeven in figuur 2-11.

FIGUUR 2-11 GGZ-INSTELLINGEN (RIVM, 2008).



2.6 SAMENVATTING

De kentallen die in de voorgaande paragrafen verzameld zijn, zijn in onderstaande tabel 2-6 en figuur 2-12 samengevat.

TABEL 2-6 KENMERKEN ZORGINSTELLINGEN

	Aantal locaties	Aantal bedden	Gemiddeld aantal bedden per instelling
Ziekenhuizen totaal	142	50.518	356
Academisch	8	8.202	1.025
Algemeen	134	42.316	316
Buitenpolikliniek	52	0	0
Verpleeg- en verzorging totaal	1.494	172.049	115
Verpleeghuizen	324	65.000	201
Verzorgingshuizen	960	107.049	112
Gecombineerd	210	0 ¹⁾	-
Hospices	89	-	-
Gehandicaptenzorg totaal	3.611	61.510	17
Verstandelijk	3.435	56.309	16
Lichamelijk	154	3.715	24
Zintuiglijk	21	1.486	71
Geestelijke gezondheidszorg totaal	69	32.100	465
Geïntegreerde GGZ (incl beschermd wonen)	41	27.947 (GGZ en APZ samen)	635
Algemeen psychiatrisch ziekenhuis (APZ)	3		
Instelling voor kinder- en jeugd psychiatrie	10	1.565	156
Intramurale voorziening voor verslavingszorg	9	1.891	210
TBS-kliniek (forensische psychiatrie)	6	697	116

1) de bedden in de gecombineerde instellingen zijn al opgenomen bij de verpleegtehuizen en verzorgingstehuizen afzonderlijk.

CONCLUSIES

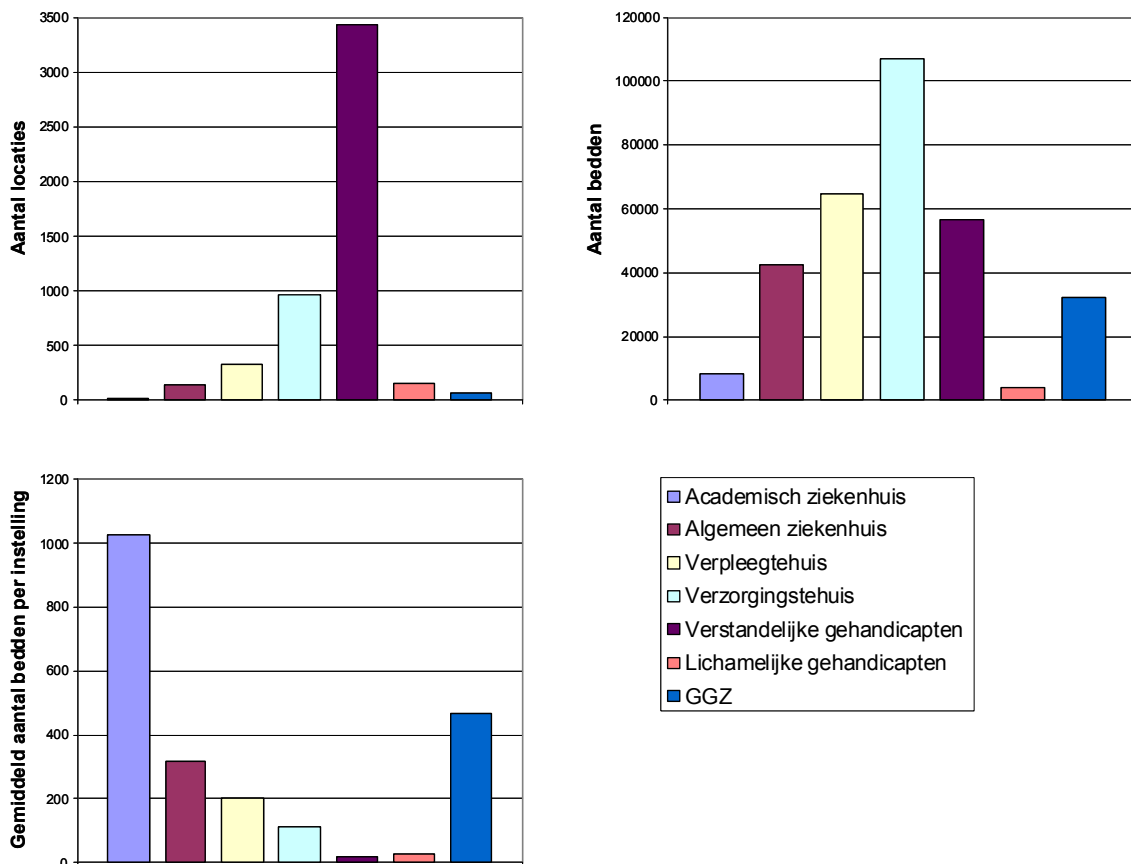
De emissie van geneesmiddelen vanuit een individuele zorginstelling is onder meer afhankelijk van het aantal bedden van die instelling. Vanuit dat oogpunt zijn voor het emissieonderzoek van belang:

- GGZ instellingen. In totaal betreft het een relatief klein totaal aantal bedden in GGZ instellingen, maar de instellingen zelf zijn groot;
- verpleeg- en verzorgingshuizen. Er zijn meer dan 500 huizen met meer dan 100 bedden en circa 100 huizen met meer dan 200 bedden.

Van ondergeschikt belang voor het emissieonderzoek zijn:

- huizen voor verstandelijk gehandicapten. Het totaal aantal bedden in huizen voor verstandelijk gehandicapten is verreweg het grootst, maar het aantal locaties is ook het grootst. Per locatie wonen er weinig mensen (gemiddeld 16) zodat de emissies per instellingen relatief gering is. Wel zijn er enkele grotere locaties;
- huizen voor lichamelijk gehandicapten. Hiervoor geldt hetzelfde als voor verstandelijk gehandicapten, maar in mindere mate.

FIGUUR 2-12 AANTAL LOCATIES, AANTAL BEDDEN EN GEMIDDELD AANTAL BEDDEN PER TYPE ZORGINSTELLING



3

GENEESMIDDELENGEBRUIK ALGEMEEN

3.1 ALGEMEEN

In dit hoofdstuk wordt op basis van literatuur een overzicht gegeven van relevante informatie omtrent geneesmiddelen om de geneesmiddelenemissie vanuit zorginstellingen te kunnen bepalen, zowel qua omvang als qua type middel. Allereerst wordt algemene informatie gepresenteerd over het landelijke geneesmiddelengebruik en de regionale variatie daarin. Dit geeft onder andere inzicht in het geneesmiddelengebruik naar leeftijd en geslacht. Ook wordt ingegaan op overige relevante informatie, zoals de meest voorkomende ziekten in zorginstellingen en het gebruik van incontinentiemateriaal.

3.2 LANDELIJK GENEESMIDDELENGEBRUIK

De SFK (Stichting Farmaceutische Kengetallen) analyseert het geneesmiddelengebruik van ruim 1.670 van de 1.850 openbare apotheken in Nederland. Deze apotheken bedienen samen een populatie van 13,5 miljoen personen. Jaarlijks publiceert de SFK sinds het jaar 2000 de brochure 'Data en Feiten'. Deze brochure bevat relevante statistieken over de ontwikkeling van het geneesmiddelengebruik via de openbare apotheken in Nederland. Ook andere wetenswaardigheden, waaronder de top 10 geneesmiddelen en de ontwikkeling van hardlopers zoals antidepressiva en maagmiddelen, worden bondig beschreven.

Bij de registratie van de SFK zijn niet opgenomen de geneesmiddelen die verstrekt worden door apotheekhoudende huisartsen, apotheken in ziekenhuizen en apotheekhoudende verpleeghuizen. Het gebruik in verzorgingstehuizen hoort er wel bij omdat deze voorgeschreven worden door huisartsen in de buurt.

In onderstaande tabel 3-1 is de top 10 van het jaar 2007 weergegeven.

TABEL 3-1 TOP 10 GENEESMIDDELENVOORSCHRIFTEN 2007 (SFK, 2008)

#	ATC-code	Stofnaam	Merknaam (o.a.)	Soort geneesmiddel	Voorschriften
1	C07AB02	Metoprolol	Lopresor®, Selokeen®	Bij cardiovasculaire aandoeningen	3.672.000
2	A02BC01	Omeprazol	Losec®	Remt de maagzuurproductie	2.988.000
3	N05BA04	Oxazepam	Seresta®	Kalmeringsmiddel	2.972.000
4	B01AC06	Acetylsalicylzuur	Aspirine®	Bloedplaatjesaggregatieremmer	2.729.000
5	N05CD07	Temazepam	Normison®	Slaapmiddel	2.579.000
6	C10AA01	Simvastatine	Zocor®	Cholesterolverlagend	2.578.000
7	M01AB05	Diclofenac	Voltaren®	Pijnbestrijding	2.397.000
8	A10AB02	Metformine	Glucophage®	Bij diabetes	2.185.000
9	B01AC08	Carbasalaatcalcium	Ascal®	Bloedplaatjesaggregatieremmer	2.014.000
10	A02BC02	Pantoprazol	Pantozol®	Remt de maagzuurproductie	1.884.000

De selectieve bètablokker metoprolol is in 2007 het meest verstrekte middel via de openbare apotheken. Metoprolol, dat wordt gebruikt bij cardiovasculaire aandoeningen, is in 2007 3,7 miljoen keer afgeleverd. Ruim de helft van alle verstrekkingen van metoprolol is bestemd voor personen van 65 jaar of ouder.

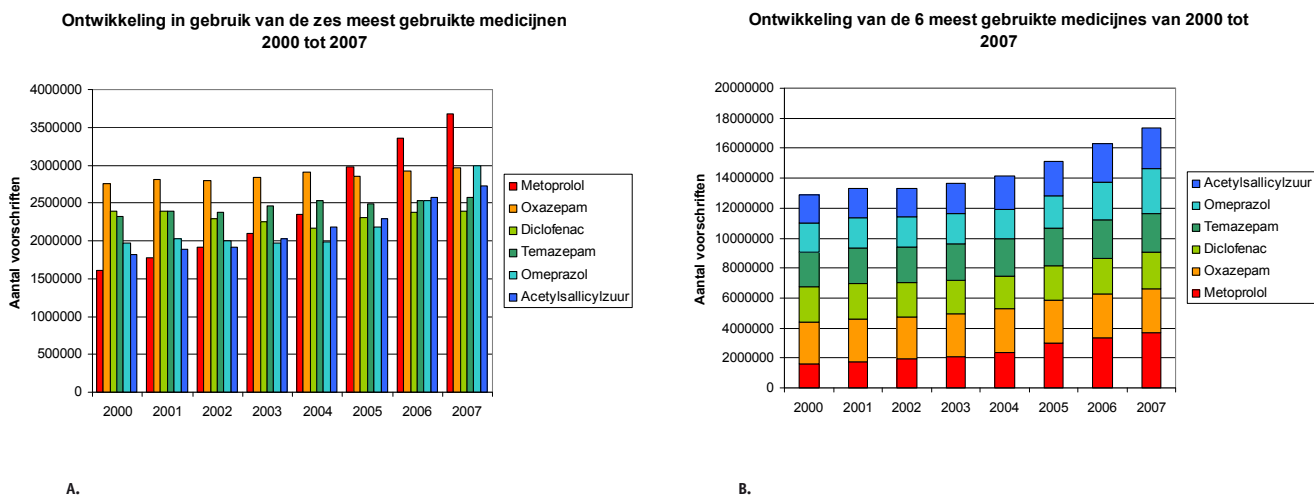
Wat betreft hoeveelheden (dit is dus iets anders dan het aantal verstrekkingen) is metformine (een antidiabeticum) het geneesmiddel met verreweg het hoogste gebruik (207.190 kg in 2007) gevolgd door paracetamol (104.714 kg) en ibuprofen (28.884 kg) (Van der Aa et al, 2008).

In onderstaande figuur 3-1 is het aantal voorschriften van de zes meest gebruikte medicijnen in de periode 2000-2007 weergegeven, afgeleid uit de jaarrapportages van de SFK.

De toename in het gebruik van metoprolol, een selectieve bètablokker, is het sterkst. Dit medicijn is sinds 2005 het meest voorgeschreven medicijn.

Ook neemt het gebruik van de overige medicijnen toe, met uitzondering van diclofenac waarvan het gebruik vrijwel constant is gebleven. In de periode 2000-2007 is het aantal voorschriften van de zes meest gebruikte middelen met circa 35% gestegen.

FIGUUR 3-1 ONTWIKKELING IN GEBRUIK VAN DE ZES MEEST GEBRUIKTE MEDICIJNEN IN DE PERIODE 2000-2007. (SFK, 2001 T/M 2008)
A. METOPROLOL IS DE STERKSTE STIJGER; B. HET AANTAL VOORSCHRIFTEN VAN DE MEEST GEBRUIKTE MIDDELEN IS TUSSEN 2000 EN 2007 MET CIRCA 35 % GESTEGEN



3.3 VARIATIE GENEESMIDDELENGEBRUIK IN NEDERLAND

3.3.1 REGIONALE VARIATIE

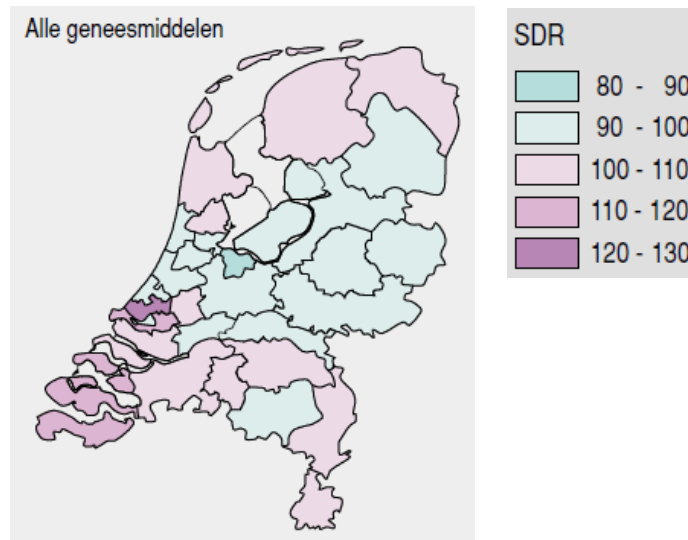
Door het RIVM (2002) is in het rapport 'Slikken in Nederland' de variatie in het geneesmiddelengebruik in Nederland bestudeerd op basis van de gegevens die door de SFK zijn geleverd. Het geneesmiddelengebruik verschilt regionaal. In een aantal regio's wordt meer voorgeschreven dan in andere regio's. De regionale verschillen worden verklaard door de gezondheidstoestand van de bevolking en het voorschrijfgedrag van de arts (RIVM, 2008). Ook verschilt de leeftijdsopbouw per regio.

RIVM (2002) heeft het geneesmiddelengebruik gecorrigeerd voor verschillen in bevolkingsomvang en -opbouw naar leeftijd en geslacht. Ook nadat gecorrigeerd is wijken de resultaten per regio af van 29% hoger tot 11% lager dan het gemiddelde. Deze variatie is voor alle geneesmid-

delen tezamen weergegeven in figuur 3-2. In het RIVM rapport zijn spreidingsfiguren weergegeven voor zes geneesmiddelengroepen afzonderlijk.

FIGUUR 3-2 VARIATIE IN GENEESMIDDELENGEBRUIK IN NEDERLAND (RIVM,2002)

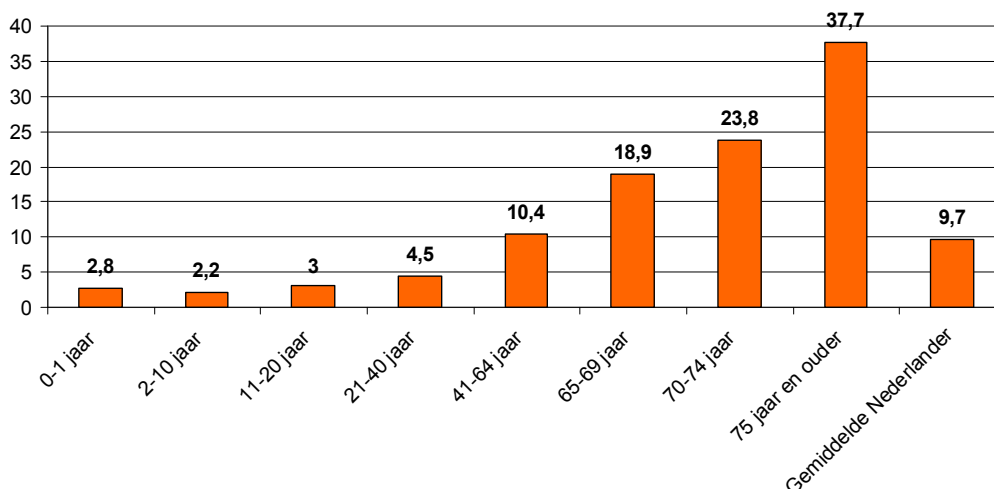
SDR STAAT VOOR 'STANDARDISED DRUG RATE'. ALS DE UITKOMST 100 IS, BETEKENT DIT DAT EEN REGIO NIET AFWIJKT VAN HET LANDELIJK GEMIDDELDE, REKENING HOUDEND MET VERSCHILLEN IN BEVOLKINGSOMVANG EN -SAMENSTELLING NAAR LEEFTIJD EN GESLACHT. IS DE SDR KLEINER OF GROTER DAN 100 DAN IS HET WERKELIJKE GENEESMIDDELENGEBRUIK RESPECTIEVELIJK LAGER OF HOGER DAN MEN OP BASIS VAN HET LANDELIJKE GEBRUIK ZOU VERWACHTEN



3.3.2 VARIATIE MET LEEFTIJD

Nederlanders gebruiken gemiddeld 9,7 voorschriften aan geneesmiddelen per jaar (situatie 2007). Nederlanders van 65 jaar of ouder gebruiken driemaal zo veel geneesmiddelen als de gemiddelde Nederlander. Bij personen van 75 jaar of ouder loopt het consumptiepatroon zelfs op tot 4 keer het niveau van de gemiddelde Nederlander (39,7 voorschriften per persoon per jaar). Ook worden geneesmiddelen in deze leeftijdsgroep overwegend chronisch gebruikt: ruim vier van de vijf recepten die 65-plussers inleveren bij de apotheek betreffen een herhaling van een geneesmiddel dat zij eerder voorgeschreven hebben gekregen. De doorsnee 65-plusser gebruikt dagelijks drie verschillende geneesmiddelen naast elkaar (SFK, 2008). In figuur 3-3 is de variatie in het geneesmiddelengebruik met de leeftijd in 2007 weergegeven. 78% van de geneesmiddelen (uitgedrukt in het aantal voorschriften) worden gebruikt door mensen van 65 jaar en ouder. Wanneer in aanmerking genomen wordt dat ouderen veelal chronische ziekten vertonen en de voorschriften geneesmiddelen bevatten voor langere perioden, is het percentage geneesmiddelen dat door ouderen wordt gebruikt, uitgedrukt in de hoeveelheid actieve stof, nog veel groter.

FIGUUR 3-3 VARIATIE IN GENEESMIDDELENGEBRUIK MET LEEFTIJD, UITGEDRUKT IN HET AANTAL VOORSCHRIFTEN (BRON: DATA EN FEITEN 2008)



In tabel 3-2 zijn de geneesmiddelen aangegeven die het meest door ouderen (65 plus) gebruikt worden. Ter vergelijking zijn het aantal voorschriften van deze geneesmiddelen die voorgeschreven zijn in heel Nederland ook in de tabel opgenomen, met tussen haakjes de plaats in de top 10 van meest gebruikte geneesmiddelen (zie tabel 3-1).

TABEL 3-2 MEEST GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN DOOR OUDEREN (65+). TEVEN EEN VERGELIJKING MET HET GEBRUIK VAN DEZE GENEESMIDDELEN DOOR ALLE NEDERLANDERS IN 2007 (SFK,2008)

	ATC-code	Stofnaam	Soort geneesmiddel	Voorschriften voor ouderen	Voorschriften in Nederland (tussen haakjes plaats in top 10 van meest gebruikte middelen, zie tabel 3.1)
1	C07AB02	Metoprolol	Bij cardiovasculaire aandoeningen (hoge bloeddruk, angina pectoris)	2.1 miljoen	3.7 miljoen (1)
2	B01AC06	Acetylsalicylzuur	Bloedplaatjesaggregatieremmer	2.0 miljoen	2.7 miljoen (4)
3	C10AA01	Simvastatine	Cholesterolverlager	1.5 miljoen	2.6 miljoen (6)
4	C03CA01	Furosemide	Plaspil	1.4 miljoen	Niet in top 10
5	N05CD07	Temazepam	Slaapmiddel	1.4 miljoen	2.6 miljoen (5)

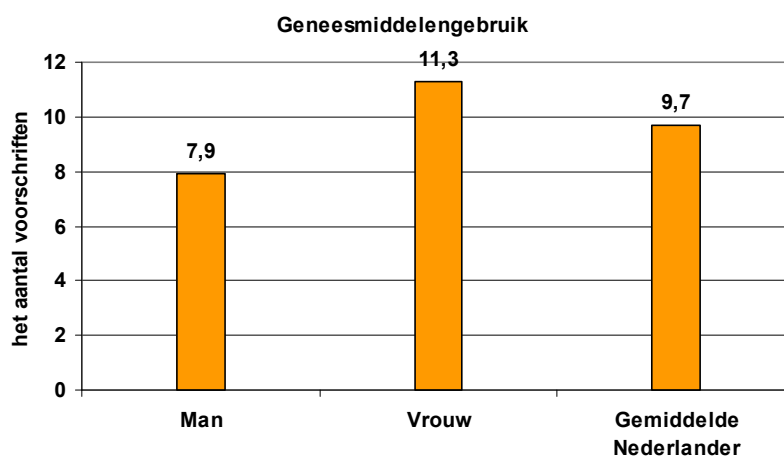
Metoprolol is niet alleen landelijk maar ook door ouderen het meest gebruikt geneesmiddel. Ongeveer driekwart van alle acetylsalicylzuur wordt aan ouderen voorgeschreven. Het betreft het gebruik als antistollingsmiddel (80 of 100 mg/tablet). Acetylsalicylzuur wordt daarnaast ook als pijnstiller gebruikt en wordt vrij verkocht via drogisterijen. Furosemide, een plaspil, is een typisch ouderengeneesmiddel. Dit middel komt in de top-10 van het geneesmiddelengebruik voor alle Nederlanders niet voor.

3.3.3 VARIATIE MET GESLACHT

Vrouwen gebruiken meer geneesmiddelen dan mannen. De totale geneesmiddelenconsumptie van alle vrouwen is 1,5 keer zo hoog als van alle mannen met respectievelijk 86 miljoen en 59 miljoen voorschriften (2007). Het verschil in geneesmiddelengebruik wordt voor 60% veroorzaakt door een vrouweffect en voor 40% door een leeftijdseffect. Gemiddeld krijgen vrouwen 11,3 voorschriften per jaar en mannen 7,9. Het feit dat vrouwen gemiddeld ouder worden speelt weliswaar een belangrijke rol bij dit verschil, maar ook voor alle leeftijdsgroepen, met uitzondering van jonge kinderen, geldt dat het geneesmiddelengebruik bij vrouwen hoger ligt dan bij mannen. Vrouwen gebruiken o.a. meer antidepressiva, kalmeringsmiddelen en slaapmiddelen dan mannen, maar minder antitrombotica en cholesterolverlagers

(SFK, 2008). In figuur 3-4 is de variatie in het geneesmiddelengebruik met het geslacht weergegeven.

FIGUUR 3-4 VARIATIE IN GENEESMIDDELENGEBRUIK MET GESLACHT IN 2007, UITGEDRUKT IN HET AANTAL VOORSCHRIFTEN (SFK,2008)



3.4 ZIEKTEN IN VERPLEEG- EN VERZORGINGSHUIZEN

3.4.1 INCONTINENTIE

Volgens De Klerk (2005) is 82,8% van de bewoners in een psychogeriatrisch verpleeghuis incontinent. In een somatisch verpleeghuis is 54,1% van de bewoners incontinent en in een verzorgingshuis is dat bij 39,5% van de bewoners het geval (zie tabel 3-3). In tabel 3-3 is ook het gebruik van incontinentiemateriaal weergegeven.

Het percentage 'gebruik incontinentiemateriaal' ligt hoger dan het percentage 'incontinentie'. Het is niet duidelijk wat hiervoor de verklaring is. Vermoedelijk gebruiken sommige cliënten incontinentiemateriaal om ongelukjes te voorkomen terwijl zij niet incontinent zijn.

TABEL 3-3 INCONTINENTIE NAAR WOONVORM, 2004 (DE KLERK, 2005)

	Verzorgingshuis (%)	Somatisch verpleeghuis (%)	Psychogeriatrisch verpleeghuis (%)	Totaal in verpleeg- en verzorgingshuizen (%)
Incontinent	39,5	54,1	82,8	50,2
Incontinentiemateriaal (luiers of speciaal maandverband) ¹⁾	46,1	61,0	92,9	57,5

1) Dit betreft dagelijks gebruik. Daarnaast is er nog een groep die af en toe incontinentiemateriaal gebruikt.

3.4.2 CHRONISCHE AANDOENINGEN IN VERPLEEG- EN VERZORGINGSHUIZEN

Ruim 90% van de bewoners van verpleeg- en verzorgingshuizen heeft een chronische ziekte (zie tabel 3-4).

Een meerderheid van de bewoners heeft meer dan één ziekte of aandoening. Vooral gewrichtslijtage komt relatief veel voor onder alle bewoners, gevolgd door diabetes. Van alle verpleeghuiscliënten heeft 55% een psychogeriatrische aandoening en 45% heeft te maken met overwegend somatische problematiek. Hiervan heeft het grootste percentage bewoners in het verleden een beroerte gehad. In een somatisch verpleeghuis wonen relatief meer mannen (32%) dan in een psychogeriatrisch verpleeghuis (23%) (De Klerk, 2005).

Naar schatting is 35% van de dementiepatiënten opgenomen in een verpleeg- of verzorgingshuis (deze zijn niet opgenomen in tabel 3-4). In 2003 waren er in Nederland ongeveer 181.000 mensen met dementie (RIVM, 2008).

Uit tabel 3-4 kan worden opgemaakt dat de vijf meest voorkomende chronische aandoeningen in verpleeg- en verzorginghuizen zijn:

- gewrichtsslijtage;
- suikerziekte;
- de gevolgen van beroerte, hersenbloeding of herseninfarct;
- astma, chronische bronchitis, longemfyseem, copd;
- vernauwing bloedvaten in buik en benen.

Verondersteld wordt dat het geneesmiddelengebruik deels gekoppeld zal zijn aan het chronisch ziektebeeld binnen de verpleeg- en verzorgingstehuizen.

Tabel 3-2 laat zien dat metoprolol (tegen angina pectoris en verhoogde bloeddruk) het meest voorkomende medicijn bij ouderen is, gevolgd door acetylsalicylzuur (bloedverdunner).

TABEL 3-4 PERCENTAGE AANTAL CHRONISCHE AANDOENINGEN NAAR WOONVORM(DE KLERK, 2005)

	Verzorgingshuis	Somatisch verpleeghuis	Psychogeriatrisch verpleeghuis	Totaal
Gewrichtsslijtage (artrose) van heup of knieën	48,6	32,0	34,3	42,0
Suikerziekte	23,4	22,8	17,9	22,3
(gevolgen van) beroerte, hersenbloeding of herseninfarct	14,8	41,3	20,7	20,0
Astma, chronische bronchitis, longemfyseem, COPD	20,9	14,6	12,3	18,3
Vernauwing bloedvaten in buik en benen	19,8	21,9	9,3	18,1
Ernstige hartaandoening (hartfalen, angina pectoris)	20,3	17,1	10,1	17,9
Ernstige/hardnekkige aandoening rug (incl. hernia)	17,4	14,2	9,7	15,4
Chronische gewrichtsontsteking (reuma, reumatoïde artritis)	15,4	12,8	6,8	13,4
Gevolgen van een ongeval	5,1	8,3	3,8	5,4
Ziekte van het zenuwstelsel (MS, Parkinson)	5,6	11,1	5,9	6,5
Geen chronische aandoening	11,8	5,5	4,6	9,4
Eén chronische aandoening	16,3	14,9	15,0	15,8
Twee chronische aandoeningen	71,9	79,6	80,4	74,8

(NB: per bewoner kunnen meerdere aandoeningen voorkomen).

3.5 SAMENVATTING

Uit gegevens van de SFK (Stichting Farmaceutische kentallen) blijkt dat het gebruik van de zes meest gebruikte geneesmiddelen wat betreft aantallen voorschriften in de periode tussen 2000 en 2007 met 35% is gestegen. Deze zes middelen zijn (totale gebruik in aantal voorschriften is aangegeven voor 2007):

• Metoprolol	Bij cardiovasculaire aandoeningen	3.672.000
• Omeprazol	Remt de maagzuurproductie	2.988.000
• Oxazepam	Kalmeringsmiddel	2.972.000
• Acetylsalicylzuur	Bloedplaatjesaggregatieremmer	2.729.000
• Temazepam	Slaapmiddel	2.579.000
• Simvastatine	Cholesterolverlagend	2.578.000

De toename van metoprolol (het meest verstrekte middel) is het sterkst wat betreft aantal verstrekkingen. Wat betreft hoeveelheden (dit is dus iets anders dan het aantal verstrekkingen) is metformine (een antidiabeticum) het geneesmiddel met verreweg het hoogste gebruik (207.190 kg in 2007) gevolgd door paracetamol (104.714 kg) en ibuprofen (28.884 kg).

78% van de geneesmiddelen (uitgedrukt in het aantal voorschriften) worden gebruikt door 65-plussers. 65-jarigen gebruiken twee maal zoveel medicijnen als de gemiddelde Nederlander en 75-jarigen en ouder gebruiken vier maal zoveel medicijnen als de gemiddelde Nederlander.

Het totale geneesmiddelengebruik bij vrouwen is 1,5 maal zo hoog als bij mannen. De oorzaak hiervan is voor 40% het gevolg van het feit dat vrouwen ouder worden dan mannen en voor 60% van het feit dat vrouwen meer geneesmiddelen (voornamelijk meer antidepressiva, slaap- en kalmeringsmiddelen) nemen dan mannen (meer antitrombotica en cholesterolverlagers).

De landelijke top zes gebruikte geneesmiddelen zijn ook voor ouderen de meest gebruikte geneesmiddelen, aangevuld met furosemide, een plaspil, een typisch ouderengeneesmiddel.

4

TRENDS

4.1 ALGEMEEN

In dit hoofdstuk worden trends in de tijd besproken die relevant zijn voor het onderwerp van deze studie. Vragen die hierbij relevant zijn, zijn de volgende:

Wat zijn de demografische ontwikkelingen, wat zijn de ontwikkelingen in de zorg in Nederland, wat heeft dit voor implicaties voor de uitbreiding/inkrimping van het aantal zorginstellingen en voor het aantal cliënten per zorginstelling en wat zijn de implicaties voor het geneesmiddelengebruik in de zorginstellingen?

In de volgende paragrafen wordt op deze vragen nader ingegaan.

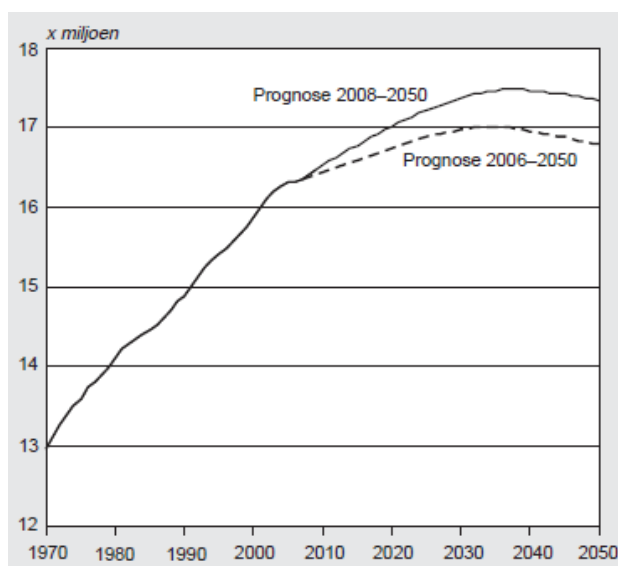
4.2 BEVOLKINGSTRENDS

De demografische ontwikkelingen van Nederland hebben invloed op de ontwikkeling van het geneesmiddelengebruik. De toename van zowel het totaal aantal mensen als van het aantal ouderen zijn de belangrijkste factoren voor veranderingen in het gebruik.

4.2.1 BEVOLKINGSGROEI

Volgens de meest recente prognoses van het CBS (1^e kwartaal 2009) groeit de Nederlandse bevolking nog van circa 16,5 miljoen op dit moment tot circa 17,5 miljoen mensen in het jaar 2038 en gaat daarna weer krimpen. De groei tot 2038 bedraagt gemiddeld circa 2% per jaar. Belangrijke factoren die de prognoses over de groei beïnvloeden zijn de verwachtingen over het geboorteoverschot (geboorte minus sterfte) en het migratiesaldo. Verwacht wordt dat het geboorteoverschot vanaf circa 2030 negatief zal zijn. Figuur 4-1 geeft de verandering in het aantal inwoners gedurende de periode 1970-2050 weer.

FIGUUR 4-1 ONTWIKKELINGEN IN HET AANTAL INWONERS IN NEDERLAND (CBS, 2009)

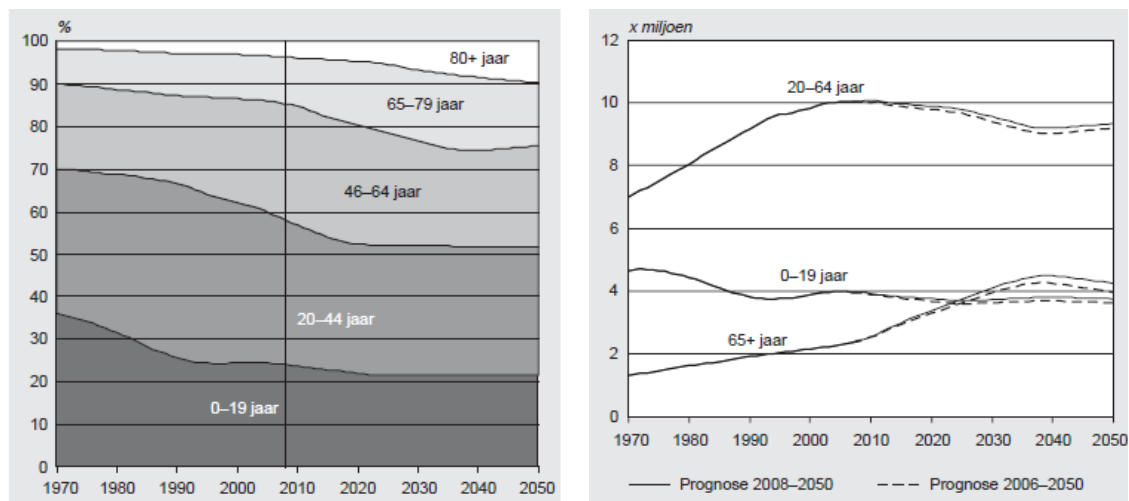


4.2.2 LEEFTIJDOPBOUW EN VERGRIJZING VAN DE BEVOLKING

Zorginstellingen worden voornamelijk door ouderen bewoond (zie ook tabel 2-3). Daarom is vooral de ontwikkeling van de oudere bevolking voor dit onderzoek van belang.

Uit de CBS bevolkingsprognoses 2008-2050 blijkt dat het aantal ouderen flink gaat toenemen. Het aantal 65-plussers loopt op van 15% in 2008 (circa 2,4 miljoen) tot 26% in 2040 (circa 4,3 miljoen) en neemt daarna weer iets af. Verwacht wordt dat de leeftijdsgroep 80+ zeker flink gaat toenemen. In 2050 zal naar verwachting 1 op de tien Nederlanders 80 jaar of ouder zijn. Nu is dat nog 1 op de 27. In figuur 4-2 zijn de ontwikkelingen in leeftijdsopbouw van de Nederlandse bevolking te zien.

FIGUUR 4-2 ONTWIKKELINGEN IN LEEFTIJDVERDELING EN LEEFTIJDOPBOUW VAN DE NEDERLANDSE BEVOLKING (CBS, 2009)

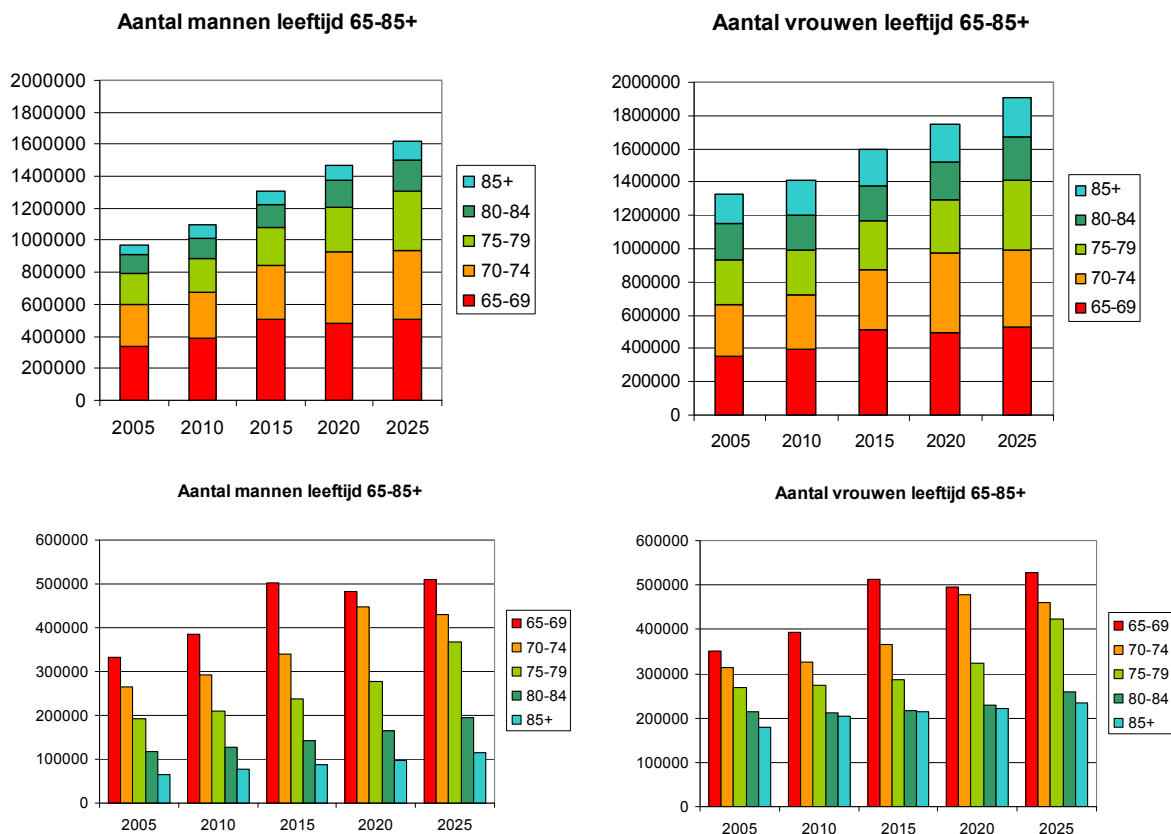


4.2.3 VERDELING MAN-VROUW BIJ OUDEREN

Vrouwen worden gemiddeld ouder en gebruiken meer geneesmiddelen dan mannen (zie paragraaf 3.3). Daarom is niet alleen de toename in leeftijd van de Nederlandse bevolking, maar ook de verdeling tussen mannen en vrouwen bij de toekomstige bevolking van belang voor de voorspelling van het geneesmiddelengebruik. T.a.v. de mogelijke veranderingen van geneesmiddelen emissies vanuit zorginstellingen is de toekomstige landelijke verdeling tussen mannen en vrouwen per leeftijdsgroep ook van belang i.v.m. de potentiële bezetting van zorginstellingen door mannen en door vrouwen.

In figuur 4-3 is de verwachting van de toename van vrouwen en mannen in de leeftijd boven 65 jaar weergegeven op twee verschillende manieren. Uit vergelijking van de bovenste twee grafieken kan worden afgeleid dat het aantal vrouwen in die leeftijdscategorie toeneemt van 1,33 miljoen tot 1,91 miljoen (circa 44%) en het aantal mannen van 0,97 miljoen tot 1,62 miljoen (circa 66%). Het aantal mannen in de oudere leeftijdscategorie stijgt dus relatief veel sneller dan het aantal vrouwen.

FIGUUR 4-3 VERWACHTING AANTAL MANNEN EN AANTAL VROUWEN IN DE LEEFTIJD 65-85+TOT 2025 OP TWEE MANIEREN WEERGEGEVEN



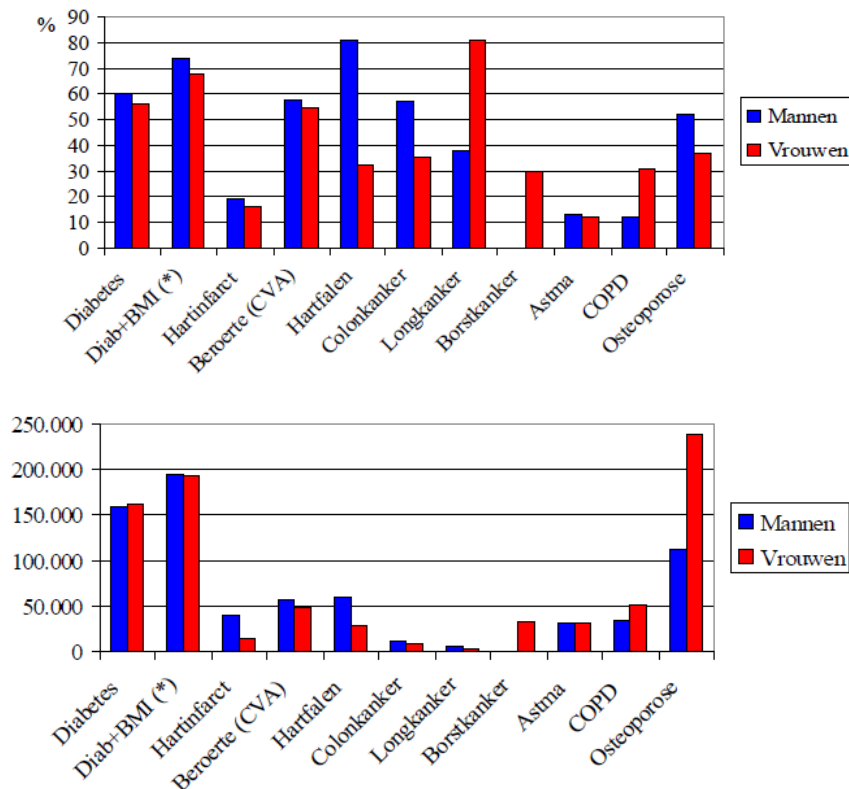
4.3 TRENDS IN ZIEKTEBEELDEN

De maatschappij verandert en het bijhorende ziektebeeld verandert mee. Onze levensstandaard is verbeterd; hierdoor hebben mensen toegang tot voedingsmiddelen die voorheen schaarser waren. Alcohol en suiker zijn voorbeelden hiervan. Voeding, levensstandaard, werk, inentingen zijn allemaal factoren die invloed hebben op de gezondheid van mensen en hun ziektebeeld.

De bewoners van zorginstellingen hebben veelal chronische ziekten (zie tabel 3-4). De trends in de ontwikkeling van chronische ziekten is daarom voor dit onderzoek het meest relevant. De gemiddelde verwachtingsleeftijd voor het uitblijven van chronische ziekten is in de periode tussen 1981 en 2007 voor mannen gedaald van 54,5 jaar naar 47,9 en voor vrouwen van 53,9 naar 42,3 (CBS). Dit betekent dat mensen gemiddeld op steeds jongere leeftijd aan chronische ziekten leiden. Zowel het aspect dat mensen steeds ouder worden en het feit dat mensen gemiddeld steeds op jongere leeftijd chronische ziekten krijgen betekent dat de typen geneesmiddelen die gebruikt worden bij chronische ziekten zullen toenemen.

In figuur 4-4 is de toename van het voorkomen van de meeste veelal chronische ziekten weergegeven, relatief (%) en absoluut (aantal personen).

FIGUUR 4-4 RELatieve (%) EN ABSOLUTE(PERSONEN) TOENAME VAN HET VOORKOMEN VAN VERSCHILLENDE ZIEKTEN IN DE PERIODE TUSSEN 2005 EN 2025. VOOR DE MEESTE ZIEKTEN IS ALLEEN REKENING GEHOUDEN MET DE DEMOGRAFISCHE ONTWIKKELINGEN. VOOR DIABETES, COLONKANKER EN OSTEOPOROSE IS DE TREND IN VOORKOMEN VAN ZIEKTEN OOK MEEGENOMEN (BLOKSTRA, 2007)



DIABETES EN OSTEOPOROSE

Demografische ontwikkelingen zijn de belangrijkste factor in de sterke stijging van het aantal chronische ziekten. In zowel absolute als relatieve zin is de stijging in het voorkomen van diabetes en osteoporose het grootst. Naar schatting is het aantal diabeten over twintig jaar met 300.000 toegenomen (circa 60% toename). Als de huidige toename van het aantal mensen met overgewicht doorzet, zal het aantal diabeten in die periode met 100.000 patiënten extra toenemen (70% toename). Ook wordt een sterke toename verwacht van het aantal mensen met osteoporose met ongeveer 350.000 personen (41% toename) (Blokstra, 2007).

COPD EN LONGKANKER

De stijging van aan roken gerelateerde ziekten (COPD en longkanker) zal naar verwachting bij vrouwen groter zijn dan op grond van de demografische toename wordt verwacht, en kleiner bij mannen (31% tegenover 12%) Dat komt doordat vrouwen de afgelopen decennia meer zijn gaan roken en mannen juist minder (Blokstra, 2007).

KANKER

Het Integraal Kanker Centrum (Ikcnet, 2009) rapporteert dat er een stijging is in het aantal nieuwe gevallen van kanker. Het aantal nieuwe gevallen van kanker is in 2006 met 2,5% gestegen ten opzichte van 2005. De groei van het aantal ouderen is de voornaamste oorzaak van de toename. Kanker komt het meest voor bij ouderen. In 2006 was 57% van alle nieuwe patiënten 65 jaar of ouder.

Naarmate de vergrijzing toeneemt, zal het aantal gevallen met kanker toenemen.

4.4 TRENDS IN GENEESMIDDELENGEBRUIK

4.4.1 PROGNOSES GENEESMIDDELENGEBRUIK 2007-2020

In het rapport 'Geneesmiddelen in bronnen voor drinkwater' (van der Aa et al, 2008) is een analyse gemaakt van de 50 geneesmiddelen die wat betreft volume het meest zijn gebruikt, op basis van de gegevens van de Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK). Van deze 50 geneesmiddelen is een selectie gemaakt van de geneesmiddelen die voor meer dan 50% onveranderd het menselijk lichaam verlaten afgeleid (bron: Martindale drug reference 2008). Deze selectie is aangevuld met overige geneesmiddelen die als drinkwaterrelevant zijn bestempeld en meegenomen worden bij de monitoringsprogramma's van de Nederlandse drinkwaterbedrijven en met overige geneesmiddelen die door GWRC (Global Water Research Coalition, 2008) worden getypeerd als klasse I, II en II prioritair (hogere tot lagere prioriteit). Dit heeft geresulteerd in een lijst van 33 geneesmiddelen waarvoor toekomstverkenningen zijn gemaakt.

Op basis van de gebruiksgegevens van geneesmiddelen in 2007 (op basis van SFK gegevens) is op grond van demografische ontwikkelingen onder de aanname van gelijk gebruik van geneesmiddelen per hoofd van de bevolking een prognose gemaakt van de groei van het geneesmiddelengebruik tot 2020. Deze groei is weergegeven in tabel 4-1 en tabel 4-2 per stofgroep en per actieve stof.

TABEL 4-1 VERKENNING VAN HET GENEESMIDDELENGEBRUIK OP BASIS VAN DEMOGRAFISCHE ONTWIKKELINGEN OVER DE PERIODE 2007-2020, GEAGGREGEERD NAAR STOFFGROEP (VAN DER AA ET AL, 2008)

Stofgroep	Gebruik in 2007 (kg)	Gebruik in 2020 (kg)	Absolute groei 2007-2020 (%)	Gem. groei per jaar 2007-2020 (%)
Diuretica*	8.871	11.174	26	1,8
Jichtmiddel (Allopurinol)	3.987	4.990	25	1,7
β -blokkers*	30.690	38.133	24	1,7
Antidiabeticum (Metformine)	207.190	256.103	24	1,6
Angiotensine-II-antagonisten*	18.512	22.786	23	1,6
Lipidenverlagende middelen*	5.480	6.582	20	1,4
Cytostatica (middelen tegen kanker)	17	21	19	1,4
Maagzuurremmer	7.044	8.315	18	1,3
Analgetica (pijnstillers)	167.161	196.989	18	1,3
Psychofarmaca	599	672	12	0,9
Anti-epileptica	19.507	21.501	10	0,8
Antibiotica	30.378	33.047	9	0,6
Oestrogenen	15	14	-3	-0,2
Totaal	499.451	600.327	20	1,4

* Hart- en vaatmiddelen.

TABEL 4-2

VERKENNING VAN HET GENEESMIDDELENGEBRUIK OP BASIS VAN DEMOGRAFISCHE ONTWIKKELINGEN OVER DE PERIODE 2007-2020,
WEERGEGEVEN PER STOF (VAN DER AA ET AL. 2008)

Actieve naam	Gebruik in 2007 (kg)	Gebruik in 2020 (kg)	Absolute groei 2007-2020 (%)	Gem. groei per jaar 2007-2020 (%)
Furosemide	3.555	4.606	30	2,0
Sotalol hydrochloride	3.992	5.146	29	2,0
Clofibrat	1	1	28	1,9
Acetylsalicylzuur	14.294	18.230	28	1,9
Diazepam	241	307	27	1,9
Allopurinol	3.987	4.990	25	1,7
Valsartan	6.123	7.578	24	1,7
Metoprolol	22.681	28.061	24	1,7
Metformine hydrochloride	207.190	256.103	24	1,6
Hydrochloorthiazide	5.316	6.568	24	1,6
Irbesartan	12.388	15.208	23	1,6
Atenolol	4.018	4.926	23	1,6
Paracetamol	104.714	127.097	21	1,5
Gemfibrozil	5.148	6.195	20	1,4
Cyclofosfamide	17	21	19	1,4
Ciprofloxacine	2.387	2.829	19	1,3
Ranitidine	7.044	8.315	18	1,3
Gabapentine	6.342	7.425	17	1,2
Bezafibrat	331	386	17	1,2
Ofloxacine	167	194	17	1,2
Codeine	1.571	1.813	15	1,1
Trimethoprim	1.108	1.255	13	1,0
Diclofenac	6.227	7.046	13	1,0
Sulfamethoxazol	3.165	3.560	12	0,9
Erytromycine	888	997	12	0,9
Naproxen	11.472	12.501	9	0,7
Clarithromycine	2.399	2.571	7	0,5
Carbamazepine	8.400	8.990	7	0,5
Amoxicilline	20.263	21.640	7	0,5
Levetiracetam	4.764	5.086	7	0,5
Ibuprofen	28.884	30.302	5	0,4
Fluoxetine	357	365	2	0,2
Ethinylestradiol	15	14	-3	-0,2

Noot: Gebruik en absolute groei zijn afgerond op nul decimalen. Een cijfer 0 betekent een gebruik van minder dan 0,5 kilogrammen. Stoffen zijn geordend op gemiddelde jaarlijkse groei.

Bij bovengenoemde selectie en prognose zijn een aantal onzekerheden. Wat betreft de selectie zijn allereerst een groep geneesmiddelen geselecteerd vanwege het hoogste verbruik op basis van de gegevens van de SFK. Bij de SFK zijn de ziekenhuisapotheken en de geneesmiddelen die specifiek in ziekenhuizen worden verstrekt, zoals cytostatica, niet meegenomen. Deze worden wel gedeeltelijk buiten het ziekenhuis uitgescheiden. Bovendien zijn de geneesmiddelen die verkocht worden zonder recept niet meegenomen. Daarnaast heeft een selectie plaatsgevonden op basis van percentage uitscheiding (>50 %) in onveranderde vorm. Dit is een willekeurig gekozen grens en bovendien is het uitscheidingspercentage een van persoon tot persoon variërend gegeven.

Wat betreft de prognose is er een onzekerheid in de prognose van de demografische ontwikkeling en hier bovenop een onzekerheid in de verandering van het geneesmiddelengebruik naar de toekomst. Boven getabelleerde gegevens moeten derhalve als indicatief worden beschouwd.

Op basis van de tabellen kan geconcludeerd worden dat de hoeveelheid ingenomen geselecteerde geneesmiddelen tussen 2007 en 2020 stijgt van circa 500 tot circa 600 ton. Dit betekent een stijging van 20% in die periode. Deze toename wordt niet alleen veroorzaakt door de toename van de totale bevolking, maar vooral door de toename van het aantal ouderen.

De belangrijkste stijgers zijn de hart- en vaatmiddelen (diuretica (plaspillen) en bètablokkers), een jichtmiddel en een antidiabeticum. Vanwege de relatieve afname van de bevolking onder de 50 (figuur 4-2) zal het gebruik van oestrogenen juist afnemen. Deze gesignaleerde trend is reeds ingezet.

In figuur 3-1 is de ontwikkeling in het gebruik van de zes meest voorgeschreven middelen in de periode tussen 2000 en 2007 weergegeven. In die periode is metropolol (een bètablokker) de sterkste stijger geweest.

Wanneer bij de prognoses niet alleen de demografische ontwikkeling wordt meegenomen, maar ook nog de trend in ontwikkeling van veelal chronische ziektes (zie figuur 4-4) dan zal de in-name van met name de middelen tegen diabetes nog veel verder stijgen.

4.4.2 VERANDERING VAN HET VOORSCHRIJF- OF SLIKGEDRAG ZOALS HET TOENEMEND CHRONISCH GEBRUIK VAN GENEESMIDDELEN

Gemiddeld wordt er per recept een steeds grotere hoeveelheid geneesmiddelen voorgeschreven. In 2007 bedroeg het gemiddelde voorschrift een voorraad van 48 dagen. Dit is een stijging van 0,3% in vergelijking met het jaar daarvoor. Ter illustratie: in 1991 werd slechts een gemiddelde voorraad van 38 dagen meegegeven. Deze ontwikkeling kan worden verklaard uit de toename van het chronisch gebruik van geneesmiddelen. Als iemand voor de eerste keer een bepaald geneesmiddel krijgt voorgeschreven, wordt het medicijn doorgaans voor 15 dagen meegegeven. Daarna geldt een maximale afleverduur van 30 of 90 dagen.

4.5 TRENDS BIJ ZORGINSTELLINGEN

MINDER BEWONERS VERZORGINGSHUIZEN, MEER BEWONERS IN VERPLEEGHUIZEN

Het aantal bewoners van verpleeg- en verzorgingshuizen is sinds de jaren tachtig fors afgenomen, maar lijkt nu te stabiliseren. In 2007 woonde 5% van de 65-plussers in een verzorgings- of verpleeghuis. In 1984 bijvoorbeeld was dit nog 10,5 procent. Het absolute aantal ouderen in een verzorgings- of verpleeghuis is ook afgenomen. In 1984 woonden circa 179.000 65-plussers in een verzorgings- of verpleeghuis, begin 2006 waren dit er 117.000 (RIVM, 2008). Deze daling is alleen het gevolg van een daling bij de verzorgingstehuizen want het aantal bewoners van verpleeghuizen is juist gestegen, evenals het aantal cliënten van thuiszorg. Ook leveren intramurale instellingen steeds meer zorg waarvoor opname niet nodig is en neemt het aantal thuiszorginstellingen toe. Deze verandering hangt deels samen met gewijzigd beleid van de overheid: de capaciteitsreductie van verzorgingstehuizen. Beschikbare plaatsen in tehuizen werden steeds meer uitsluitend ter beschikking gesteld aan mensen die niet meer zelfredzaam zijn (Harmsen & Schapendock-Maas, 2004). Hiermee is de functie van de tehuizen veranderd: het zijn zorgcentra geworden voor mensen die intensieve verzorging nodig hebben. Daarbij komt dat de ouderen van nu gemiddeld een betere gezondheid hebben dan de ouderen van dertig jaar geleden. Ook hierdoor zullen ze minder snel de overstap naar een verpleeg- of verzorgingshuis maken.

4.6 SAMENVATTING

De bevolking groeit tot het jaar 2038 jaarlijks met gemiddeld 2% en in absolute zin van 16,5 tot 17,5 miljoen inwoners. Het aantal 65-plussers loopt op van 15% in 2008 (circa 2,4 miljoen) tot 26% in 2040 (circa 4,3 miljoen). Het aantal mannen stijgt sneller in de hoge leeftijdscategorie, maar blijft in absolute zin lager.

Het geneesmiddelengebruik voor chronische ziekten neemt sterk toe omdat mensen steeds ouder worden en mensen op steeds jongere leeftijd chronische ziekten krijgen. Tot 2025 zullen met name het aantal mensen met diabetes (toename circa 300.000-400.000, relatief 60 à 70 %), osteoporose (botontkalking, toename circa 350.000, relatief 41%) en hart en vaatziekten (toename circa 400.000 gevallen, relatief circa 40%) toenemen.

Op basis van de demografische ontwikkelingen is van de belangrijkste geneesmiddelen de volgende gemiddelde jaarlijkse groei afgeleid tot 2027(van der Aa, 2008):

• diuretica (hart- en vaatmiddelen)	1,8 %
• jichtmiddel (allopurinol)	1,7 %
• bèta-blokkers (hart- en vaatmiddelen)	1,7 %
• antidiabeticum (metformine)	1,6 %
• analgetica (pijnstillers)	1,3 %
• maagzuurremmers	1,3 %
• antiepileptica	0,8 %
• oestrogenen	-0,2 %

Het aantal mensen in verpleeg- en verzorgingshuizen neemt af en deze trend zal in de komende jaren doorzetten vanwege het beleid van de overheid dat is gericht op zo veel mogelijk zelfredzaamheid.

Vanwege bovengenoemde trends (bevolking stijgt, aantal 65-plussers stijgt, geneesmiddelengebruik stijgt, aantal mensen in verpleeg- en verzorgingshuizen neemt af) zal de bijdrage van de emissie vanuit verpleeg- en verzorgingshuizen relatief afnemen t.o.v. de bijdrage van de woonwijken. De relatieve bijdrage van de overige zorginstellingen zal relatief gelijk blijven.

5

GENEESMIDDELENGEBRUIK IN ZORGINSTELLINGEN

5.1 ALGEMEEN

Dit hoofdstuk bevat de weergave van de inventarisaties die bij de verschillende zorginstellingen zijn uitgevoerd om in beeld te brengen welke geneesmiddelen er gebruikt worden.

De volgende onderzoeksvragen worden beantwoord:

- welke typen geneesmiddelen worden overwegend gebruikt per type zorginstelling, in welke hoeveelheden en wat zijn de actieve stoffen van deze geneesmiddelen?
- wat zijn de uitscheidingspercentages van de actieve stoffen en welke vrachten van (sub)groepen van geneesmiddelen kunnen dus uiteindelijk verwacht worden in het afval-water dat uit de zorginstellingen komt?

Eerst worden enkele algemene begrippen toegelicht zoals de wijze van indeling van geneesmiddelen die algemeen gebruikt wordt en de inventarisatie van uitscheidingspercentages (excretiefactoren). Daarna wordt het geneesmiddelengebruik bij de verschillende typen zorginstellingen gepresenteerd, zoals dat naar voren is gekomen op basis van de inventarisaties. Tot slot worden de resultaten samengevat en worden algemene conclusies getrokken.

5.2 ALGEMENE BEGRIPPEN

5.2.1 INDELING VAN GENEESMIDDELEN

Geneesmiddelen worden verhandeld onder een merknaam. De merknaam is in het kader van dit onderzoek niet relevant. Het gaat om de actieve stof die in het geneesmiddel zit. De actieve stoffen kunnen op veel manieren worden ingedeeld. Gangbare methoden om in te delen zijn naar orgaansystemen van het menselijk lichaam, chemische structuur, werkingsmechanisme, oorsprong, toedieningsweg of naar verstrekingsvorm.

Een indeling die internationaal zeer veel wordt gebruikt is de ATC-classificatie. ATC betekent Anatomisch Therapeutisch Chemische classificatie. De ATC code is een code van 7 posities (letters en cijfers) die specifiek is voor een bepaald actief bestanddeel. De eerste positie geeft de hoofdgroep aan (zie tabel 5-1). Een nadere toelichting op de ATC codes is in bijlage 3 gegeven.

TABEL 5-1

ATC-HOOFDGROUPEN

ATC-code	Omschrijving hoofdgroep (eerste letter)
A	Spijverteringsstelsel en metabolisme
B	Bloed en bloedvormende organen
C	Cardiovasculair systeem
D	Dermatologica
G	Genito-urinaire systeem en geslachtshormonen
H	Systemische hormonale preparaten, met uitzondering van insuline en geslachtshormonen
J	Anti-infectie middelen voor systemisch gebruik
L	antineoplasie en immunomodulerende stoffen
M	Spier- en skeletstelsel
N	Zenuwstelsel
P	Antiparasitische middelen, insecticiden en repellents
Q	Veterinaire geneesmiddelen
R	Ademhalingsstelsel
S	Sensorische organen
V	Varia

De geneesmiddelen uit de ATC-groepen C en N zijn veel voorkomende geneesmiddelen bij de zorginstellingen. Voor deze groepen wordt bij de analyse in het kader van dit onderzoek ook de indeling 'subgroepen' gehanteerd. Het betreft de volgende subgroepen:

Subgroepen van ATC hoofdgroep C (hart- en vaatmiddelen):

- bloeddrukverlagend (diureticum);
- bètablokker;
- calciumantagonist;
- ACE remmer;
- bloeddrukverlagend (angiotensine II (AT1)-antagonist);
- cholesterolverlagend;
- overig.

Subgroepen van ATC hoofdgroep N (middelen die werken op het centrale zenuwstelsel):

- anti-epilepticum;
- anti-psychoticum;
- Benzodiazepine;
- Antidepressivum;
- Lithium;
- overige.

5.2.2 UITSCHEIDING EN EXCRETIEFACTOREN

Niet alle delen van de actieve stof van een geneesmiddel worden door het lichaam opgenomen of omgezet. Een deel van de geneesmiddelen wordt door het lichaam onveranderd uitgescheiden. De uitscheiding via de urine verloopt via de nieren en de uitscheiding via de feces verloopt via de lever en de gal. Het uitscheidingspercentage geeft het percentage weer van de hoeveelheid actieve stof die uitgescheiden wordt via de urine of de feces. In het huidige rapport wordt i.p.v. het begrip uitscheidingspercentage vanwege de internationale referenties de benaming 'excretiefactor' gebruikt.

Het toepassen van uit de literatuur verzamelde excretiefactoren op inname van geneesmiddelen is in het huidige rapport essentieel. Het geeft uiteindelijk een meer realistisch beeld

welke hoeveelheden geneesmiddelen in meetbare concentraties verwacht mogen worden in afvalwater en welke stoffen dientengevolge aangewezen zouden moeten worden voor chemische analyse in laboratoria.

De excretiefactoren verschillen sterk per actieve stof. Zo wordt paracetamol voor slechts 5% in onveranderde vorm uitgescheiden en naproxen voor 95%. Een groot deel van de actieve stoffen worden omgezet in het lichaam en als metabolieten uitgescheiden. Deze metabolieten zijn vaak onbekend en worden bij afvalwaterstromen ook niet gemeten.

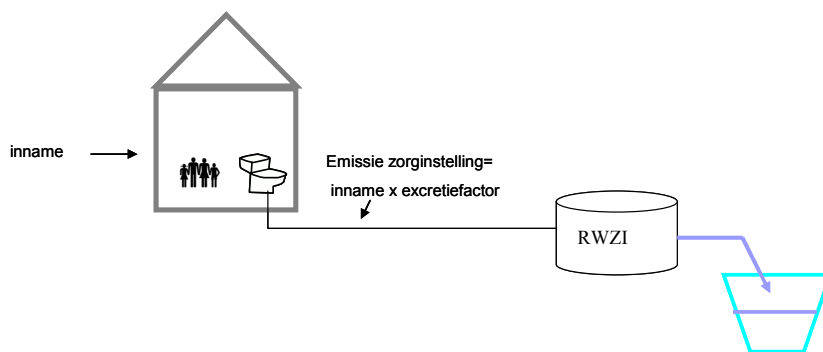
De excretiefactoren van actieve stoffen zijn te achterhalen uit gegevensbronnen zoals bijvoorbeeld het farmacotherapeutisch kompas (<http://www.fk.cvz.nl/>) en andere online databases (zie bijlage 7 voor voorbeelden). Echter, hierbij treden vaak complicaties op zoals geheel ontbrekende excretiefactoren of excretiefactoren die slechts via de lever of feces worden weergegeven. Daarnaast kunnen zogenaamde combinatiegeneesmiddelen méér dan 1 actieve stof bevatten. Ook de toedieningswijze van geneesmiddelen zoals op de huid bij zalven of inhalatie bij sprays kunnen een exacte berekening van het uitscheidingspercentage sterk bemoeilijken.

Van tien verschillende zorginstellingen zijn gegevens over inname van geneesmiddelen verzameld (zie tabel 5-2). Van alle verschillende actieve stoffen die in de tien zorginstellingen tezamen zijn verstrekt is een excretiefactor bepaald. In bijlage 7 is een overzicht gegeven van de beschikbare excretiefactoren die vermeld staan in verschillende gegevensbronnen uit de literatuur. Tevens is het protocol beschreven op basis waarvan in het kader van dit project een bepaalde excretiefactor is geselecteerd en zijn de onzekerheden hierin beschreven. Dit heeft geresulteerd in een lijst excretiefactoren voor alle geïnventariseerde actieve stoffen waarmee in dit onderzoek gewerkt is. Uit de spreiding van de excretiefactoren in de verschillende bronnen is af te leiden welke mate van onzekerheden er bestaan over de hoogte van de excretiefactoren. Daarnaast moet in aanmerking worden genomen dat de mate van excretie ook patiënt afhankelijk is.

5.3 GEHANTEERDE WERKWIJZE

5.3.1 VERZAMELING GEGEVENS

FIGUUR 5-1 SCHEMATISCHE WEERGAVE GEHANTEERDE WERKWIJZE. INNAME IS GEÏNVENTARISEERD. EMISSIE ZORGINSTELLING IS BEREKEND OP BASIS VAN INNAME EN EXCRETIEFACTOR.



In figuur 5-1 is schematisch de gehanteerde werkwijze weergegeven.

In dit onderzoek is de inname bij verschillende instellingen geïnventariseerd en is de emissie uit de zorginstellingen berekend.

Het uitgangspunt bij het verzamelen van gegevens is geweest het verkrijgen van een lijst van de ingenomen hoeveelheid geneesmiddelen per tijdseenheid voor tenminste twee van ieder van de volgende typen zorginstellingen:

- verpleeghuizen;
- verzorgingshuizen;
- gehandicaptenzorg:
 - geestelijk gehandicapten;
 - lichamelijk gehandicapten;
 - zintuiglijk gehandicapten;
- geestelijke gezondheidszorg (GGZ).

Het aantal van twee is als het minimum beoordeeld om in ieder geval een indruk te verkrijgen van de mate van spreiding bij het geneesmiddelengebruik bij de verschillende typen. Dit betekent in totaal een minimum van twaalf zorginstellingen.

Er zijn verschillende zorginstellingen benaderd met meer en minder succes. Het bleek in praktijk helaas niet mogelijk om van alle typen zorginstelling twee verschillende datasets te verkrijgen. Van bijvoorbeeld de GGZ zijn maar van één instelling de gegevens verkregen over geneesmiddelengebruik. Daarnaast bleken typen zorginstellingen vaak gecombineerd te zijn.

De zorginstellingen die repondeerden zijn grotendeels telefonisch ondervraagd. Bij de reponderende instellingen zijn gegevens over de voorgeschreven middelen per tijdseenheid opgevraagd. Deze gegevens zijn overwegend in papieren versie opgeleverd. Een digitale versie bleek in de meeste gevallen niet mogelijk vanwege de eis tot anonimiseren van de uitgeschreven voorschriften. De datasets bevatten veelal de voorschriften per tijdseenheid met de merknaam van het voorgeschreven geneesmiddel, de actieve stof, de hoeveelheid actieve stof per tablet en het aantal tabletten per voorschrift. Van de volgende zorginstellingen zijn de gegevens verwerkt (zie tabel 5-2):

TABEL 5-2 ZORGINSTELLINGEN WAARVAN DE VOORSCHRIFTEN ACTIEVE STOF VERWERKT ZIJN IN DE DATABASE

Type instelling	Code	Aantal bewoners	Aangeleverde gegevens	Tijdspan gegevens
Verpleeg- en verzorgingshuis	Vp-Vz	155	Voorschrift	7 dagen
Verzorgingshuis 1	Vz 1	27	Inname	1 dag
Verzorgingshuis 2	Vz 2	62	Voorschrift	12 maanden
Verstandelijk gehandicapten 1	Vst 1	5	Inname	1 dag
Verstandelijk gehandicapten 2	Vst 2	10	Inname	1 dag
Zintuiglijk gehandicapten	Zin	7	Inname	1 dag
Zintuiglijk / lichamenlijk/ verstandelijk gehandicapten	Zin-Lich-Vst	338	Voorschrift	6 maanden
Verstandelijk / lichamenlijk gehandicapten 1	Vst-Lich 1	360	Voorschrift	1 maand
Verstandelijk/ lichamenlijk gehandicapten 2	Vst-Lich 2	675	Voorschrift	14 dagen
Geestelijk gezondheidszorg (GGZ)	GGZ	524	Inkoop	12 maanden

5.3.2 VERWERKING VAN DE DATA

De aangeleverde data zijn digitaal verwerkt. Per voorschrift is de ATC-code toegevoegd aan de voorgeschreven actieve stof, om sortering bij de bewerking mogelijk te maken, en is de totale hoeveelheid voorgeschreven actieve stof berekend. Voor iedere zorginstelling is per actieve stof (ATC code) de hoeveelheid die in een jaar is voorgeschreven berekend.

Niet alle geneesmiddelen zijn bij de verwerking van de data meegenomen. Zo zijn enkele geneesmiddelen waarvan *a priori* bekend is dat zij onschadelijk zijn voor het milieu (zoals calciumhydroxide, maar ook vitamines en bijvoorbeeld norit) niet meegenomen. Ook zijn bepaalde geneesmiddelen vanwege hun toedieningsvorm (zoals zalven en oog- en oordruppels) buiten beschouwing gelaten. Een nadere toelichting op de voorgeschreven geneesmiddelen die niet verwerkt zijn is gepresenteerd in bijlage 6.

Per zorginstelling zijn de voorgeschreven hoeveelheden actieve stof per jaar gesorteerd op basis van verschillende indelingen. In eerste instantie is gesorteerd naar de eerste letter van de ATC code (hoofdgroepindeling) en vervolgens zijn de stoffen met de hoofdgroepcodes C (hart- en vaatmiddelen) en N (zenuwstelsel) in detail gegroepeerd naar de in paragraaf 5.2.1 genoemde subgroepen. De hoofdgroepen C en N zijn geselecteerd voor een nadere detaillering omdat de geneesmiddelen uit deze groepen het meest ingenomen worden bij de zorginstellingen en omdat op basis van expert judgement voor deze stofgroepen effecten op het milieu verwacht worden.

Uit de bewerkte databases zijn de volgende gegevens afgeleid:

- de hoeveelheid ingenomen actieve stof per zorginstelling per jaar en per (sub)groep;
- de hoeveelheid ingenomen actieve stof per zorginstelling per persoon per jaar en per (sub)groep. Dit maakt vergelijking van de inname van de meest gebruikte type geneesmiddelen per type zorginstelling mogelijk;

- de procentuele bijdrage van ieder type geneesmiddel per zorginstelling;
- de bovengenoemde drie berekeningen met inbegrip van excretie factoren. Dit maakt vergelijking van de verwachte hoeveelheden van de meest gebruikte geneesmiddelen in het afvalwater mogelijk.

5.4 BESCHRIJVING ZORGINSTELLINGEN

In deze paragraaf wordt een beschrijving gegeven van de verschillende zorginstellingen.

VERPLEEG- EN VERZORGINGSHUIS (VP-VZ)

Het verpleeg- en verzorgingshuis biedt plaats aan 155 bewoners. Het tehuis heeft een gesloten (psychogeriatrische) verpleegafdeling met 30 bewoners, een verzorgingshuis met 125 bewoners, waarvan ongeveer 10 bewoners verpleeghuiszorg (somatic) ontvangen. Van het hele tehuis zijn gegevens van verzorging en verpleging beschikbaar gesteld. Hierdoor valt in dit geval geen onderscheid te maken in het geneesmiddelengebruik tussen somatische en psychogeriatrische zorg.

VERZORGINGSHUIS 1 (VZ 1)

Verzorgingshuis 1 is een zorg- en dienstencentrum. Er zijn enkele aanleunwoningen aanwezig die deel uitmaken van dit zorgcomplex. In de aanleunwoningen wonen 27 senioren.

In de aanleunwoningen zijn scheidingstoiletten geplaatst. De urine wordt ingezameld en deze locatie is gebruikt om met een experimentele zuiveringsinstallatie de verwijdering van geneesmiddelenresten en hormonen te onderzoeken (STOWA, 2009).

VERZORGINGSHUIS 2 (VZ 2)

Dit verzorgingshuis beschikt over ruim 110 appartementen voor bewoners met een zorgbehoefte en 15 verpleeghuisplaatsen voor psychogeriatrische bewoners. In de nabijheid van het zorgcentrum liggen aanleunwoningen. Het zorgcentrum levert hierin diverse vormen van zorg.

Alleen de data van 62 plaatsen in de verzorging is bewerkt. Dit tehuis kan in het kader van dit onderzoek dan ook beschouwd worden als verzorgingshuis.

VERSTANDELIJK GEHANDICAPTEN 1 (VST 1)

Dit tehuis is een dagopvang voor verstandelijk gehandicapten. In het tehuis zijn drie urine-scheidingstoiletten en een watervrij urinoir geplaatst. In dit project is ervaring op gedaan met urinescheidingstoiletten. Het tehuis biedt plaats aan vijf verstandelijk gehandicapten. De patiënten verblijven s' nachts niet in het tehuis. Gebruik van toiletten door patiënten buiten de instelling kan daardoor plaatsvinden. Hierdoor is de vracht geneesmiddelen die in de afvalwaterstromen van de instelling terecht komt minder dan verwacht op basis van de inname van de patiënten.

VERSTANDELIJK GEHANDICAPTEN 2 (VST 2)

Dit tehuis is een woon-zorgboerderij. Het betreft een kleinschalige zorginstelling voor geestelijk gehandicapten. Er zijn 10 gehandicapte bewoners. Deze gehandicapten voeren werkzaamheden uit in het buitengebied in de nabije omgeving. Naast gehandicapten zijn er ook enkele gebouwen die verhuurd worden aan derden. Het gehele complex is voorzien van urinescheidingstoiletten, 25 in totaal. De opgegeven geneesmiddelen betreffen alleen de geneesmiddelen voor de geestelijk gehandicapte bewoners.

ZINTUIGLIJK GEHANDICAPTEN (ZIN)

Dit tehuis is een zorginstelling voor zintuiglijk gehandicapten. De gegevens van het geneesmiddelengebruik betreft de cliënten waarvan de zorginstelling inzicht heeft in het gebruik. Dit kan betekenen dat alleen de cliënten met een extra zorgbehoefte en waarschijnlijk een hoger gebruik meegenomen zijn. Van zeven cliënten zijn de gegevens verstrekt.

Een deel van de cliënten hebben naast hun zintuiglijke handicap ook een lichte verstandelijke handicap.

ZINTUIGLIJK/LICHAMELIJK/VERSTANDELIJK GEHANDICAPTEN (ZIN/LICH/VST)

Dit is een zorginstelling die plaats biedt aan mensen met een zintuiglijke handicap. Een deel van de cliënten is tevens verstandelijk gehandicapt. De zorginstelling biedt zorg aan 338 cliënten. De gegevens betreffende de geneesmiddelenverstrekking betreft alle cliënten. De zorginstelling gaf aan dat 60% van hun cliënten vrouwen zijn en 40% mannen.

60% van de cliënten maakt gebruik van incontinentiemateriaal. De cliënten verblijven wanneer zij eenmaal in de instelling terecht komen hun leven lang in de zorginstelling. Dit kan al vanaf jonge leeftijd.

De meest voorkomende aandoeningen onder de zintuiglijk/verstandelijk gehandicapten zijn:

1. visuele beperking;
2. verstandelijke beperking;
3. ernstige tot zeer ernstige meervoudige beperkingen;
4. epilepsie;
5. diverse syndromen;
6. progressieve stofwisselingsziektes;
7. gedragsproblemen;
8. doof / blind;
9. obstipatie.

VERSTANDELIJK/LICHAMELIJK GEHANDICAPTEN (VST/LICH 1)

Dit tehuis valt onder een organisatie voor dienstverlening aan mensen met een lichamelijke handicap. De organisatie leverde gegevens aan voor één locatie met lichamelijk/verstandelijk gehandicapten. Deze locatie biedt plaats aan 360 cliënten.

VERSTANDELIJK/LICHAMELIJK GEHANDICAPTEN (VST/LICH 2)

Deze organisatie (150 locaties) biedt zorg en dienstverlening aan kinderen, jongeren en volwassenen met een lichamelijke, verstandelijke of meervoudige handicap, autisme of niet-aangeboren hersenletsel (NAH). De apotheek van deze organisatie heeft voorschriften van geneesmiddelen verstrekt voor een periode van 14 dagen betreffende 675 patiënten met een lichamelijke handicap of een verstandelijke handicap die ter plaatse van één grote locatie wonen. Globaal wonen er twee keer zoveel verstandelijk gehandicapten als lichamelijk gehandicapten ter plaatse van de locaties van deze organisatie. De locatie waarvan de geneesmiddelen zijn verstrekt betreft voornamelijk lichamelijk gehandicapten.

GEESTELIJKE GEZONDHEIDSZORG (GGZ)

De hoofdapotheek van het betreffende ziekenhuis levert naast patiënten binnen het ziekenhuis ook extern aan patiënten die onder de geestelijke gezondheidszorg (GGZ) vallen. De verkregen gegevens betreffen de gegevens voor 524 GGZ-clieënten die permanent aanwezig zijn binnen één instelling op één locatie met 423 cliënten, een tweede locatie met 66 cliënten en de overige 35 verspreid over 5 woonhuizen.

5.5 TOTALE HOEVEELHEDEN GENEESMIDDELEN PER JAAR PER INSTELLING

De paragrafen 5.5 en 5.6 laten de resultaten zien van de berekeningen die gemaakt zijn met de verwerkte datasets van ontvangen geneesmiddelenbestanden. De bijbehorende gegevens-tabellen van de zorginstellingen zijn weergegeven in bijlage 1. In alle grafieken zijn de hoeveelheden ingenomen geneesmiddelen vergeleken met de hoeveelheden uitgescheiden geneesmiddelen. In de grafieken worden afkortingen gebruikt voor de verschillende zorginstellingen en hun typen. Deze afkortingen zijn toegelicht in tabel 5-2.

5.5.1 TOTALE HOEVEELHEDEN GENEESMIDDELEN PER JAAR PER INSTELLING

ABSOLUUT

Ingenomen geneesmiddelen

Figuur 5-2 laat duidelijk zien dat, volgens verwachting, de totale hoeveelheden ingenomen geneesmiddelen veruit het grootst zijn in de zorginstellingen met de meeste bewoners, n.l. in de instellingen voor zintuiglijk-lichamelijk-verstandelijk gehandicapten en voor geestelijke gezondheidszorg (Zin-Lich-Vst, Vst-Lich 1 en 2 en GGZ). Het verpleeg- en verzorginghuis (Vp-Vz) met een relatief groot aantal bedden (155) heeft desondanks een kleine hoeveelheid ingenomen geneesmiddelen in relatie tot de overige vier grote specialistische instellingen.

Uitgescheiden geneesmiddelen

Wanneer de som van alle ingenomen geneesmiddelen van de instellingen na toepassing van excretiefactoren worden beschouwd, blijkt er een sterke afname te zijn van ongeveer de helft. Deze afname lijkt sterker te zijn in de vier grote specialistische instellingen voor zintuiglijk-lichamelijk-verstandelijk gehandicapten en geestelijke gezondheidszorg dan in de verpleeg- en verzorghuizen. Dit wordt hoofdzakelijk veroorzaakt door de anti-epileptica carbamazepine en valproïnezuur die niet alleen in grote hoeveelheden worden ingenomen in de eerst genoemde categorieën, maar beide ook een lage excretiefactor hebben (zie ook de figuren in hoofdstuk 6, de individuele geneesmiddelen).

RELATIEF

Ingenomen geneesmiddelen

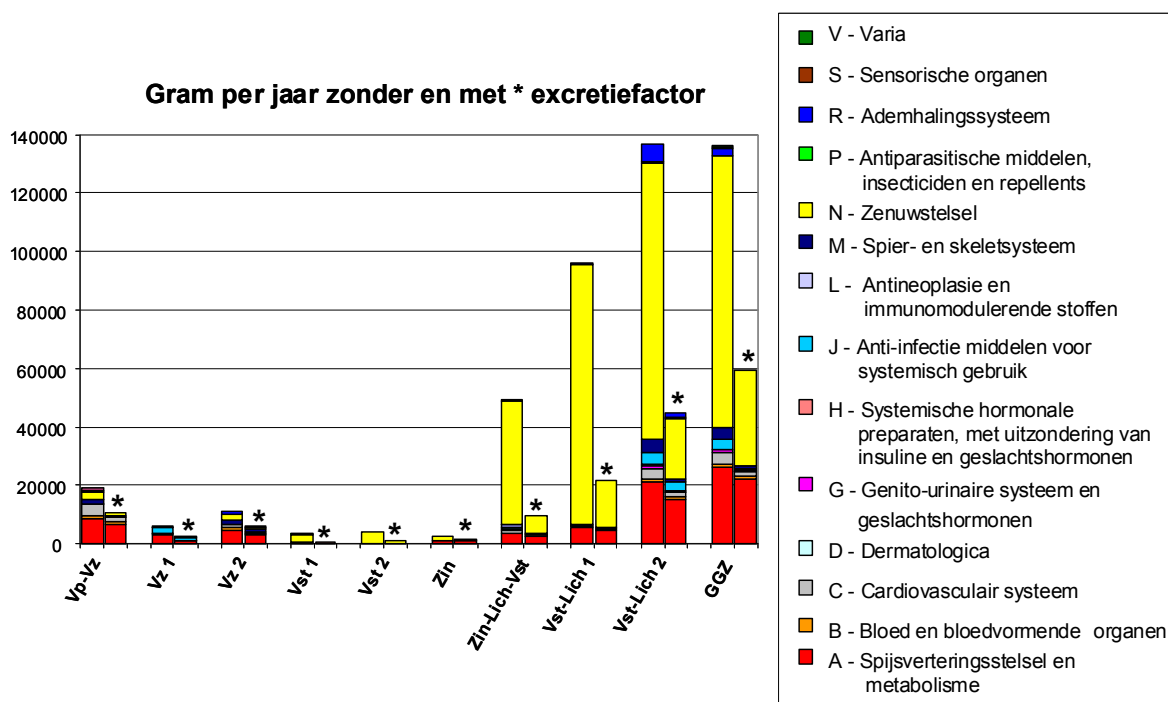
Figuur 5-3 laat de relatieve bijdrage van de verschillende ingenomen geneesmiddelengroepen per zorginstelling zien. Geneesmiddelen behorende tot de hoofdgroep N (zenuwstelsel) zijn in alle instellingen met verstandelijk gehandicapten (5 instellingen) en de instelling voor geestelijke gezondheidszorg het meest voorkomende ingenomen geneesmiddel. Naast geneesmiddelen uit hoofdgroep N, blijken ook geneesmiddelen behorende tot hoofdgroep A (spijsverteringsstelsel en metabolisme) in vergelijking met de resterende hoofdgroepen een aanzienlijk aandeel te hebben in de bovengenoemde typen instellingen. In de verzorg- en verpleeghuizen zijn niet de geneesmiddelen uit hoofdgroep N maar juist uit hoofdgroep A het meest voorkomend. Onder de hoofdgroep A vallen ook de geneesmiddelen die bij diabetes worden ingenomen zoals metformine.

Uitgescheiden geneesmiddelen

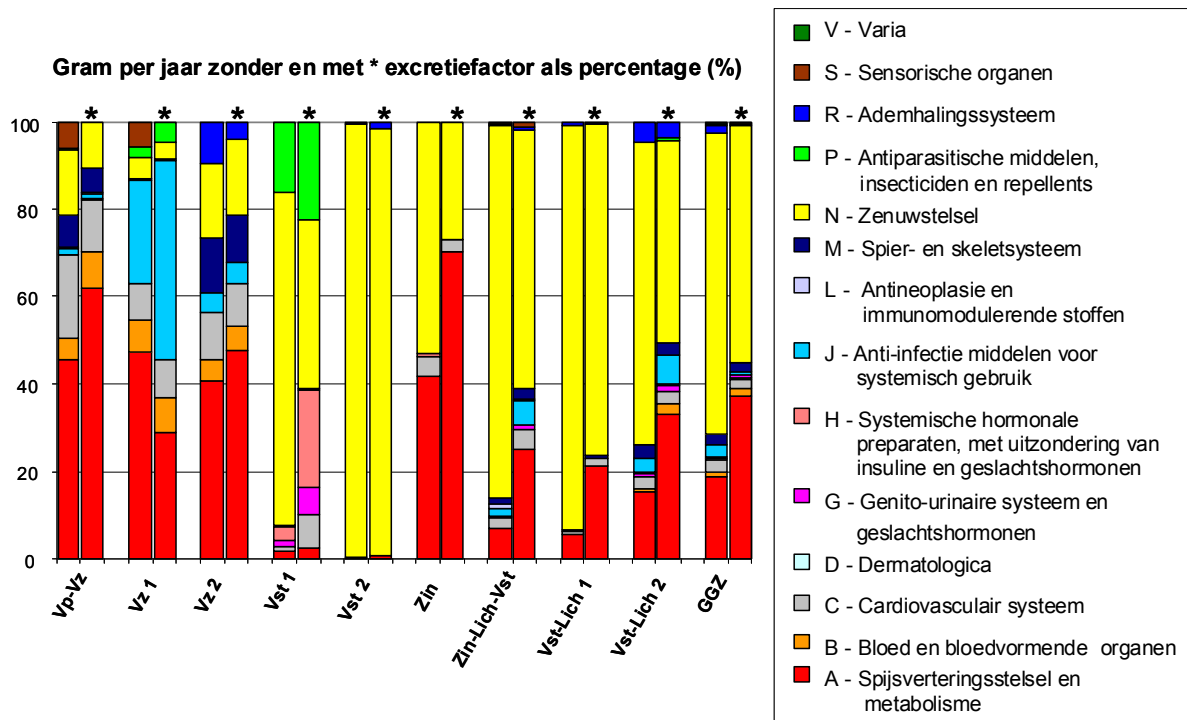
Wanneer de hoeveelheid uitgescheiden geneesmiddelen (data na toepassing van excretiefactoren) vergeleken worden met de resultaten van de hoeveelheid ingenomen geneesmiddelen, blijkt het relatieve aandeel van de geneesmiddelen behorende tot hoofdgroep N (zenuwstelsel)

juist af te nemen in alle instellingen met verstandelijk gehandicapten en geestelijke gezondheidszorg in vergelijking tot de hoeveelheid ingenomen geneesmiddelen. In alle instellingen nemen de geneesmiddelen behorende tot hoofdgroep A sterk toe (met uitzondering van Vz 1). De relatieve toename van hoofdgroep A wordt voornamelijk veroorzaakt door metformine, een geneesmiddel voor diabetici waarvan dezelfde hoeveelheid wordt uitgescheiden als ingenomen (excretiefactor 100%). De hoofdgroep J (anti-infectie middelen voor systemisch gebruik) neemt alleen sterk toe in het verzorgingshuis 1 (Vz 1). In het huis voor verstandelijk gehandicapten 1 (Vst 1) nemen de geneesmiddelen die behoren tot hoofdgroep H (systemische hormonale preparaten) relatief toe.

FIGUUR 5-2 OVERZICHT VAN DE TOTALE HOEVEELHEDEN INGENOMEN EN UITGESCHIEDEN (MET EXCRETIEFACTOREN) GENEESMIDDELEN IN GRAMMEN PER ZORGINSTELLING PER JAAR. DE TOTALE HOEVEELHEDEN GENEESMIDDELEN ZIJN ONDERVERDEELD IN DE BETREFFENDE ATC-HOOFDGROEPEN



FIGUUR 5-3 OVERZICHT VAN DE TOTALE HOEVEELHEDEN INGENOMEN EN UITGESCHIEDEN (MET TOEPASSING EXCRETIEFACTOREN) GENEESMIDDELEN ALS PERCENTAGE PER ZORGINSTELLING PER JAAR. DE TOTALE HOEVEELHEDEN GENEESMIDDELEN ZIJN WEER ONDERVERDEELD IN DE BETREFFENDE ATC-HOOFDGRROEPEN



5.5.2 HOOFDGRROEP C (HART- EN VAATMIDDELEN)

ABSOLUUT

Ingenomen geneesmiddelen

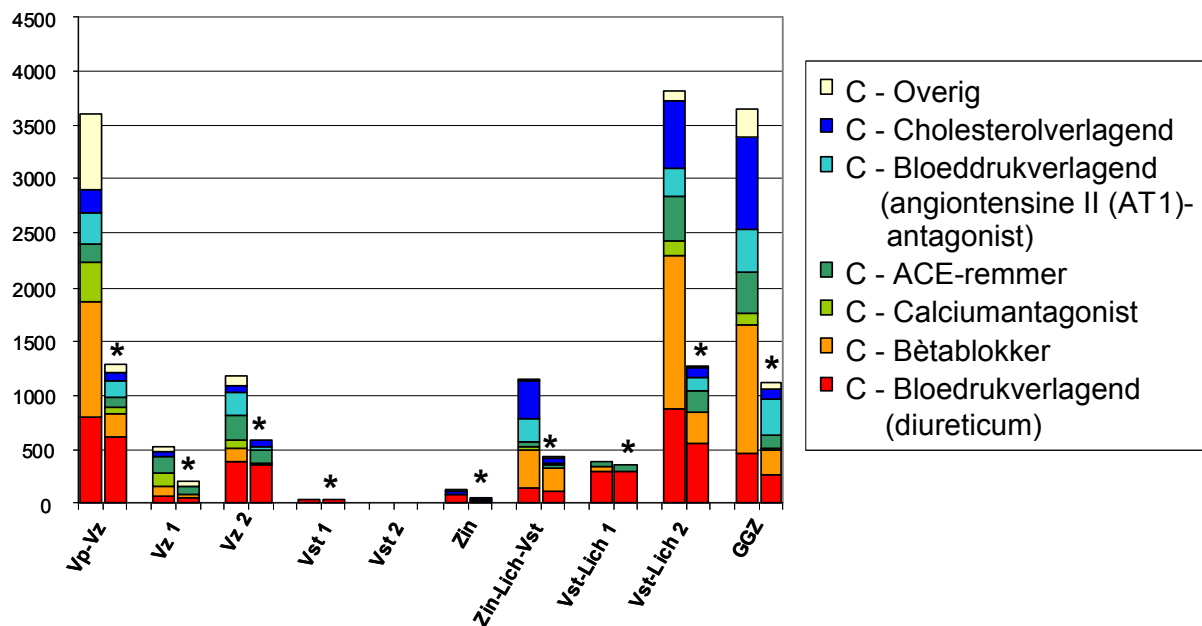
Figuur 5-4 laat zien dat de totale hoeveelheden ingenomen geneesmiddelen per zorginstelling per jaar van de subgroepen van C (hart- en vaatmiddelen) het grootst zijn in het verpleeg- en verzorgingshuis (Vp-Vz), het tehuis voor verstandelijk-lichamelijk gehandicapten 2 (Vst-Lich 2) en de GGZ instelling. Hoewel het verpleeg- en verzorgingshuis niet de grootste zorginstelling is, blijkt de hoeveelheid ingenomen hart- en vaatmiddelen en bètablokkers een relatief groot aandeel te hebben op de totale ingenomen hoeveelheid geneesmiddelen. Hart- en vaatmiddelen worden in het tehuis voor verstandelijk gehandicapten 1 (Vst 2) niet gebruikt door de bewoners.

Uitgescheiden geneesmiddelen

De hoeveelheid uitgescheiden hart- en vaatmiddelen (toepassing van excretiefactoren) is bij alle instellingen aanzienlijk lager dan de hoeveelheid ingenomen hart- en vaatmiddelen.

FIGUUR 5-4 OVERZICHT VAN DE TOTALE HOEVEELHEDEN GENEESMIDDELEN IN GRAMMEN PER ZORGINSTELLING PER JAAR MET EN ZONDER TOEPASSING VAN EXCRETIE FACTOREN VAN DE ATC-HOOFDGROUP C (HART- EN VAARMIDDELEN). DE TOTALE HOEVEELHEDEN GENEESMIDDELEN ZIJN WEER ONDERVERDEELD IN DE ATC-SUBGROEPEN VAN C

Gram per jaar zonder en met * excretiefactor



RELATIEF

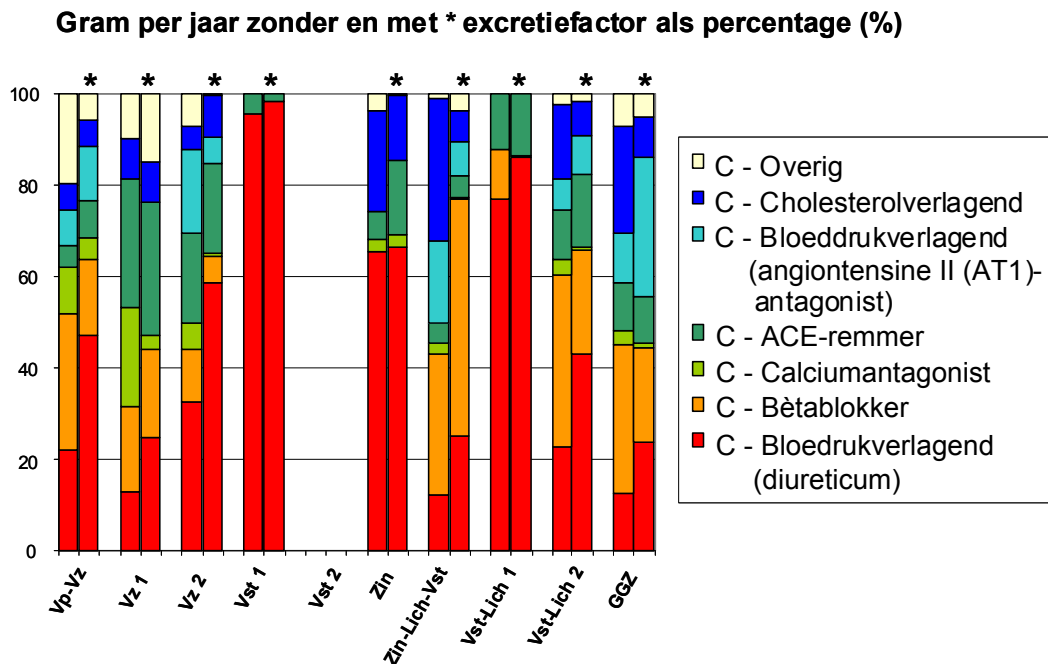
Ingenomen geneesmiddelen

De subgroep ingenomen bloeddrukverlagende (diuretica) geneesmiddelen, en in enige mindere mate de bètablokkers, zijn over het algemeen bij alle onderzochte zorginstellingen het meest vertegenwoordigd.

Uitgescheiden geneesmiddelen

Figuur 5-5 laat zien dat het relatieve aandeel van de uitgescheiden hoeveelheid bloeddrukverlagende (diuretica) geneesmiddelen altijd toeneemt en van de bètablokkers juist afneemt t.o.v. de hoeveelheden ingenomen geneesmiddelen van deze subgroepen.

FIGUUR 5-5 OVERZICHT VAN DE TOTALE HOEVEELHEDEN GENEESMIDDELEN ALS PERCENTAGE PER ZORGINSTELLING PER JAAR MET EN ZONDER TOEPASSING VAN EXCRETIE FACTOREN VAN DE ATC-HOOFDGROUP C (HART- EN VAARMIDDELEN). DE TOTALE HOEVEELHEDEN GENEESMIDDELEN ZIJN WEER ONDERVERDEELD IN DE ATC-SUBGROEPEN VAN C



5.5.3 HOOFDGROUP N (ZENUWSTELSEL)

ABSOLUUT

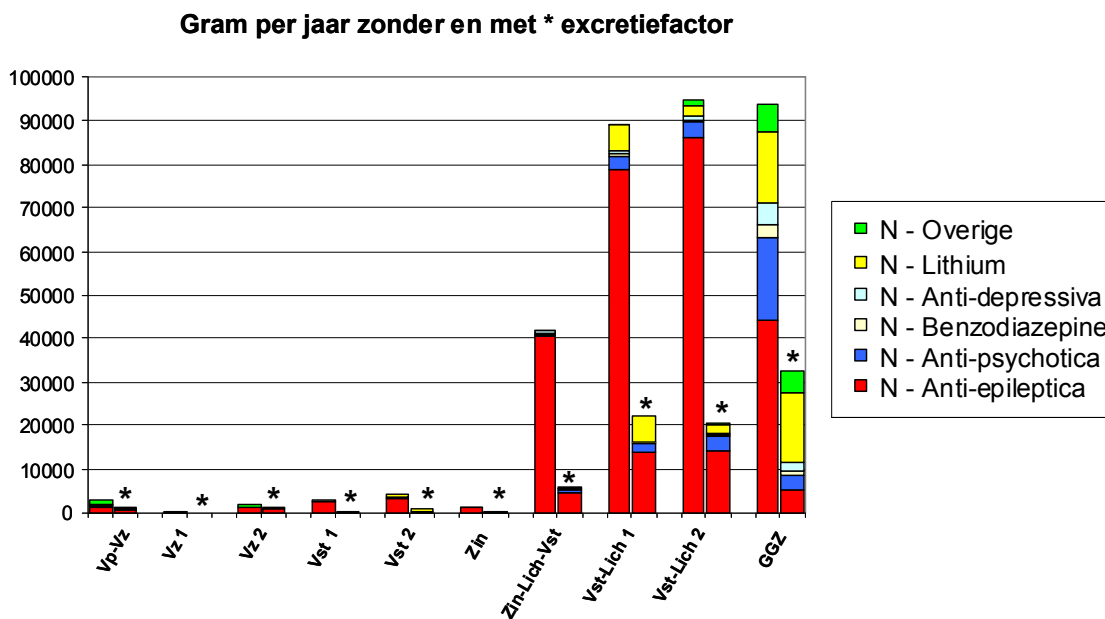
Ingenomen geneesmiddelen

Figuur 5-6 laat een vergelijkbare trend zien als figuur 5-2. De totale hoeveelheden ingenomen geneesmiddelen per zorginstelling per jaar van hoofdgroep N (zenuwstelsel) zijn veel hoger in de vier grote zorginstellingen voor verstandelijk gehandicapten en geestelijke gezondheidszorg dan bij het grote verpleeg- en verzorgingshuis.

Uitgescheiden geneesmiddelen

Vergelijkbaar als in hoofdgroep C (hart- en vaatmiddelen) nemen de hoeveelheden uitgescheiden geneesmiddelen (na toepassing van excretiefactoren) sterk af tot ongeveer de helft.

FIGUUR 5-6 OVERZICHT VAN DE TOTALE HOEVEELHEDEN INGENOMEN EN UITGESCHIEDEN GENEESMIDDELEN IN GRAMMEN PER ZORGINSTELLING PER JAAR VAN DE ATC-HOOFDGROUP N (ZENUWSTELSE) ONDERVERDEELD IN DE ATC-SUBGROEPEN VAN N



RELATIEF

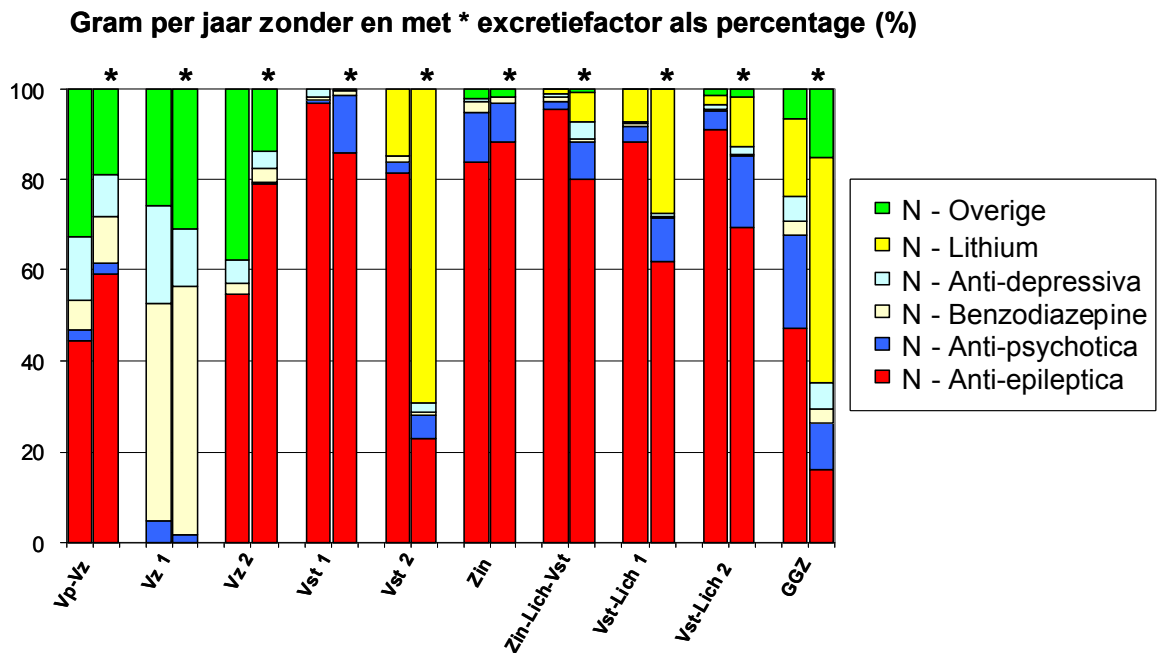
Ingenomen geneesmiddelen

De anti-epileptica zijn in alle zorginstellingen de meest dominante subgroep ingenomen geneesmiddelen van hoofdgroep N (figuur 5-7). Verzorgingshuis 1 (Vz 1) valt op door een relatief groot aandeel van benzodiazepines. In de drie verpleeg- en verzorghuizen blijken de 'overige' geneesmiddelen ook een relevant aandeel te hebben. Lithium wordt relatief veel ingenomen bij de tehuizen voor verstandelijk gehandicapten en de GGZ instelling,

Uitgescheiden geneesmiddelen

Over het algemeen neemt het relatieve aandeel van de uitgescheiden anti-epileptica af (met uitzondering van het verpleeg- en verzorgingshuis (Vp-Vz) en het verzorgingshuis 1(Vz 1) en van lithium daarentegen sterk toe (figuur 5-7) in vergelijking met de ingenomen hoeveelheden van deze subgroepen. In de verpleeg- en verzorghuizen wordt een ander anti-epilepticum (levetiracetam, hoge excretiefactor) voorgeschreven dan in de overige instellingen, waar carbamazepine en valproïnezuur worden ingenomen. Deze hebben die beide een zeer lage excretiefactor hebben.

FIGUUR 5-7 OVERZICHT VAN DE TOTALE HOEVEELHEDEN INGENOMEN EN UITGESCHIEDEN GENEESMIDDELEN ALS PERCENTAGE PER ZORGINSTELLING PER JAAR VAN DE ATC-HOOFDGROUP N (ZENUWSTELSEL) ONDERVERDEELD IN DE ATC-SUBGROEPEN VAN N



5.6 TOTALE HOEVEELHEDEN GENEESMIDDELEN PER PERSOON PER JAAR

5.6.1 TOTALE HOEVEELHEDEN GENEESMIDDELEN PER PERSOON PER JAAR, ALLE GROEPEN

ABSOLUUT

Ingenomen geneesmiddelen

Figuur 5-8 laat zien dat de personen in de kleine zorginstellingen met verstandelijk gehandicapten (Vst 1 en Vst 2) veruit de grootste totale hoeveelheden geneesmiddelen per persoon per jaar innemen, op enige afstand gevolgd door de overige zorginstellingen voor verstandelijk gehandicapten en de GGZ instelling.

Uitgescheiden geneesmiddelen

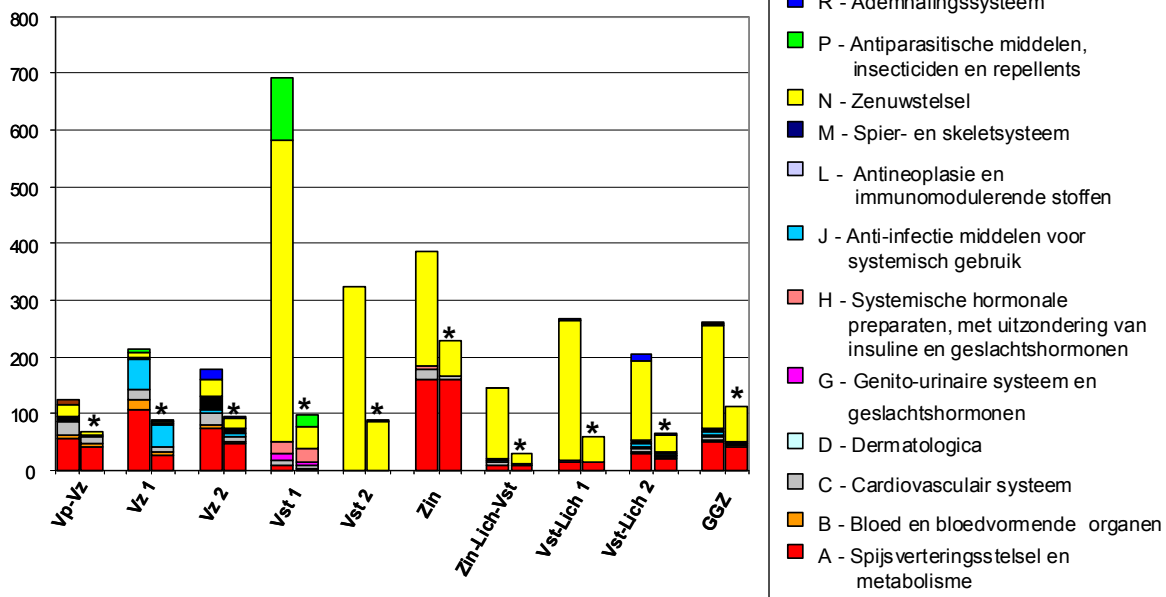
De totale hoeveelheid uitgescheiden geneesmiddel per persoon ligt bij alle instellingen in de range tussen 50 en 100 g/pp/j.

RELATIEF

De trends die in paragraaf 5-5 beschreven zijn in de figuren die het relatieve aandeel (percentages) van hoofd- en subgroepen van geneesmiddelen op het totaal beschrijven zijn gelijk aan de procentuele berekeningen *per persoon*. Deze figuren worden daarom niet meer opnieuw gepresenteerd en besproken in deze paragraaf 5-6.

FIGUUR 5-8 OVERZICHT VAN DE TOTALE HOEVEELHEDEN INGENOMEN EN UITGESCEIDEN GENEESMIDDELEN PER ZORGINSTELLING IN GRAMMEN PER PERSOON PER JAAR ONDERVERDEELD IN DE ATC-HOOFDGROUPEN

Gram per persoon per jaar zonder en met * excretiefactor

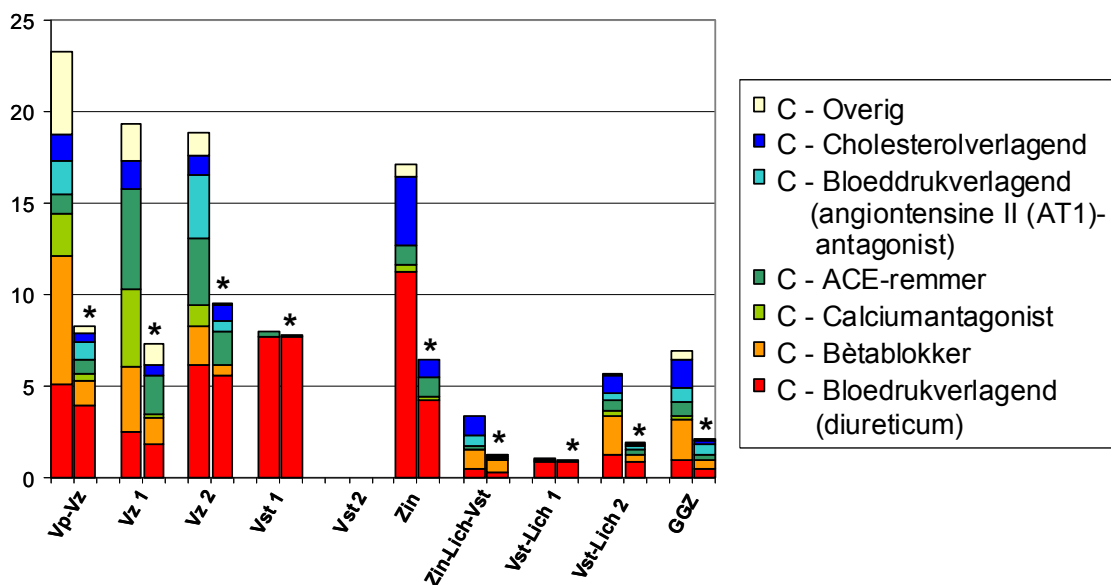


5.6.2 HOOFDGROUP C PER PERSOON, ABSOLUUT

Figuur 5-9 laat zien dat per persoon de totale hoeveelheden geneesmiddelen behorende tot hoofdgroep C (hart- en vaatmiddelen) in de verpleeg- en verzorghuizen (Vp-Vz, Vz 1 en Vz 2) en in het tehuis voor zintuiglijk gehandicapten (Zin) het grootst zijn. In zorginstelling Anderen zijn geen hart- en vaatmiddelen verstrekt. In de overige instellingen met een verstandelijke handicap worden per persoon beduidend minder hart- en vaatmiddelen ingenomen.

FIGUUR 5-9 OVERZICHT VAN DE TOTALE HOEVEELHEDEN INGENOMEN EN UITGESCEIDEN GENEESMIDDELEN IN GRAMMEN PER ZORGINSTELLING PER PERSOON PER JAAR VAN DE ATC-HOOFDGROUP C (HART- EN VAATMIDDELEN) ONDERVERDEELD IN DE ATC-SUBGROUPEN VAN C

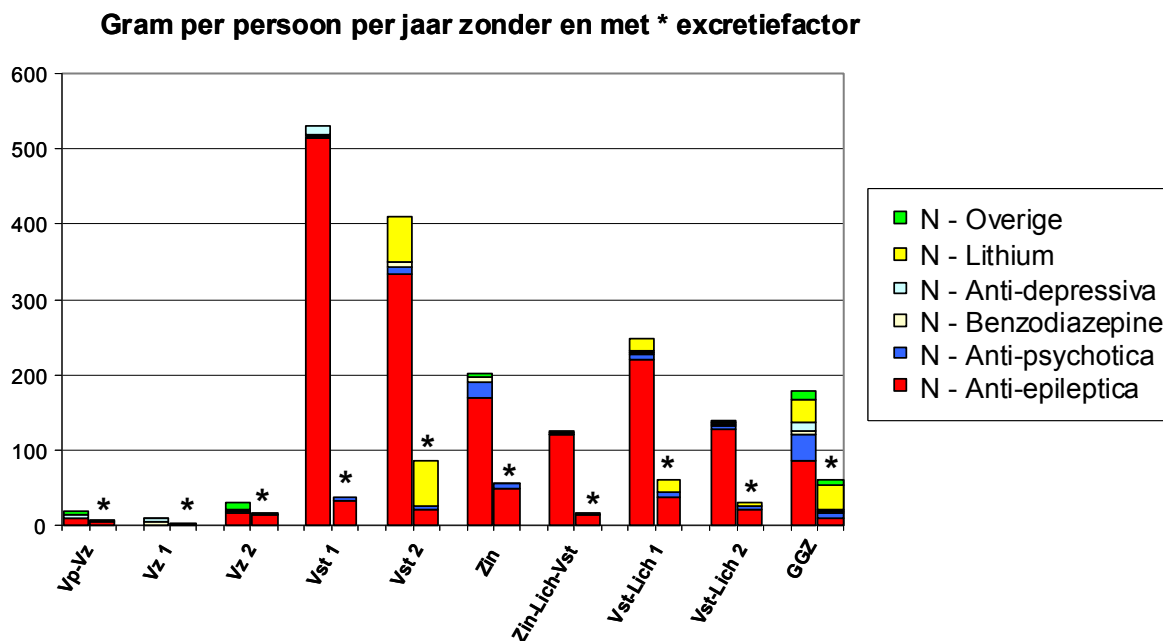
Gram per persoon per jaar zonder en met * excretiefactor



5.6.3 HOOFDGROEP N PER PERSOON, ABSOLUUT

Geneesmiddelen behorende tot de hoofdgroep N (zenuwstelsel) worden per persoon relatief weinig ingenomen in de verpleeg- en verzorghuizen (figuur 5-9) en juist in grote hoeveelheden per persoon in de zorginstellingen voor cliënten met een verstandelijke handicap en de GGZ instelling met als uitschieter het kleine tehuis Vst 1..

FIGUUR 5-10 OVERZICHT VAN DE TOTALE HOEVEELHEDEN INGENOMEN EN UITGESCHIEDEN GENEESMIDDELEN IN GRAMMEN PER ZORGINSTELLING PER PERSOON PER JAAR VAN DE ATC-HOOFDGROEP N (ZENUWSTELSEL) ONDERVERDEELD IN DE ATC-SUBGROEPEN VAN N



5.7 SAMENVATTING

5.7.1 INNAME GENEESMIDDELEN

ALGEMEEN

De totale hoeveelheid geneesmiddelen die ingenomen wordt door cliënten hangt voornamelijk af van de grootte (lees aantal bedden) van de betreffende zorginstelling. Desondanks liet het verpleeg- en verzorgingshuis (Vp-Vz) een andere trend zien. Alhoewel het aantal patiënten aanzienlijk is, blijken er relatief minder grote hoeveelheden geneesmiddelen verstrekt te worden dan in de overige twee verzorgingshuizen. Een oorzaak hiervan zou kunnen zijn een ander voorschrijfgedrag, maar dit is niet nader onderzocht.

In zorginstellingen voor verstandelijk gehandicapten en de instelling voor geestelijke gezondheidszorg blijken de meest ingenomen geneesmiddelen te behoren tot de ATC-hoofdgroep N (zenuwstelsel). In de verzorg- en verpleeghuizen blijkt juist dat de geneesmiddelen die behoren tot de ATC-hoofdgroep A (spijsverteringsstelsel en metabolisme) het meest gebruikt worden.

C-HOOFDGROEP (HART- EN VAATMIDDELEN)

Geneesmiddelen behorende tot de diuretica en bètablockers blijken in alle typen zorginstellingen de meest verstrekte geneesmiddelen te zijn van de hoofdgroep hart- en vaatmiddelen. Geneesmiddelen behorende tot de hoofdgroep C blijken relatief méér verstrekt te worden in verzorg- en verpleeghuizen dan in de overige instellingen.

N-HOOFDGROEP (ZENUWSTELSEL)

De anti-epileptica zijn de meest verstrekte geneesmiddelen binnen de N-hoofdgroep. Over het algemeen worden geneesmiddelen die behoren tot de N-hoofdgroep meer voorgeschreven in de zorginstelling voor geestelijke gezondheidszorg (GGZ) en in instellingen voor verstandelijk gehandicapten dan in de verpleeg- en verzorghuizen.

AFLEIDING KENTALLEN VOOR INNAME GENEESMIDDELEN PER PERSOON IN INSTELLINGEN

Kentallen voor de totale geneesmiddelen inname per persoon in een zorginstelling ingeschat op basis van de geïnventariseerde gegevens zijn weergegeven in tabel 5-3. Hierbij zijn alleen de grotere instellingen (meer dan 50 bedden) in beschouwing genomen.

TABEL 5-3 GEMIDDELDE BEREKENDE TOTALE GENEESMIDDELEN INNAME IN GRAM PER PERSOON PER JAAR PER TYPE INSTELLING EN OPSPLITSING VAN DE TOTALE HOEVEELHEID NAAR DE GROEPEN A (SPIJSVERTERINGSSTELSEL EN METABOLISME), C (HART- EN VAATMIDDELEN) EN N (PSYCHOPHARMACA)

Type	Instelling	Totale inname g/pp/j	A	N	C	overig	Gemid. inname per type g/pp/j	A	N	C	overig
Verpleeg- en verzorging	Vz-Vp	123	56	19	23	25	151	65	25	21	40
	Vz 2	179	73	31	19	56					
(Verstandelijk) gehandicapten	Zin-Lich-Verst	145	10	125	3	7	204	19	171	3	11
	Verst-Lich 1	266	15	248	1	2					
	Verst-Lich 2	202	31	140	6	25					
GGZ	GGZ	260	50	179	7	24	260	50	197	7	25

5.7.2 EMISSIES UIT ZORGINSTELLINGEN**TOEPASSING EXCRETIEFACTOREN**

De hoeveelheden uitgescheiden geneesmiddelen, die berekend zijn door toepassing van excretiefactoren op de geïnventariseerde hoeveelheden ingenomen geneesmiddelen, zijn gesommeerd ongeveer de helft van de hoeveelheden ingenomen geneesmiddelen. Dit is onafhankelijk of de gegevens betrekking hebben op de gehele zorginstelling samen of per persoon. De grootste afname is te zien voor geneesmiddelen die behoren tot de N-hoofdgroep (zenuwstelsel).

De hoeveelheid uitgescheiden diuretica (C) en anti-epileptica (N) blijken relatief sterk af te nemen ten opzichte van de hoeveelheid ingenomen geneesmiddelen terwijl het relatieve aandeel van de uitgescheiden bètablockers juist toeneemt.

De variatie in excretiefactoren binnen een groep is zo groot dat het weinig zinvol is een gemiddelde excretiefactor per groep aan te geven (variantie van circa 0,4). De totale excretie moet berekend worden door de excretie van de verschillende individuele geneesmiddelen te berekenen en dan per groep te sommeren.

AFLEIDING KENTALLEN VOOR EMISSIE PER PERSOON UIT INSTELLINGEN

Kentallen voor de totale geneesmiddelen emissie per persoon in een zorginstelling, zijn weergegeven in tabel 5-4. Deze emissie is ingeschat op basis van berekende data door excretiefactoren toe te passen op de hoeveelheden ingenomen geneesmiddelen. Hierbij zijn alleen de grotere instellingen (meer dan 50 bedden) in beschouwing

genomen. Het gebruik van luiers is hierbij niet meegenomen.

Op basis van deze kentallen kan een inschatting gemaakt worden wat de vrachten geneesmiddelen zijn die uit een instelling op een zuivering aankomen.

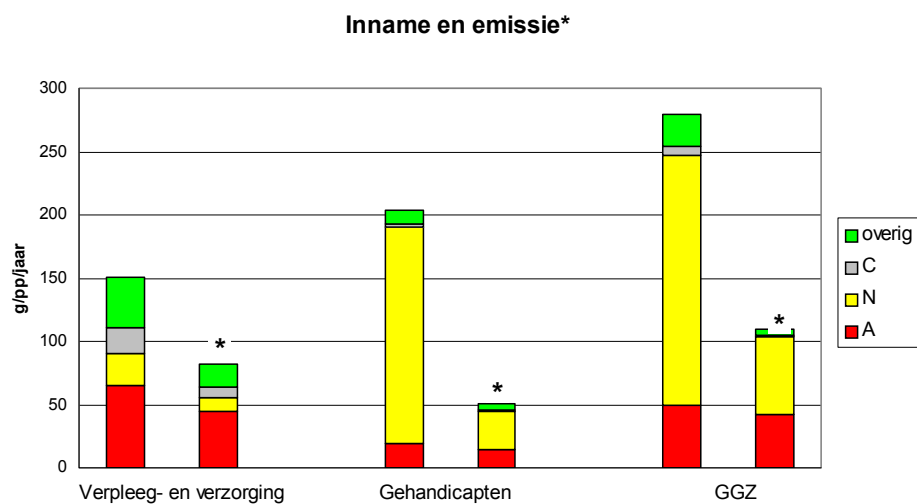
TABEL 5-4 GEMIDDELDE BEREKENDE TOTALE GENEESMIDDELEN-EMISSION IN GRAM PER PERSOON PER JAAR PER TYPE INSTELLING EN OPSPLITSING VAN DE TOTALE HOEVEELHEID NAAR DE GROEPEN A (SPIJSVERTERINGSSTELSE EN METABOLISME), C (HART- EN VAATMIDDELEN) EN N (PSYCHOPHARMACA)

Type	Instelling	Totale emissie g/pp/j	A	N	C	Overig	Gemid. emissie per type g/pp/j	A	N	C	overig
Verpleeg- en verzorging	Vz-Vp	69	43	7	8	11	82	44	12	8	18
	Vz 2	95	45	16	9	25					
(Verstandelijk) gehandicapten	Zin-Lich-Verst	28	7	17	1	3	51	14	31	1	5
	Verst-Lich 1	60	13	45	1	1					
	Verst-Lich 2	66	21	31	2	12					
GGZ	GGZ	113	42	62	2	7	113	42	62	2	7

5.7.3 OVERZICHT CONCLUSIES

De conclusies t.a.v. de inname en emissie uit zorginstellingen zijn samengevat in figuur 5-11.

FIGUUR 5-11 AFGELEIDE KENTALLEN VOOR GENEESMIDDELEN INNAME (LINKERKOLommen) EN GENEESMIDDELEN UITSCHIEDING (EMISSION) (RECHTERKOLommen) PER PERSOON PER JAAR VOOR DRIE HOOFDTYPEN INSTELLINGEN. A (SPIJSVERTERINGSSTELSE EN METABOLISME), C (HART- EN VAATMIDDELEN) EN N (PSYCHOPHARMACA)



Deze figuur is een samenvatting van enkele hoofdconclusies:

- de hoeveelheid ingenomen geneesmiddelen per persoon en de hoeveelheid uitgescheiden geneesmiddelen per persoon zijn het grootst bij cliënten in een instelling voor geestelijke gezondheidszorg (GGZ);
- de hoeveelheden ingenomen en uitgescheiden geneesmiddelen van de hoofdgroep N (psychopharmaca) zijn veel groter bij instellingen voor verstandelijk gehandicapten en de GGZ instelling dan bij de verpleeg- en verzorgingshuizen;
- de hoeveelheden ingenomen en uitgescheiden geneesmiddelen van de hoofdgroep A (spijsverteringstelsel en metabolisme) zijn veel groter bij verpleeg- en verzorgingshuizen dan bij instellingen voor (verstandelijk) gehandicapten en de GGZ instelling;
- de gemiddelde excretiefactor van de ingenomen geneesmiddelen uit de hoofdgroep N is veel lager dan de gemiddelde excretiefactor bij de ingenomen geneesmiddelen uit de hoofdgroep A;
- de gemiddelde excretiefactor van de ingenomen geneesmiddelen uit de hoofdgroep N is verschillend voor de drie typen instellingen, nl. circa 1/2 voor de verpleeg- en verzorgings-tehuizen, circa 1/6 voor de tehuizen voor (verstandelijk) gehandicapten en circa 1/3 voor de GGZ instelling. Dit verschil kan deels verklaard worden doordat bij verpleeg- en verzorgingshuizen een ander type anti-epilepticum met een hogere excretiefactor wordt ingenomen dan bij de tehuizen voor (verstandelijk) gehandicapten en de GGZ instelling. Bij alle typen instellingen worden namelijk uit de hoofdgroep N de anti-epileptica in de grootste hoeveelheid ingenomen.

6

LABORATORIA EN TE METEN STOFFEN

6.1 INLEIDING

Voor het uitvoeren van een zinvol meetprogramma aan effluenten bij verschillende zorginstellingen is het belangrijk om te weten welke individuele geneesmiddelen (actieve stoffen) over het algemeen het meest ingenomen worden en vooral ook welke het meest uitgescheiden worden. In paragraaf 6.2 is per zorginstelling ingezoomd op de meest relevante actieve stoffen. In paragraaf 6.3 zijn de analysemogelijkheden bij de verschillende laboratoria besproken.

6.2 ACTIEVE STOFFEN PER ZORGINSTELLING

6.2.1 INDIVIDUELE ACTIEVE STOFFEN PER ZORGINSTELLING

Om de belangrijkste ingenomen en uitgescheiden actieve stoffen per type zorginstelling te selecteren is de arbitraire keuze gemaakt eerst die geneesmiddelen te selecteren die samen 90% van de hoeveelheid ingenomen actieve stoffen bepalen. Dit is in veel gevallen slechts een beperkt aantal van de totale hoeveelheid soorten actieve stoffen. De overige stoffen zijn weliswaar in aantal meer maar deze worden per stof in zo geringe hoeveelheden ingenomen dat deze niet meer meetbaar zullen zijn, ook niet als ze voor 100% worden uitgescheiden. Omdat bij deze keuze de meest ingenomen geneesmiddelen niet noodzakelijkerwijs de geneesmiddelen zijn die ook het meest worden uitgescheiden, zijn ook de excretiefactoren in deze paragraaf meegenomen. Bij het beschrijven van de resultaten in deze paragraaf wordt alleen uitgegaan van de uitgescheiden hoeveelheden van de individuele stoffen, omdat het doel is meer inzicht te krijgen in de keuze van stoffen voor metingen in het effluent van de zorginstellingen en niet wat patiënten innemen. In de figuren die gepresenteerd zijn is verder aangegeven of individuele actieve stoffen wel of niet meetbaar zijn bij twee verschillende laboratoria (zie paragraaf 6.3 voor details).

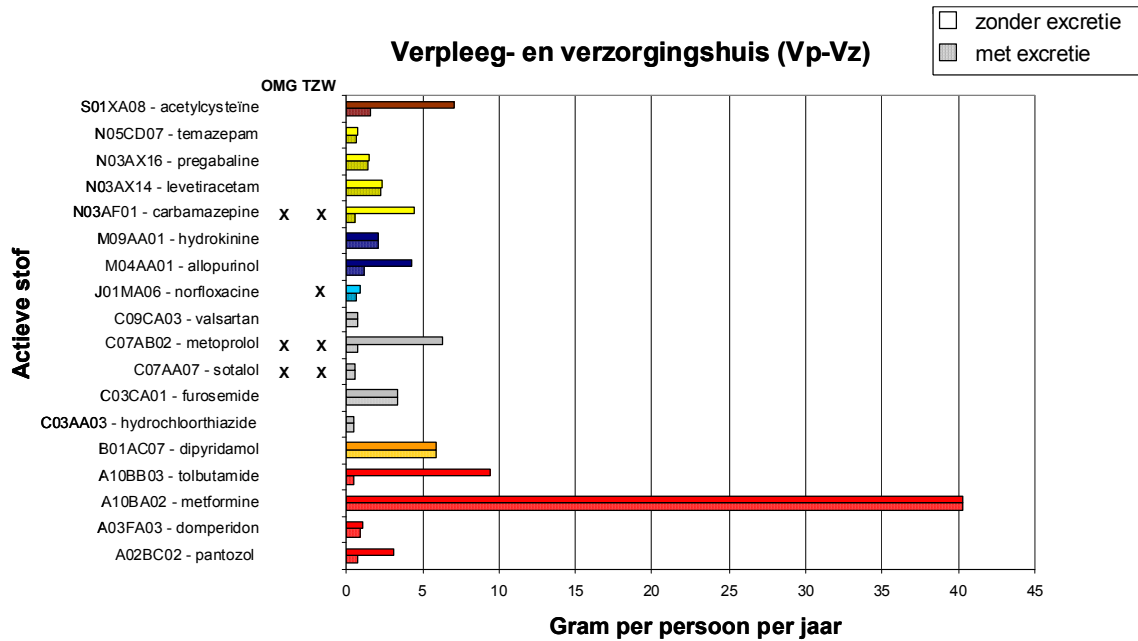
Over het algemeen blijkt uit de resultaten van alle afzonderlijke zorginstellingen dat er veel variatie zichtbaar is in de uitgescheiden hoeveelheid actieve stoffen tussen zorginstellingen van hetzelfde type instelling. Eenduidige trends zijn daarom niet gemakkelijk te achterhalen.

In tabel 6-1 zijn van de geselecteerde geneesmiddelen (geneesmiddelen behorende tot de groep die samen 90% van de ingenomen hoeveelheid actieve stoffen bepalen) per verzorgingshuis de geneesmiddelen opgesomd die in de grootste hoeveelheid worden uitgescheiden (minimaal 1 à 2 g/pp/jaar). Voor gedetailleerde informatie wordt verwezen naar figuur 6-1 t/m figuur 6-10.

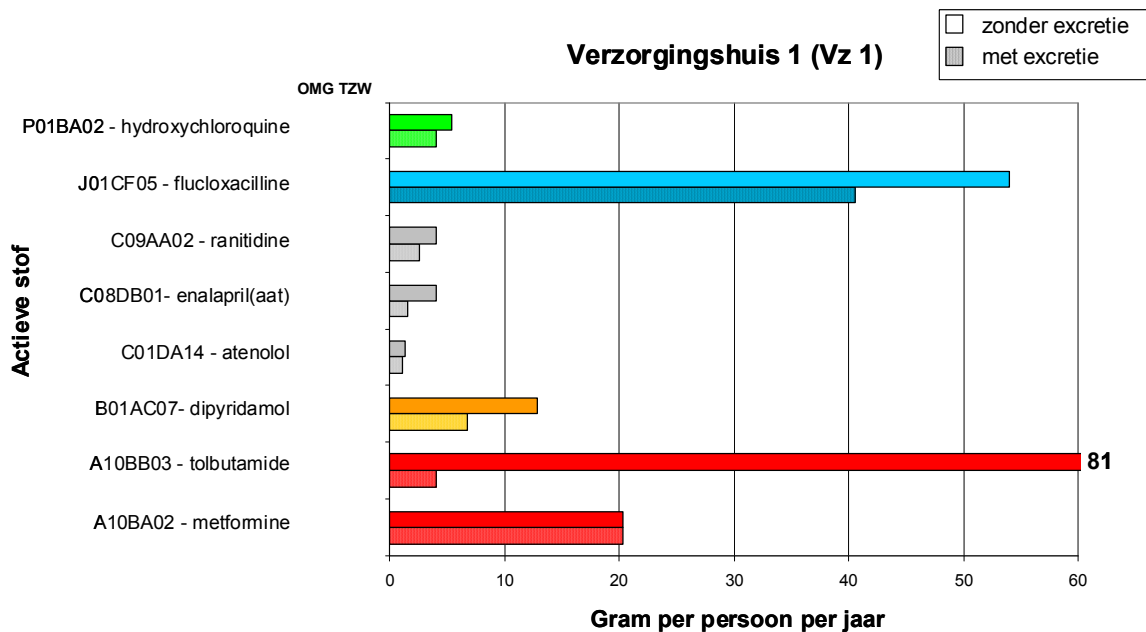
TABEL 6-1 BELANGRIJKSTE UITGESCHIEDEN ACTIEVE STOFFEN PER TYPE INSTELLING. A (SPIJSVERTERINGSSTELSEL EN METABOLISME), B (BLOED- EN BLOEDVORMENDE ORGANEN), C (HART- EN VAATMIDDELEN) EN N (PSYCHOPHARMACA)

Instelling	A	B	C	N	overig
Verpleeg- en verzorgingshuis	metformine	dipyridamol	furosemide metropolol	levetiracetam pregabaline temazepam	hydrokinine (M) allopurinol (M)
Verzorgingshuis 1	metformine tolbutamide	dipyridamol			flucloxacilline (J) hydroxychlorokinine (P)
Verzorgingshuis 2	metformine	dipyridamol	furosemide	levetiracetam pregabaline	ibuprofen (M) strontiumranelaat (M) acetylcysteïne (R) amoxicilline (J) flucloxacilline (J)
Verstandelijk gehandicapten 1				carbamazepine, valproïnezuur pimpamperon	metronidazol (P) levothyroxine (H)
Verstandelijk gehandicapten 2				lithium valproïnezuur carbamazepine	
Zintuiglijk gehandicapten	metformine			vigabatrine carbamazepine	
Zintuiglijk-lichamelijk-verstandelijk gehandicapten	metformine			levetiracetam carbamazepine, valproïnezuur pimpamperon	
Lichamelijk-verstandelijk gehandicapten 1	metformine			levetiracetam carbamazepine, vigabatrine pimpamperon valproïnezuur	X
Lichamelijk-verstandelijk gehandicapten 2	metformine pancreatine	dipyridamol		levetiracetam carbamazepine, gabapentine pimpamperon valproïnezuur	clavulaanzuur (J) amoxicilline (J) baclofen (M)
GGZ instelling	metformine	dipyridamol		lithium acamprosaat levetiracetam valproïnezuur	

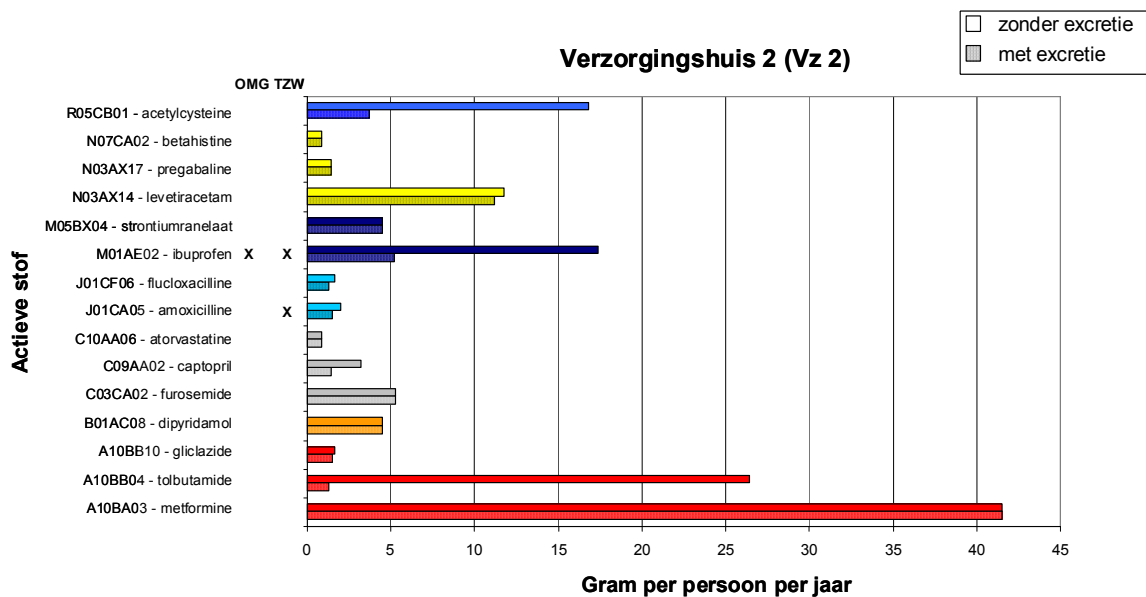
FIGUUR 6-1 OVERZICHT VAN 90% VAN DE TOTALE HOEVEELHEID INGENOMEN GENEESMIDDELEN PER PERSOON PER JAAR PER ACTIEVE STOF MET EN ZONDER TOEPASSING VAN EXCRETIEFACTOREN IN HET VERPLEEG- EN VERZORGINGSHUIS (VZ-VP). KRUISJES GEVEN AAN OF DE BETREFFENDE ACTIEVE STOF IN HET LABORATORIUM VAN OMEGAM OF TZW GEANALYSEERD KAN WORDEN



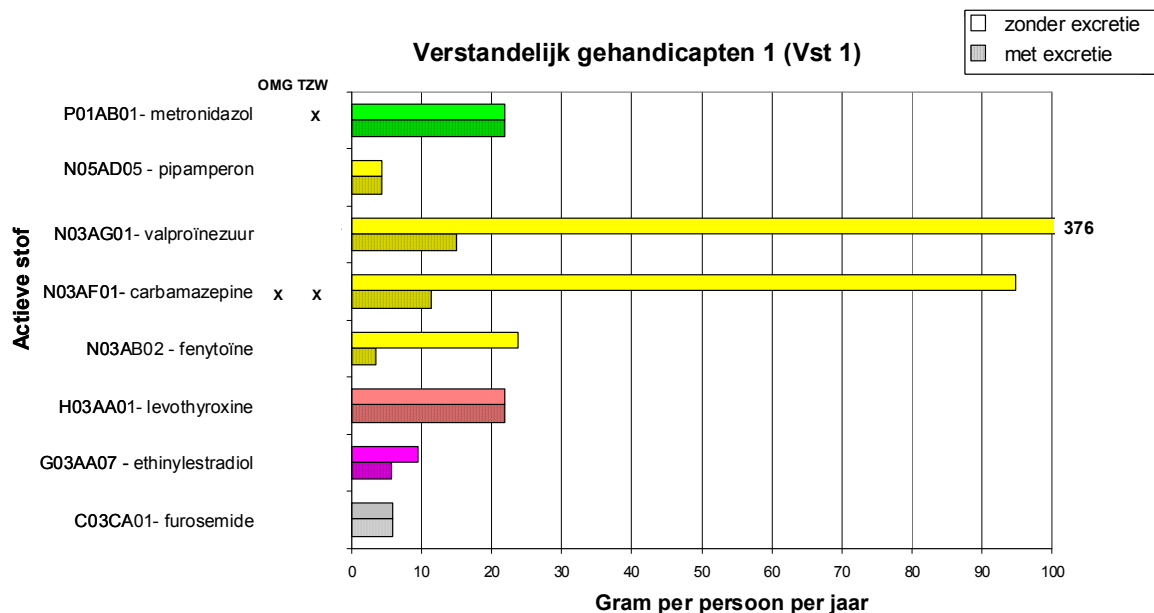
FIGUUR 6-2 OVERZICHT VAN 90% VAN DE TOTALE HOEVEELHEID INGENOMEN GENEESMIDDELEN PER PERSOON PER JAAR PER ACTIEVE STOF MET EN ZONDER TOEPASSING VAN EXCRETIEFACTOREN IN VERZORGINGSHUIS 1 (VZ 1). KRUISJES GEVEN AAN OF DE BETREFFENDE ACTIEVE STOF IN HET LABORATORIUM VAN OMEGAM OF TZW GEANALYSEERD KAN WORDEN



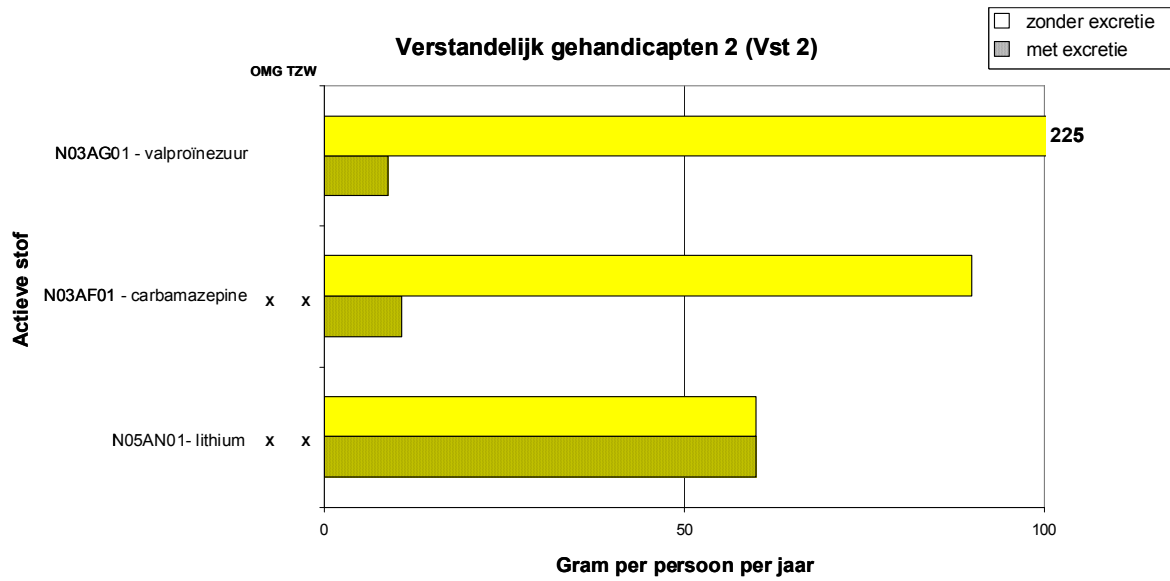
FIGUUR 6-3 OVERZICHT VAN 90% VAN DE TOTALE HOEVEELHEID INGENOMEN GENEESMIDDELEN PER PERSOON PER JAAR PER ACTIEVE STOF MET EN ZONDER TOEPASSING VAN EXCRETIEFACTOREN IN VERZORGINGSHUIS 2 (VZ 2). KRUISJES GEVEN AAN OF DE BETREFFENDE ACTIEVE STOF IN HET LABORATORIUM VAN OMEGAM OF TZW GEANALYSEERD KAN WORDEN



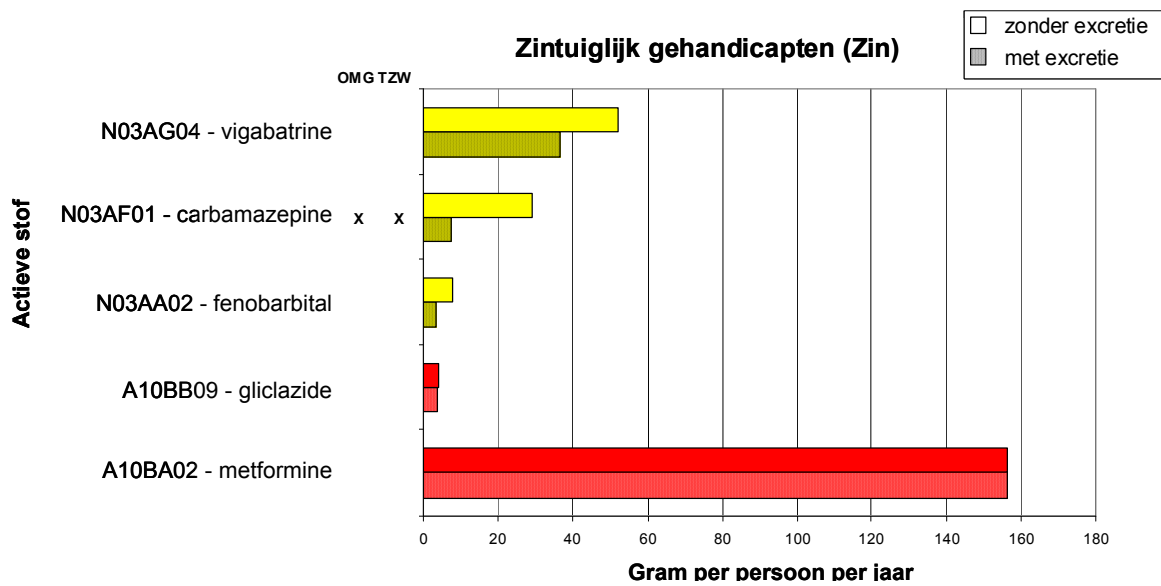
FIGUUR 6-4 OVERZICHT VAN 90% VAN DE TOTALE HOEVEELHEID INGENOMEN GENEESMIDDELEN PER PERSOON PER JAAR PER ACTIEVE STOF MET EN ZONDER TOEPASSING VAN EXCRETIEFACTOREN IN TEHUIS VOOR VERSTANDELIJK GEHANDICAPTEN 2 (VST 2). KRUISJES GEVEN AAN OF DE BETREFFENDE ACTIEVE STOF IN HET LABORATORIUM VAN OMEGAM OF TZW GEANALYSEERD KAN WORDEN



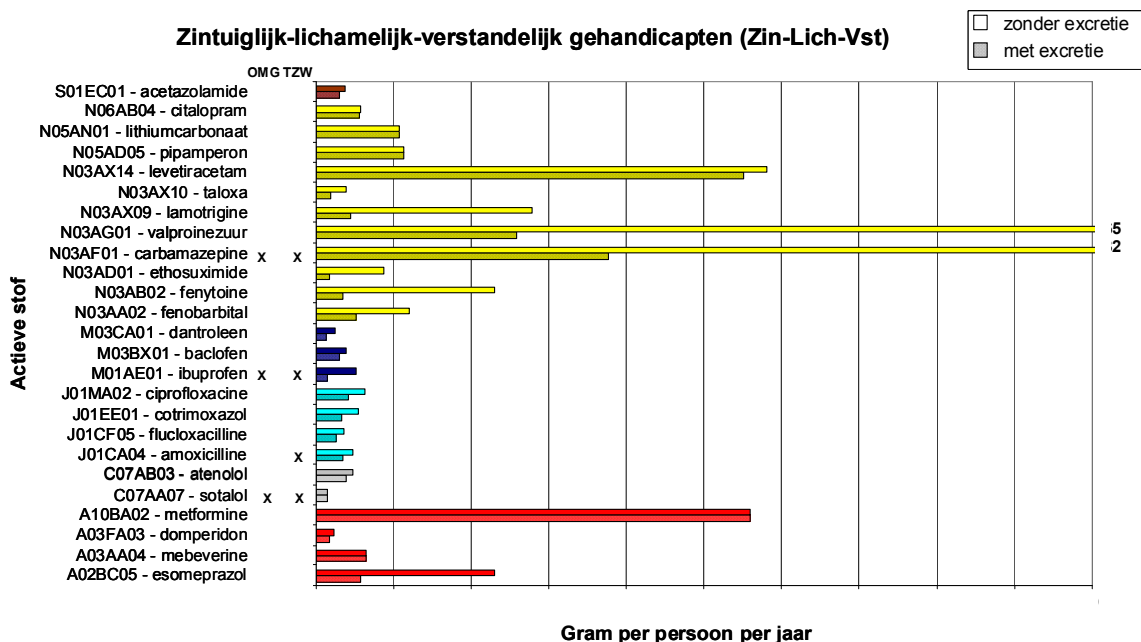
FIGUUR 6-5 OVERZICHT VAN 90% VAN DE TOTALE HOEVEELHEID INGENOMEN GENEESMIDDELEN PER PERSOON PER JAAR PER ACTIEVE STOF MET EN ZONDER TOEPASSING VAN EXCRETIEFACTOREN IN TEHUIS VOOR ZINTUIGLIJK GEHANDICAPTEN (ZIN 2). KRUISJES GEVEN AAN OF DE BETREFFENDE ACTIEVE STOF IN HET LABORATORIUM VAN OMEGAM OF TZW GEANALYSEERD KAN WORDEN



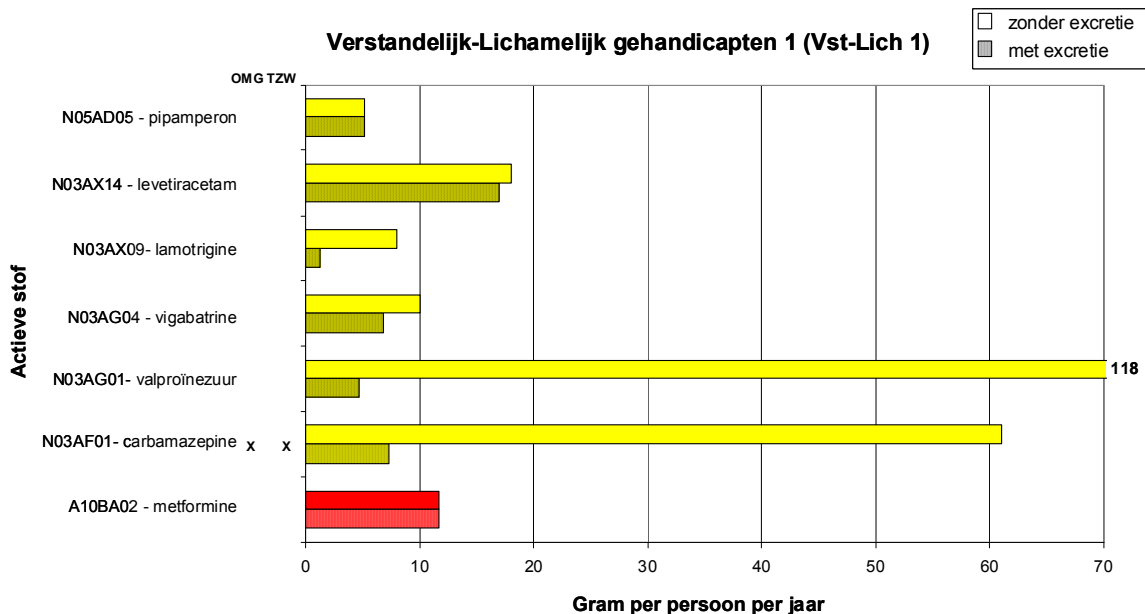
FIGUUR 6-6 OVERZICHT VAN 90% VAN DE TOTALE HOEVEELHEID INGENOMEN GENEESMIDDELEN PER PERSOON PER JAAR PER ACTIEVE STOF MET EN ZONDER TOEPASSING VAN EXCRETIEFACTOREN IN TEHUIS VOOR ZINTUIGLIJK GEHANDICAPTEN (ZIN). KRUISJES GEVEN AAN OF DE BETREFFENDE ACTIEVE STOF IN HET LABORATORIUM VAN OMEGAM OF TZW GEANALYSEERD KAN WORDEN



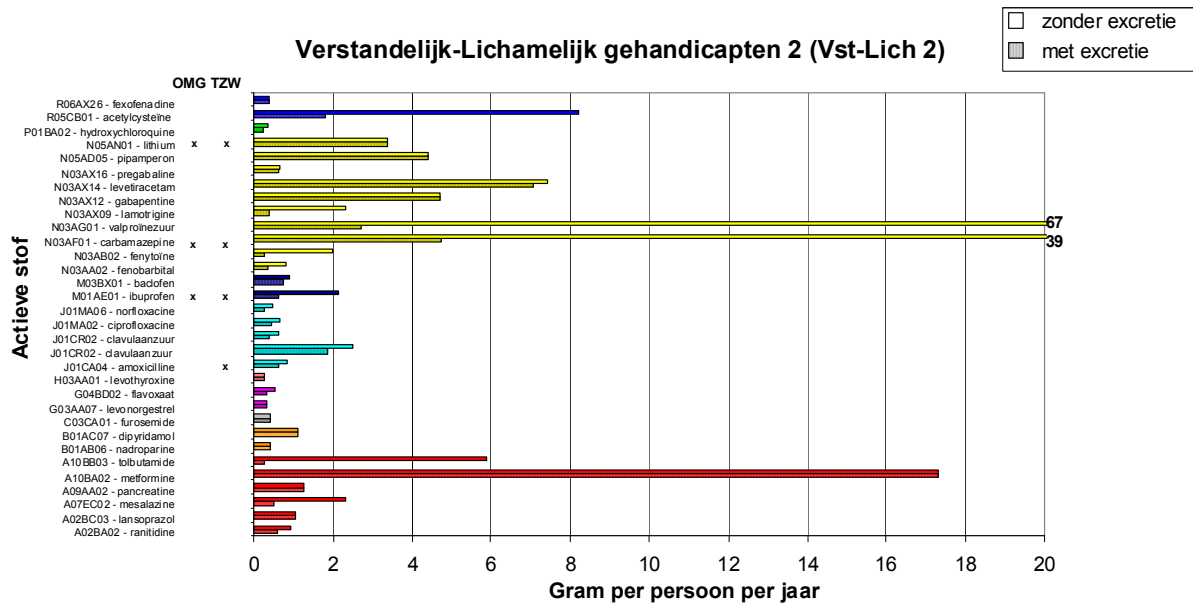
FIGUUR 6-7 OVERZICHT VAN 90% VAN DE TOTALE HOEVEELHEID INGENOMEN GENEESMIDDELEN PER PERSOON PER JAAR PER ACTIEVE STOF MET EN ZONDER TOEPASSING VAN EXCRETIEFACTOREN IN TEHUIS VOOR ZINTUIGLIJK/LICHAMELIJK/VERSTANDELIJK GEHANDICAPTEN (ZIN-LICH-VST). KRUISJES GEVEN AAN OF DE BETREFFENDE ACTIEVE STOF IN HET LABORATORIUM VAN OMEGAM OF TZW GEANALYSEERD KAN WORDEN



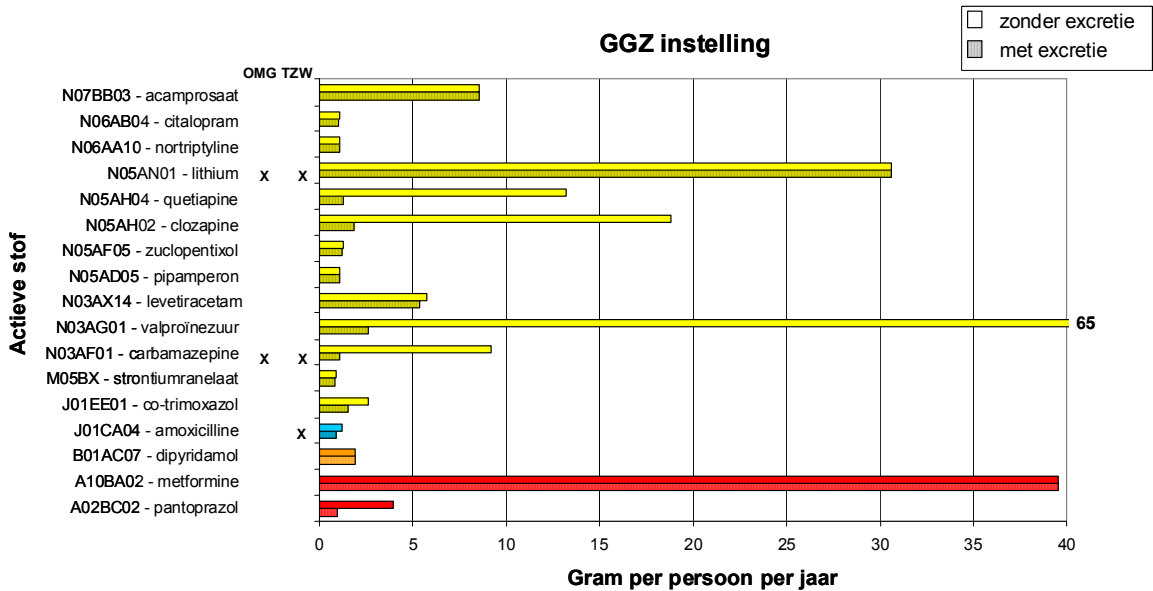
FIGUUR 6-8 OVERZICHT VAN 90% VAN DE TOTALE HOEVEELHEID INGENOMEN GENEESMIDDELEN PER PERSOON PER JAAR PER ACTIEVE STOF MET EN ZONDER TOEPASSING VAN EXCRETIEFACTOREN IN TEHUIS VOOR VERSTANDELIJK/LICHAMELIJK GEHANDICAPTEN 1 (VST-LICH 1). KRUISJES GEVEN AAN OF DE BETREFFENDE ACTIEVE STOF IN HET LABORATORIUM VAN OMEGAM OF TZW GEANALYSEERD KAN WORDEN



FIGUUR 6-9 OVERZICHT VAN 90% VAN DE TOTALE HOEVEELHEID INGENOMEN GENEESMIDDELEN PER PERSOON PER JAAR PER ACTIEVE STOF MET EN ZONDER TOEPASSING VAN EXCRETIEFACTOREN IN TEHUIS VOOR VERSTANDELIJK/LICHAMELIJK GEHANDICAPTEN 2 (VST-LICH 2). KRUISJES GEVEN AAN OF DE BETREFFENDE ACTIEVE STOF IN HET LABORATORIUM VAN OMEGAM OF TZW GEANALYSEERD KAN WORDEN



FIGUUR 6-10 OVERZICHT VAN 90% VAN DE TOTALE HOEVEELHEID INGENOMEN GENEESMIDDELEN PER PERSOON PER JAAR PER ACTIEVE STOF MET EN ZONDER TOEPASSING VAN EXCRETIEFACTOREN IN EEN INSTELLING VOOR GEESTELIJKE GEZONDHEIDSZORG (GGZ). KRUISJES GEVEN AAN OF DE BETREFFENDE ACTIEVE STOF IN HET LABORATORIUM VAN OMEGAM OF TZW GEANALYSEERD KAN WORDEN



6.3 LABORATORIA

6.3.1 KORT OVERZICHT

Geneesmiddelenanalyses in (afval)water worden nog niet zeer regelmatig uitgevoerd, maar het vakgebied kent een snelle ontwikkeling. Deze paragraaf geeft inzicht in de mogelijkheden en is gebaseerd op kennis opgedaan in de uitvoering van projecten bij Grontmij en aangevuld met vragen aan een aantal marktpartijen (vragers en aanbieders) (STOWA, 2007, 2009; Kool et al, 2008, 2009).

6.3.2 ANALYSE VAN GENEESMIDDELEN

Geneesmiddelenanalyses zijn lastig omdat het stoffen zijn die een breed spectrum omvatten. Geneesmiddelen zijn veelal complexe organische en anorganische stoffen, vaak ook polair en die kunnen niet op standaard manieren gemeten worden. Deze analyses vragen dus ontwikkeling. Analyses aan stoffen zijn op twee manieren op te delen: “doelstoffen analyse” of “brede screening”. Deze termen worden vaker toegepast bij onderzoek naar bijvoorbeeld bestrijdingsmiddelen.

6.3.3 DOELSTOFFENANALYSE

De doelstoffen analyse geeft kwantitatief inzicht, m.a.w. er wordt gezocht en gemeten aan een vooraf vaststaande groep stoffen en de concentraties worden vrij nauwkeurig gemeten, (bijv. 1 µg/L). De geneesmiddelenpakketten die de laboratoria aanbieden zijn historisch gegroeid en omvatten stoffen die (inter)nationaal veel worden verkocht als geneesmiddelen of om andere redenen aandacht krijgen.

Twee laboratoria voeren routinematig dergelijke analyses uit:

1. DGVW-TZW (Technologiezentrum Wasser) in Karlsruhe, Duitsland;
2. OMEGAM in Amsterdam, Nederland.

De prestaties van de laboratoria zijn nog niet vaak vergeleken met behulp van ring-testen en het is niet duidelijk welke laboratoria ‘beter’ zijn dan anderen. Er is in het kader van het NORMAN project een ringtest gehouden maar dat betrof slechts een zeer beperkt aantal stoffen (enkele pijnstillers).

De genoemde laboratoria hebben aantoonbaar ervaring met deze analyses en worden door veel partijen in Nederland ingeschakeld. Beide laboratoria zijn gecertificeerd volgens ISO 17025 voor de geneesmiddelenanalyses aan drinkwater en oppervlaktewater. Dat betekent dat zij bepaalde prestatiecriteria behalen. Voor bepalingen in afvalwater, bodemvocht of urine is geen lab beschikbaar met deze certificering, ook omdat deze soort metingen een wisselende rapportagegrens kennen en er (nog) minder vraag is naar deze specialistische vraag. De aantoonbaarheid van stoffen is vaak lager in zulke complexe matrices.

Andere laboratoria, zoals laboratoria van drinkwaterbedrijven, voeren ook geneesmiddelenanalyses uit, maar deze analyses zijn niet beschikbaar voor de markt, nog in de ontwikkelfase of zij besteden een deel van hun analyses nu ook uit aan TZW of OMEGAM.

DGVW-TZW meet veruit het grootste aantal stoffen van alle laboratoria, dat wil zeggen circa 100 geneesmiddelen, opgedeeld in verschillende analysepakketten. Het omvat geneesmiddelen uit de groepen cytostatica, anti-astma en bronchitismiddelen, antibiotica, röntgencontrastmiddelen, hart- en vaatmiddelen, analgetica, benzodiazepines en anti-epileptica. Het aantal middelen per stofgroep is voor sommige stofgroepen beperkt tot één (bijlage 2).

OMEGAM heeft vijf analysepakketten, waarbij pakket 1 en 2 veruit de meeste stoffen omvatten. Sinds 2009 analyseert OMEGAM ook röntgencontrastmiddelen (zie bijlage 2). Vanaf eind 2009 zal OMEGAM een aantal additionele stoffen aan het standaardpakket gaan toevoegen, onder meer op verzoek i.v.m. het onderhavige ZORG project. Daarnaast is het altijd mogelijk op aanvraag individuele stoffen in de Research & Development (R&D) afdeling te laten analyseren.

6.3.4 BREDE SCREENING NAAR GENEESMIDDELEN EN METABOLIETEN

De brede screening is een type analyse waarbij de pieken in een spectrum van een monster worden vergeleken met een bibliotheek van stoffen. Bij KWR (voorheen Kiwa Water Research) is momenteel een zeer gevoelige Orbitrap massaspectrometer beschikbaar. Bij de identificatie van stoffen wordt gebruik gemaakt van een bibliotheek met meer dan 5000 stoffen, die continue wordt uitgebreid. Deze analyse geeft inzicht in het voorkomen (wel/niet) en geeft beperkt inzicht in de concentraties (hoeveel). Ook is er een lopend onderzoek bij KWR naar het voorkomen van drugs en de metaboliëten van geneesmiddelen.

Van een bepaalde groep stoffen is een doelstoffenanalyse bij KWR beschikbaar (*info opvraagbaar*). Routinematige analyses worden echter veelal bij OMEGAM of TZW uitgevoerd. De kosten van een brede screening zijn namelijk hoog.

6.3.5 OVERIGE LABORATORIA

In het buitenland zijn een aantal laboratoria beschikbaar die hebben aangetoond metingen te kunnen doen aan geneesmiddelen in onderzoeksprojecten waaronder:

1. Institut für Energie- und Umwelttechnik e.V. (IUTA; Jochen Turk), Duitsland;
2. Universiteit van Essen, Duitsland (Kai Bester);
3. NIVA, Oslo, Noorwegen (Katherine Langford);
4. Lantmannen, onderdeel van Eurofins-Analytico, Zweden.

6.3.6 BEPALING VAN DE ACTIVITEIT VAN MEDICIJNRESTEN

De chemische analyse geeft een goed idee van het voorkomen van deze middelen, maar geeft geen volledig beeld van de potentiële effecten. Hiervoor biedt de inzet van bioassays uitkomst en de voordelen zijn de volgende:

- bioassays geven inzicht in de mogelijke activiteit van metaboliëten (afbraakproducten);
- bioassays kunnen activiteit meten van stoffen die niet te meten zijn;
- bioassays geven een idee van de gezamenlijke activiteit van stoffen;
- bioassays zijn effectief en niet duurder (soms goedkoper) dan chemische analyses.

Recente voorbeelden zijn het aantonen van de activiteit van glucocorticoiden met de bioassay GR-Calux (door BDS - BioDetection Systems). De GR-Calux meet de activiteit van stoffen die werken als een corticosteroid. Deze stoffen worden gebruikt voor hun ontstekingsremmende werking en de immunosuppressieve (anti-allergische) werking. Voorbeelden zijn betamethason, prednison en prednisolon. Deze stoffen kunnen niet altijd chemisch worden bepaald volgens de aangeboden pakketten. Bij een screeningsonderzoek van BDS zijn echter in afvalwater hoge activiteiten aangetoond (persoonlijk commentaar BDS).

Een goed ander voorbeeld is een recent STOWA onderzoek naar het voorkomen van geneesmiddelen en de effecten van effluënten op diverse waterorganismen (Kools *et al.*, 2008). Een onderdeel daarin was het meten van de activiteit van groepen van antibiotica (tetracyclines, macroliden/pencillines, quinolonen, aminoglycosiden en sulfonamiden). Het meten van antibiotica is chemisch gezien redelijk goed mogelijk. Echter, juist bij de antibiotica kunnen niet

alle actieve stoffen gemeten worden. Daarnaast kunnen antibiotica ook worden omgezet in andere vormen dan de moederstof. Deze metabolieten kunnen minder actief zijn, maar ook juist nog actiever. In het verleden is door het RIKILT een assay ontwikkeld om de activiteit van groepen van antibiotica in vlees te meten. Deze multibacterietest is recent door het RIVM, Waterdienst en Grontmij|AquaSense verder ontwikkelt voor toepassing in (afval)water. De test bestaat uit vijf testplaten elk specifiek voor één stofgroep (tetracyclines, macroliden/penicillines, quinolonen, aminoglycosiden en sulfonamiden). Op de platen is een bacterie aangebracht die gevoelig is voor de betreffende antibioticagroep. De mate waarin de groei van deze bacteriën worden geremd door een extract van het monster is een indicatieve maat voor de totale hoeveelheid antibiotica uit de betreffende groep.

6.3.7 CONCLUSIES LABORATORIA

Routinematige analyses kunnen worden uitgevoerd naar een brede groep van stoffen. Brede screening is een optie als specifiek naar niet-standaard stoffen wordt gezocht. Bioassays vormen een goede aanvulling op de bestaande chemische analyses en zijn kostenefficiënt te noemen. Zo worden de onzekerheden verminderd over het optreden van milieueffecten en het voorkomen van middelen die anders niet gemeten kunnen worden en het voorkomen van metabolieten.

6.4 KEUZE STOFFEN VOOR ANALYSE

In de figuren in paragraaf 6.2 is met een kruisje aangegeven welke geneesmiddelen in het standaardpakket van TZW of Omegam is opgenomen. Uit de resultaten van paragraaf 6.2 blijkt dat het merendeel van de verwachte stoffen in het effluent van de verschillende zorginstellingen *niet* opgenomen is in de standaard analysepakketten van TZW en OMEGAM. Voor de stoffen die wel gemeten kunnen worden in het laboratorium blijkt dat er geen groot verschil is tussen bovengenoemde laboratoria in het aantal stoffen dat meetbaar is.

Een aantal stoffen komt uit paragraaf 6.2.1 duidelijk naar voren als relevant bij de meeste zorginstellingen. Deze zijn in tabel 6-2 opgesomd met bijbehorende laboratoria waar de stoffen gemeten kunnen worden. Uit deze tabel blijkt dat de meeste geneesmiddelen vooralsnog nog niet door de commerciële laboratoria gemeten kunnen worden.

TABEL 6-2 RELEVANTE GENEESMIDDELEN VOOR DE MEESTE TYPEN ZORGINSTELLINGEN MET BIJBEHORENDE LABORATORIA WAAR DE BETREFFENDE STOFFEN GEMETEN KUNNEN WORDEN (OMG = OMEGAM; TZW = TECHNOLOGIEZENTRUM WASSER)

Code	Werkzame stof	Type geneesmiddel	Laboratorium
A10BA02	Metformine	Bloedglucoseverlagend voor diabetici	geen
B01AC07	dipyridamol	Trombocytenaggregatieremmer	geen
C03CA01	furosemide	Diureticum (plasmiddel)	geen
G02CC01	ibuprofen	Pijnstiller, ontstekingsremmer	OMG + TZW
J01CF05	flucloxacilline	Antibioticum tegen staphylococcon	geen
H03AA01	levothyroxine	schildklierhormoon	geen
N02AG01	valproïnezuur	Anti epilepticum	geen
N03AX14	levetiracetam	Anti epilepticum	geen
N03AG04	vigabatrine	Anti epilepticum	geen
N03AX12	gabapentine	Anti epilepticum	geen
N05AD05	pipamperon	Antipsychoticum	geen
N03AF01	carbamazepine	Anti epilepticum	OMG + TZW
N05AN01	lithium	Antidepressivum, antipsychoticum	OMG + TZW
P01AB01	metronidazol	Tegen infecties met parasieten	geen
S01XA08	acetylcysteïne	Slijmverducer bij hoest COPD etc	geen

7

GENEESMIDDELEN EN MILIEURISICO

7.1 ALGEMEEN

In de vorige twee hoofdstukken is naar voren gekomen welke (sub)groepen van geneesmiddelen het meest verstrekt/ingenomen of uitgescheiden worden per type zorginstelling. In dit hoofdstuk zal worden ingegaan op het potentiële milieurisico en de mogelijke (typen) effecten op organismen in het aquatisch milieu na blootstelling aan verschillende stoffen en stofgroepen (paragraaf 7.2). In paragraaf 7.4 worden de resultaten van geneesmiddelenverstrekkingen met een zo hoog mogelijk niveau van (milieu)relevantie gepresenteerd: met toepassing van excretiefactoren en een milieurisicoparameter die de werkzaamheid van verschillende stoffen en stofgroepen beschrijft.

7.2 MILIEUEFFECTEN VAN GENEESMIDDELEN

Een antwoord op de vraag hoe erg aangetroffen concentraties geneesmiddelen in afvalwater en oppervlaktewater zijn en welke (groepen van) geneesmiddelen de meeste zorgen baren is niet eenvoudig te geven.

TYPE EFFECTEN

De kans op acute effecten zijn onwaarschijnlijk. Voor de meeste middelen geldt dat ook voor chronische effecten. Toch zijn alle wetenschappers het erover eens dat we de mogelijke effecten op vissen, kreeftachtigen, insecten en ander waterleven niet bij voorbaat als onbetekend kunnen afdoen. Dieren worden gedurende lange tijd, vaak hun hele leven, niet aan één stof, maar aan een cocktail van stoffen blootgesteld. Het gaat om stoffen die soms speciaal bedoeld zijn effecten bij mens of dier te veroorzaken. Vaak zijn ze al in lage concentraties werkzaam. De stoffen zijn apart nauwelijks aantoonbaar, maar werken allemaal op dezelfde manier. Gezamenlijk kunnen ze wel degelijk (schadelijke) effecten veroorzaken. Voor een deel zijn het stoffen die het liefst in vet zitten en zich daar ophopen. Dit vergroot de kans op lange termijn effecten. Sommige hormoonverstoorders hebben subtiele effecten, zoals gedragsveranderingen; dieren vinden minder makkelijk een partner of lopen meer kans opgegeten te worden. Ook worden effecten soms pas zichtbaar bij volgende generaties: ouderdieren hebben geen last, hun nakomelingen wel.

Meer recent onderzoek heeft zich gericht om de chronische en specifieke effecten van geneesmiddelen in kaart te brengen. Specifieke effecten betreffen bijvoorbeeld effecten op de voedselopnamesnelheid, hartslag, tijd tot reproductie, hormoonbalans, effecten op celniveau (verandering celstructuur, celschade), zwemgedrag, paargedrag, nestverdediging of activiteit. Een quick scan van de literatuur over specifieke effecten leert dat al vanaf ongeveer een $\mu\text{g/l}$ specifieke effecten verwacht kunnen worden voor individuele middelen. Opvallend hierbij is dat dit voor bijna alle onderzochte middelen geldt, onder andere carbamazepine (een anti-epilepticum), diverse pijnstillers, antibiotica maar ook antidepressiva. Op basis hiervan is dus geen stofgroep aan te wijzen die meer aandacht vraagt dan andere stofgroepen. Ook opval-

lend is dat de specifieke effecten al plaatsvinden bij concentraties die tot wel 1000 keer lager zijn dan die waarbij chronische effecten in traditionele testen worden gemeten en 10000 keer lager dan concentraties waarbij acute effecten plaatsvinden.

METEN VAN EFFECTEN

De te verwachten langetermijneffecten, combinatie-effecten en subtiele effecten vragen een andere aanpak voor het beoordelen van de effecten en risico's dan de methoden die we nu gebruiken. Ook is er behoefte aan methoden die een totaaleffect meten. De effecten van stoffen met hetzelfde werkingsmechanisme worden dan bij elkaar opgeteld. De veroorzakende stoffen zelf zijn van ondergeschikt belang.

STANDAARD RISICOBEOORDELING BIEDT GEEN BESCHERMING TEGEN SPECIFIEKE EFFECTEN

De gebruikelijke manier om normen (en daarmee veilige concentraties van stoffen) af te leiden is door gebruik te maken van acute en chronische toxiciteitsdata en daarbij veiligheidsfactoren toe te passen. Afhankelijk van de kwaliteit van de toxiciteitsdata variëren deze veiligheidsfactoren tussen de 10 en 1000. Uit bovenstaande kan worden afgeleid dat deze veiligheidsfactoren geen bescherming bieden voor specifieke effecten van geneesmiddelen en dat de gebruikelijke manier om veilige concentraties af te leiden voor geneesmiddelen vermoedelijk niet voldoet.

COMBINATIE-EFFECTEN

Combinatie-effecten zijn nog nauwelijks onderzocht. Uit een eerste quick scan van de literatuur lijkt het dat in de meeste gevallen de effecten van geneesmiddelen opgeteld kunnen worden, niet alleen voor geneesmiddelen met hetzelfde werkingsmechanisme, maar ook van verschillende typen geneesmiddelen. Dit aspect verdient echter verdere bestudering.

STOFGROEPEN DIE OP THEORETISCHE GROND AANDACHT VRAGEN

Er zijn een aantal stofgroepen dat op theoretische grond aandacht vragen, te weten:

1. middelen die op het zenuwstelsel werken:
Stoffen die op het zenuwstelsel werken grijpen in op universele biologische systemen. Deze systemen sturen een groot aantal processen en zijn in een groot aantal organismen aanwezig. Deze groep van middelen is vaak al bij zeer lage concentratie werkzaam (mg per pil) en er worden meerdere middelen gebruikt die hetzelfde werken. Hierdoor kunnen, ook als de middelen individueel onder de rapportagegrens zitten, combinatie-effecten niet uitgesloten worden. Binnen de middelen die op het zenuwstelsel werken kan nog een verdere onderverdeling gemaakt worden in een aantal groepen. Allereerst vallen de anti-epileptica op omdat de vracht relatief hoog is. Dit komt door zowel een hoge dosis per pil als een frequent gebruik. Daarnaast worden antidepressiva en benzodiazepinen zeer frequent gebruikt. Omdat de hoeveelheden per pil (zeer) laag zijn, zijn de vrachten relatief laag. Dit wil echter niet zeggen dat er geen effecten verwacht mogen worden, de stoffen zijn bij lage concentraties al werkzaam. Antidepressiva bijvoorbeeld grijpen in op de balans van de neurotransmitter serotonine. Dit is een biologisch systeem dat bij vele waterorganismen wordt teruggevonden;
2. hart- en vaatmiddelen;
Hart- en vaatmiddelen worden zeer veelvuldig gebruikt in zorginstellingen, met name in verpleeg- en verzorgingstehuizen. In het project 'Verghulde pillen' (STOWA, 2009) zijn de geneesmiddelen die aangetroffen zijn in het effluent van de rwzi theoretisch in volgorde van milieurisico gezet door gebruik te maken van de sterkte van het geneesmiddel (de Defined Daily Dosis ofwel de standaard dagdosering). Hart en vaatmiddelen, en dan met name de bètablokkers, scoren hoog in de volgorde, doordat ze enerzijds in relatief hoge concentratie

worden aangetroffen en anderzijds een lage DDD hebben (in lage concentratie al effect hebben). Zeker wanneer gerealiseerd wordt dat er in afvalwater vrijwel altijd meerdere bètablokkers worden aangetroffen die een vergelijkbaar werkingsmechanisme hebben verdient deze groep aandacht;

3. hormonaal werkende middelen;

Stoffen die ingrijpen op hormonale systemen werken zeer specifiek. Voorbeelden zijn stoffen uit 'de pil' (met een vervrouwelijkende werking), glycocorticosteroiden (ontstekingsremmers, worden normaal door de bijnierschors geproduceerd) of stoffen die op de schildklierhormonen inwerken. Van de bestanddelen uit de pil is aangetoond dat ze al bij extreem lage concentraties (ng/l) verstoringen kunnen veroorzaken bij vissen. Glycocorticosteroiden zijn essentieel in de regulatie van belangrijke functies in alle gewervelde dieren, waaronder de functies 'afbraak van suikers' en het 'reguleren van de immuunrespons'. Ze worden onder ander gebruik bij geneesmiddelen voor de behandeling van astma, reuma, eczeem, allergiereacties, huidafwijkingen, voorkomen van afstoting van organen enzovoorts. Langdurige blootstelling kan tot resistentie leiden. Daarom is het voorkomen van deze hormonale activiteit reden tot (voor)zorg. Voor de overige hormonaal werkende middelen is dit nog onduidelijk;

Daarnaast zijn er nog twee stofgroepen die meer in algemene zin aandacht vragen, maar die niet, of relatief gezien niet in belangrijke mate gebruikt worden zorginstellingen. Deze zijn:

4. Antibiotica,

Naast bacteriën blijken ook algen en blauwalgen gevoelig te reageren op antibiotica. Antibiotica vragen daarnaast ook aandacht vanwege het risico op resistentieontwikkeling;

5. Cytostatica,

Van cytostatica valt op basis van hun werkingsmechanisme te verwachten dat ze de ontwikkeling en groei van organismen negatief beïnvloeden. Recent is een studie verschenen van het IRAS (van Heijnsbergen, 2008). Tot nu toe zijn nog geen cytostatica aangetoond in het oppervlaktewater, maar dit komt deels door de hoge detectiegrens. Van enkele cytostatica is bekend dat ze chronische toxiciteit vertonen bij lage concentraties. Ook is genotoxiciteit aangetoond.

GENOTOXICITEIT

Uit diverse onderzoeken bij ziekenhuizen is bekend dat ziekenhuisafvalwater een hoge genotoxiciteit heeft. Dit betekent dat ziekenhuisafvalwater negatief effect heeft op genetisch materiaal van levende organismen. Wat de oorzaak van deze genotoxiciteit is, is onduidelijk. Mogelijk spelen cytostatica, bepaalde antibiotica en/of desinfectantia een rol. Of dergelijke genotoxiciteit ook verwacht mag worden in het afvalwater van overige zorginstellingen blijft daarmee onduidelijk.

7.3 TOEPASSING PARAMETER VOOR MILIEURISICO: DDD

7.3.1 INLEIDING

In deze paragraaf wordt toegelicht op welke wijze de milieurisico's van het effluent van de verschillende zorginstellingen met elkaar vergeleken worden. Hiertoe wordt eerst ingegaan op enkele relevante begrippen en daarna op de methodiek.

7.3.2 ACHTERGROND EN DDD

Één van de onderzoeksvragen in dit hoofdstuk is om de milieurelevantie van geneesmiddelen weer te geven. Om een beter gevoel te krijgen in potentiële milieueffecten van stoffen, is in het kader van dit huidige onderzoek een alternatieve aanpak toegepast die eerder is beschreven

in het project Verg(h)ulde Pillen (STOWA, 2009), waarbij gebruik wordt gemaakt van de DDD. De aanpak is gebaseerd op het werkingsmechanisme en de sterkte van geneesmiddelen om een therapeutisch effect te krijgen. Hieronder is deze aanpak kort beschreven.

De Defined Daily Dosis (DDD) is de theoretische hoeveelheid van een geneesmiddel, vastgesteld door de WHO, die door volwassenen per dag voor de hoofdindicatie wordt gebruikt (zie www.whocc.no). Deze DDD zegt in feite iets over de activiteit van de stof in het menselijke lichaam: hoe hoger de DDD, hoe lager de activiteit in het menselijke lichaam. Voor meer details over de DDD, zie bijlage 3.

De DDD is geen directe waarde die aangeeft bij welke concentratie effecten worden verwacht op organismen zoals bijvoorbeeld bij drempelwaarden die uit ecotoxicologisch onderzoek voortvloeien, maar is in dit onderzoek een indirecte waarde. De aanname hierbij is dat wanneer meer geneesmiddel nodig is voor het genezen van een ziekte (een hogere DDD dus) deze minder sterk is en dus ook minder giftig is (d.w.z. een lagere toxiciteit heeft). Een basis voor deze gedachte is dat bij veel organismen de stoffen kunnen werken zoals ze dat bij mensen doen.

Zo zijn vissen gevoelig voor bèta-blokkers, omdat deze ook bèta-receptoren bezitten (Hugget et al., 2003; Kostisch en Lazorchak, 2007). De validiteit van deze aanname is nog onderwerp van discussie, maar de aanname lijkt voornamelijk gerechtvaardigd om op deze wijze een eerste indicatie te krijgen.

Mocht er sprake zijn van een potentieel milieurisico, dan is het aannemelijk dat stoffen met een hoge emissie en een lage DDD-waarde ook een hoog milieurisico hebben. Bij de keuze van stoffen die geanalyseerd zouden kunnen worden zouden deze stoffen prioriteit kunnen krijgen.

Met klem wordt wel opgemerkt dat de berekening met DDD-waarden niets zegt over de daadwerkelijke milieurisico's. Deze worden namelijk mede bepaald door andere factoren zoals biobeschikbaarheid, mengseltoxiciteit, indirecte effecten op organismen etc. Daarnaast zijn de berekeningen met DDD-waarden gebaseerd op schattingen van hoeveelheden geneesmiddelen in het effluent van zorginstellingen. De invloed van rioolzuiveringsinstallaties (rwzi's) op de verwijdering van geneesmiddelen is niet meegenomen en bepaalt uiteindelijk de totale blootstelling aan organismen in het oppervlaktewater. Daarnaast moet niet worden vergeten dat, wel afhankelijk van de lokale situatie, ca 10% van het rioolwater via overstorten het oppervlaktewater bereikt.

7.3.3 METHODE

Om de verschillende stoffen in deze specifieke situatie op volgorde van mogelijk milieurisico te kunnen zetten is eerst van de individuele actieve stoffen die in de zorginstellingen worden ingenomen bepaald hoeveel er wordt uitgescheiden, dus hoeveel er in het effluent van de zorginstelling terecht komt. Hiertoe zijn de ingenomen hoeveelheden vermenigvuldigd met de bijbehorende excretiefactoren (bijlage 7). Daarna zijn deze waarden gedeeld zijn door de bijbehorende DDD-waarden (bijlage 7). De DDD-waarden van specifieke actieve stoffen kunnen verkregen worden uit verschillende informatiebronnen en tonen vaak een grote variatie. In het huidige onderzoek is de Martindale Drug Reference gebruikt als bron waarna de gemiddelde DDD waarden bepaald zijn volgens het protocol zoals beschreven in bijlage 7.

$$\text{Milieurisico – index (persoon)} = \frac{\text{Uitgescheidenhoeveelheid (g / jaar)}}{\text{DDD (g / persoon / dag)}}$$

Daarmee geeft deze methode een indicatie over het potentieel milieurisico van verschillende middelen ten opzichte van elkaar. Het is dus een relatieve maat. De uitkomst geeft aan welke stoffen die daadwerkelijk de zorginstelling verlaten meer aandacht behoeven dan andere. De milieurisico-index wordt in feite uitgedrukt in de eenheid 'personen'. Dit rolt vanzelf uit de gebruikte formule, maar is ook vanzelfsprekend. Immers de stof waarvan in het effluent voor de meeste aantal personen dagdoseringen beschikbaar zijn verdient de meeste aandacht. Vanwege de doelstelling, het opstellen van een relatieve maat, wordt deze eenheid hier verder weggelaten en wordt de uitkomst beschouwd als een index.

7.4 MILIEURISICO-INDEX PER INSTELLING

Allereerst is de milieurisico-index berekend per instelling. Voor iedere zorginstelling zijn de milieurisico-indices van alle afzonderlijke uitgescheiden geneesmiddelen bepaald en vervolgens gesommeerd per ATC hoofdgroep. Dit resulteert in een milieurisico-index voor het totale effluent voor iedere zorginstelling (zie figuur 7-1 en figuur 7-2). De milieurisico-index moet beschouwd worden als een relatieve risico-index en niet als een absolute waarde waaraan consequenties verbonden kunnen worden.

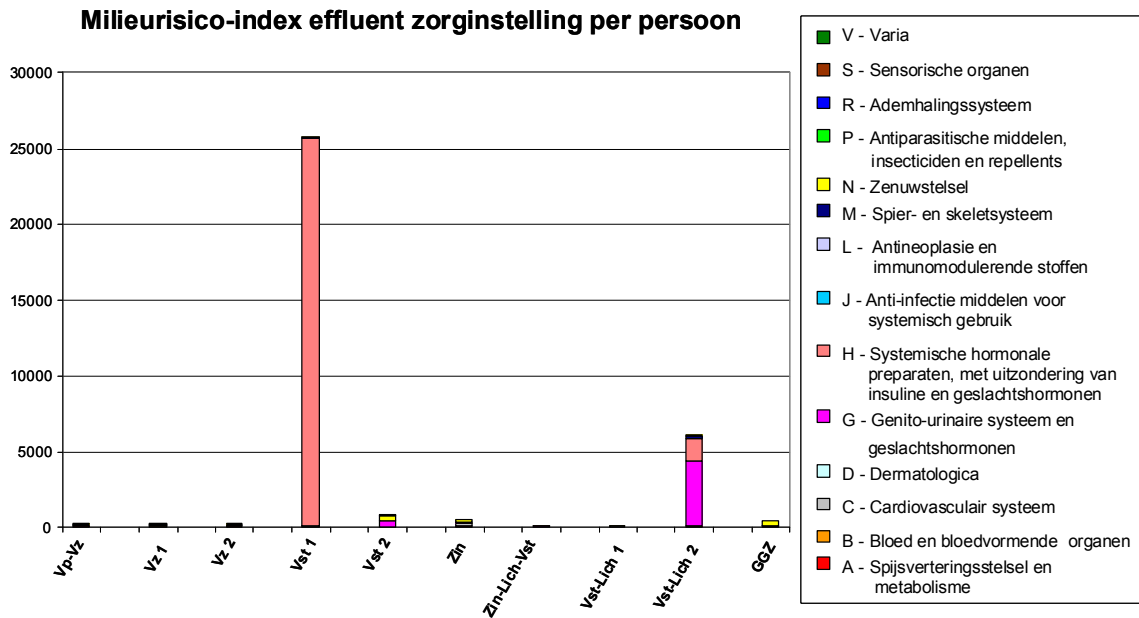
Figuur 7-1 en figuur 7-2 laten zien dat de vracht geneesmiddelen in het effluent vanuit de zorginstelling voor verstandelijk-lichamelijk 2 gehandicapten (Vst-Lich 2) verreweg het grootste potentiële milieurisico met zich meebrengt t.o.v. de andere geïnventariseerde instellingen, hetgeen deels samenhangt met de grootte van de instelling (675 bedden). Meer in detail bekeken (figuur 7-2) blijken de verstandelijk gehandicapten Vst 1 en de GGZ instelling wat betreft milieurisico-index van hoeveelheden geneesmiddelen in het effluent boven de resterende instellingen uit te steken. De hoogte van de milieurisico-index voor de instellingen met verstandelijk gehandicapten worden bij bovengenoemde Vst-Lich 2 en Vst 1 voornamelijk bepaald door de inname van hormonale preparaten. Deze hebben een hoge excretiefactor (zie ook de figuren 6.4 en 6.8) en een lage DDD. Er is dus maar weinig inname nodig om een effect te bereiken. Opvallend is vooral de hoge score van Vst 1 omdat deze maar weinig bewoners heeft (5).

De relatief hoge milieurisico-index van het effluent uit de GGZ instelling wordt voornamelijk bepaald door de psychopharmaca (zie ook figuur 6-10), maar ook de grootte van de instelling (524 bedden) speelt mee.

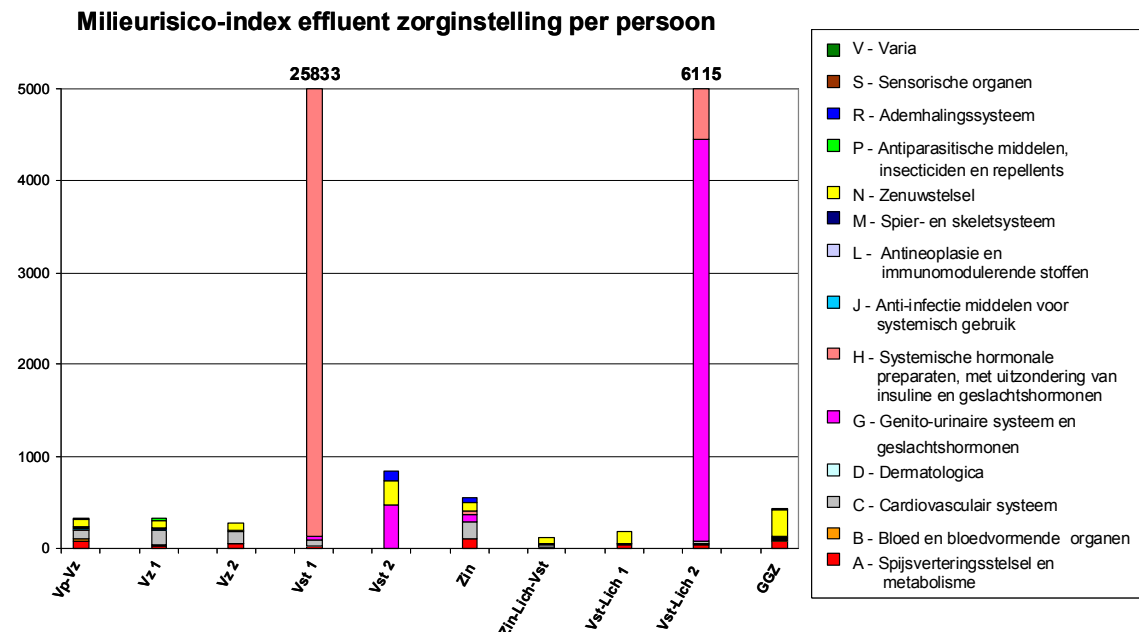
7.5 MILIEURISICO-INDEX PER PERSOON PER INSTELLING

7.5.1 MILIEURISICO-INDEX TOTALE HOEVEELHEID UITGESCHIEDEN GENEESMIDDELEN PER PERSOON

FIGUUR 7-3 OVERZICHT VAN DE MILIEURISICO-INDEX (TOEPASSING VAN EXCRETIEFACTOREN EN DE DEFINED DAILY DOSIS (DDD)) VAN DE TOTALE HOEVEELHEDEN GENEESMIDDELEN IN HET EFFLUENT VAN EEN INSTELLING PER PERSOON PER ZORGINSTELLING. DE TOTALE HOEVEELHEDEN GENEESMIDDELEN ZIJN WEER ONDERVERDEELD IN DE ATC-HOOFDGROEPEN



FIGUUR 7-4 IDEM ALS FIGUUR 7-3 MAAR ANDERE SCHAAL



Figuur 7-3 en figuur 7-4 laten de milieurisico-index van de hoeveelheden geneesmiddelen in het effluent van de zorginstelling per persoon zien.

De milieurisico-index per persoon in de instelling voor verstandelijk gehandicapten 1 (Vst 1) blijkt veruit het grootst te zijn. De milieurisico-index van de geneesmiddelen in het effluent van de instelling voor verstandelijk-lichamelijk gehandicapten 2 (Vst-Lich 2) is ook per persoon relatief hoog. Wat betreft de typen geneesmiddelen geldt voor de bijdragen per persoon hetzelfde als voor de bijdragen per instelling.

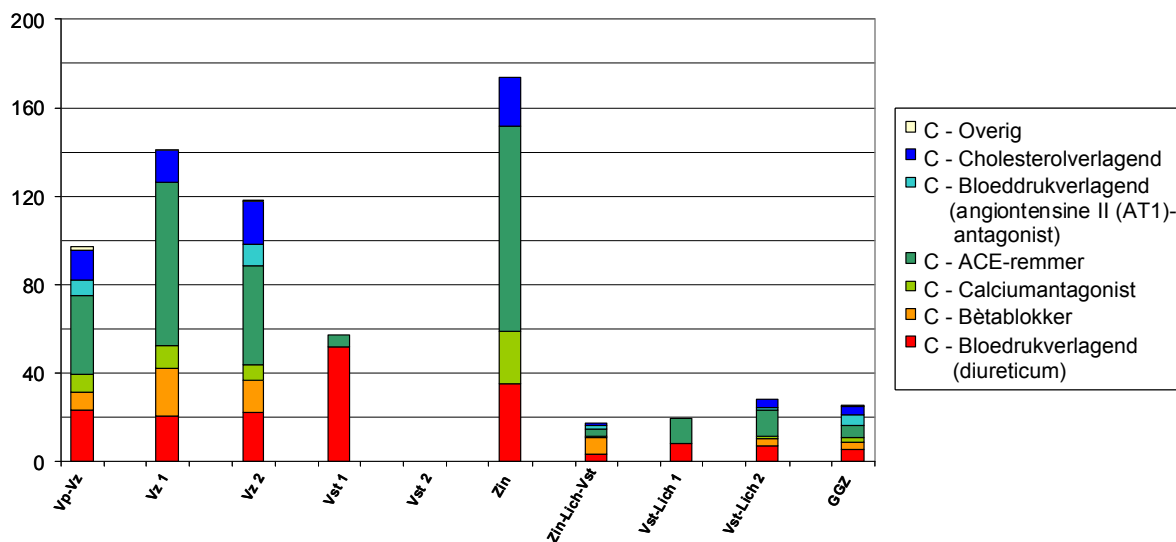
7.5.2 MILIEURISICO-INDEX HOEEVEELHEID UITGESCHIEDEN GENEESMIDDELEN HOOFDGROEP C PER PERSOON

Figuur 7-5 toont aan dat binnen de hoofdgroep C (hart- en vaatmiddelen) de milieurisico-index per persoon in het effluent ten gevolge van hart- en vaatmiddelen het grootst is juist in de instellingen zonder psychische aandoeningen, n.l. in de verpleeg- en verzorghuizen (Vp-Vz, Vz 1 en Vz 2) en vooral in de instelling voor zintuiglijk gehandicapten (Zin).

Binnen de hart- en vaatmiddelen zijn het vooral de bloeddrukverlagende middelen (diuretica (plaspillen) en ACE-remmers) die theoretisch het grootste risico veroorzaken in het effluent. Bij de verstandelijk gehandicapten (Vst 1) dragen vooral diuretica bij aan milieurisico-index, terwijl de verstandelijk gehandicapten in Vst 2 in het geheel geen geneesmiddelen innemen die behoren tot de hoofdgroep C. Opmerkelijk is het verhoogde milieurisico ten gevolge van bètablokkers in de verpleeg- en verzorghuizen in vergelijking met de overige instellingen.

FIGUUR 7-5 OVERZICHT VAN DE MILIEURISICO-INDEX (TOEPASSING VAN EXCRETIEFACTOREN EN DE DEFINED DAILY DOSIS (DDD)) VAN DE TOTALE HOEEVEELHEDEN GENEESMIDDELEN VAN DE ATC-HOOFDGROEP C (HART- EN VAATMIDDELEN) IN HET EFFLUENT VAN EEN INSTELLING PER PERSOON PER ZORGINSTELLING. DE TOTALE HOEEVEELHEDEN GENEESMIDDELEN VAN C ZIJN WEER ONDERVERDEELD IN DE ATC-SUBGROEPEN

Milieurisico-index effluent zorginstelling per persoon hoofdgroep C



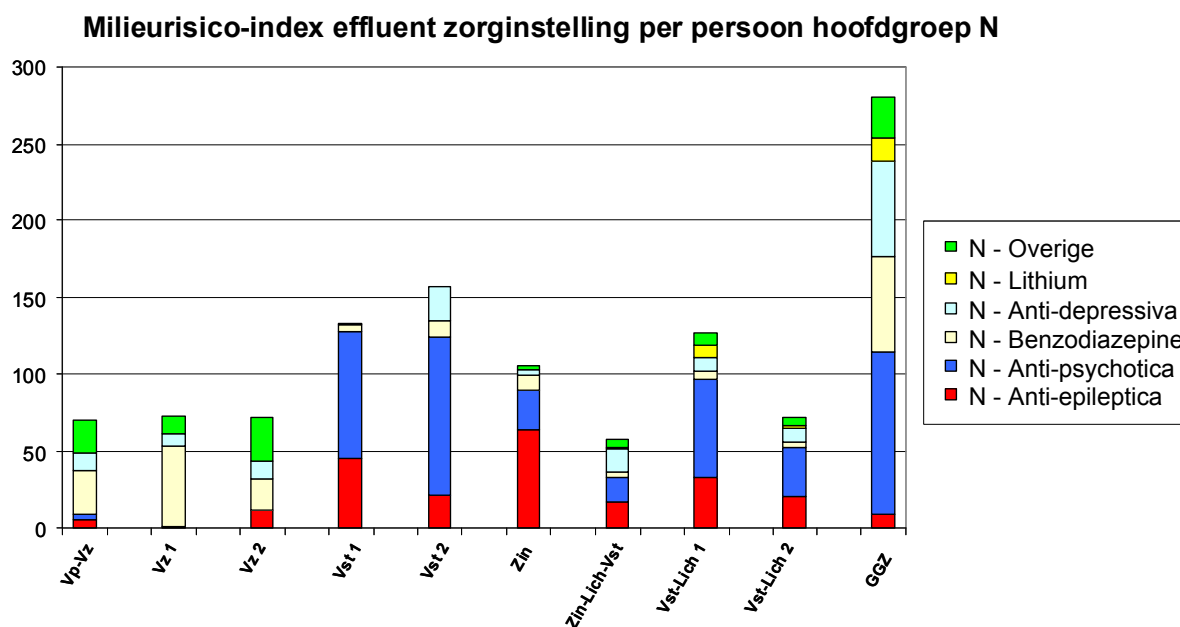
7.5.3 MILIEURISICO-INDEX UITGESCHIEDEN GENEESMIDDELEN HOOFDGROUP N PER PERSOON PER INSTELLING

Figuur 7-6 laat binnen de hoofdgroep N (zenuwstelsel) zien dat de milieurisico-index per persoon van de GGZ instelling veruit het hoogst is. Op gepaste afstand volgen daarna de overige instellingen met bewoners met een psychische aandoening.

Het milieurisico in het effluent van de zorginstellingen door de inname van geneesmiddelen uit de N-groep wordt bij de instellingen met bewoners met een psychische aandoening of verstandelijke handicap voornamelijk veroorzaakt door de inname van anti-psychotica, anti-epileptica en in mindere mate ook anti-depressiva.

Bij de verpleeg- en verzorgingstehuizen wordt het milieurisico binnen deze groep voornamelijk veroorzaakt door de inname van benzodiazepinen (slaapmiddelen) en overige psychopharmaca.

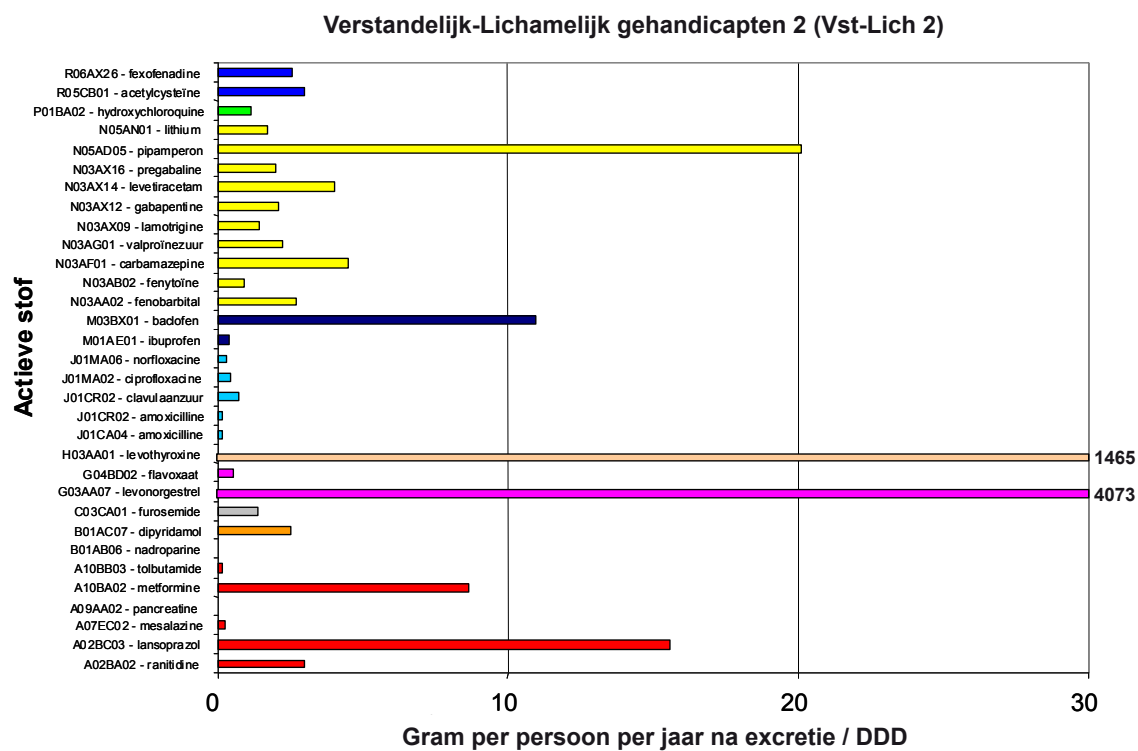
FIGUUR 7-6 OVERZICHT VAN DE MILIEURISICO-INDEX (TOEPASSING VAN EXCRETIEFACTOREN EN DE DEFINED DAILY DOSIS (DDD)) VAN DE TOTALE HOEVEELHEDEN GENEESMIDDELEN VAN DE ATC-HOOFDGROUP N (MIDDELEN VOOR HET ZENUWSTELSEL) IN HET EFFLUENT VAN EEN INSTELLING PER PERSOON PER ZORGINSTELLING. DE TOTALE HOEVEELHEDEN GENEESMIDDELEN VAN N ZIJN WEER ONDERVERDEELD IN DE ATC-SUBGROUPEN



7.5.4 MILIEURISICO-INDEX PER GENEESMIDDEL PER PERSOON VOOR ÉÉN INSTELLING

Het meewegen van het milieurisico leidt tot een andere selectie van aandachtsstoffen dan op basis van de emissie alleen. Om dit te demonstreren is dat verder uitgewerkt voor één instelling. In figuur 7-7 is voor één instelling, de instelling voor verstandelijk lichamenlijk gehandicapten 2 (Vst-Lich 2) de milieurisico-index uitgesplitst per geneesmiddel voor de 90% grootste hoeveelheid ingenomen geneesmiddelen. Uit een vergelijking van figuur 7-7 met figuur 6-9 (hoeveelheid ingenomen geneesmiddelen en hoeveelheid uitgescheiden geneesmiddelen van Vst-Lich 2) kan worden afgeleid dat metformine en levetiracetam weliswaar het meest worden uitgescheiden maar dat zij beslist niet het grootste milieurisico veroorzaken. Wat betreft milieurelevantie komen voor Vst-Lich 2 naar voren: pipamperon (N), baclofen (M), levothyroxine (H), levonorgestrel (G) en lansoprazol (A).

FIGUUR 7-7 OVERZICHT VAN DE MILIEURISICO-INDEX (TOEPASSING VAN EXCRETIEFACTOREN EN DE DEFINED DAILY DOSIS (DDD)) VAN 90% VAN DE TOTALE HOEVEELHEID GENEESMIDDELEN DAT PER PERSOON PER JAAR WORDT VERSTREKT



8

ERVARINGEN IN NEDERLAND EN BUITENLAND

8.1 ALGEMEEN

In dit hoofdstuk worden ervaringen in Nederland van onderzoeken die gaan over geneesmiddelenemissies vanuit zorginstellingen (inclusief ziekenhuizen) op een rijtje gezet. Tevens wordt een overzicht gegeven van onderzoeken in het buitenland. Deze zijn wel gespecificeerd naar onderzoeken in zorginstellingen, niet zijnde ziekenhuizen.

8.2 ERVARINGEN IN NEDERLAND

Er zijn verschillende onderzoeken uitgevoerd over geneesmiddelen in het milieu in Nederland, zowel onderzoeken naar emissies van geneesmiddelen als ook onderzoeken naar de verwijdering van geneesmiddelen uit urine en uit effluent van zuiveringen.

De meeste onderzoeken zijn uitgevoerd op initiatief STOWA en met een bijdrage van STOWA en verschillende waterschappen. In deze paragraaf worden de ervaringen binnen Nederland besproken.

VERG(H)ULDE PILLEN

In het onderzoek 'Verg(h)ulde pillen' (Stowa, 2007 en 2009) is de emissie van geneesmiddelen vanuit ziekenhuizen onderzocht. Eerst is in een literatuurstudie de potentiële emissie vanuit ziekenhuizen berekend. Vervolgens is bij drie ziekenhuizen (een klein regionaal ziekenhuis, een groot ziekenhuis en een academisch ziekenhuis) daadwerkelijk gemeten wat de emissie is van geneesmiddelen is. Tevens is gemeten wat de geneesmiddelenconcentraties bij het influent en effluent van de zuiveringen zijn waarop de ziekenhuizen lozen. Vanuit het verschil tussen emissie uit de ziekenhuizen en immissie in de zuivering is de bijdrage vanuit de woonwijken berekend. Vanwege de kortdurende verblijftijd van patiënten in ziekenhuizen komt het vaak voor dat in het ziekenhuis ingenomen geneesmiddelen thuis uitgescheiden worden. Afhankelijk van de lokale situatie blijkt 20% tot 50% van de totale hoeveelheid geneesmiddelen in het influent van de zuiveringen afkomstig te zijn van de ziekenhuizen. Röntgencontrastmiddelen en antibiotica zijn met name in belangrijke mate afkomstig vanuit de ziekenhuizen (meer dan 20%). Röntgencontrastmiddelen worden voor meer dan 75% verwijderd op de rwzi; hart- en vaatmiddelen worden nauwelijks verwijderd en antibiotica voor slechts 10-50%. Hoewel de emissie van vrachten hart- en vaatmiddelen uit de ziekenhuizen beperkt is, vormen deze middelen (bètablokkers) vanwege de geringe verwijdering bij de rwzi en de toxicologische effecten bij lage concentraties het belangrijkste milieurisico.

SOURCE

Het nieuwe Maasziekenhuis in Boxmeer, dat in 2010 gereed moet zijn, zal deels worden voorzien van urinescheidingsstoiletten als stimulerend voorbeeld om te laten zien dat bronaanpak van stikstof-, fosfaat- en geneesmiddelenemissies mogelijk is. Daarnaast heeft de veehouderij

in het beheersgebied van Waterschap Aa en Maas heeft een groot mestprobleem. In dit gebied wordt veel meer stikstof en fosfaat geproduceerd dan op de landbouwgronden kan worden aangewend. Het project SOURCE (Simultaneous remOval of hUman and veteRinary pharmaceuticals and nutrients) (Grontmij, 2008) omvat een gecombineerde behandeling van urine uit het Maasziekenhuis Boxmeer samen met de natte fractie die verkregen wordt door scheiding van varkensmest. Het doel van deze gecombineerde verwerking is de terugwinning van nutriënten en de verwijdering van (dier)geneesmiddelen.

In 2009 en 2010 wordt een pilot uitgevoerd in het kader van het Innovatieprogramma Kaderrichtlijn water voor deze gecombineerde verwerking.

SLIK (SANITAIRE LOZING ISALA KLINIEKEN)

Het doel van het project SLIK is: het realiseren van de eerste Nederlandse installatie op praktijkschaal voor de verwijdering van geneesmiddelen en medische hulpstoffen uit het ziekenhuisafvalwater van de Isala klinieken te Zwolle, om meer inzicht te verkrijgen in de werking, kosten, bedrijfsvoering en overige operationele aspecten van de toegepaste technieken en een verbetering van de waterkwaliteit te bewerkstelligen in Zwolle en omgeving.

Het Waterschap Groot Salland heeft het initiatief genomen om te bekijken of er een installatie gerealiseerd kan worden voor de verwijdering van probleemstoffen uit het ziekenhuisafvalwater van de Isala klinieken. In de oude situatie werd het afvalwater direct geloosd op het riool en dit bracht een grote vracht aan geneesmiddelen richting de rwzi met zich mee. Door het ziekenhuis afvalwater specifiek te behandelen wordt het ziekenhuisafvalwater buiten de afvalwaterketen gehouden door het aan te pakken bij de bron. Voor deze installatie zal gebruik gemaakt worden van technieken die reeds eerder op pilotschaal zijn toegepast voor de verwijdering van (resten van) geneesmiddelen en medische hulpstoffen uit afvalwater in Nederland.

De demonstratie installatie op praktijkschaal van het project SLIK zal bestaan uit een full-scale MBR met nageschakelde technieken. De demonstratie installatie van het project SLIK zal daarom een belangrijke voorbeeldfunctie hebben, waarmee vergelijkbare initiatieven in Nederland en Europa gestimuleerd kunnen worden. In het project SLIK nemen de volgende organisaties deel: Waterschap Groot Salland, Isalaklinieken, Gemeente Zwolle, Provincie Overijssel, VROM, DG Water/Waterdienst, VWS, STOWA, Vitens en RIVM. Waterschap Groot Salland is de initiatiefnemer en trekker van het project SLIK. Het project wordt in het kader van het Innovatieprogramma Kaderrichtlijn Water uitgevoerd worden in 2009 en 2010.

Samen met een aantal Europese partners is het project SLIK eveneens ingediend voor ondersteuning in het Europese INTERREG project PILLS.

GENEESMIDDELEN IN BRONNEN VOOR DRINKWATER

RIVM heeft in het onderzoek 'Geneesmiddelen in bronnen voor drinkwater' de stand van zaken met betrekking tot monitoring van geneesmiddelen door de drinkwatersector geïnventariseerd en geprobeerd een doorkijk te bieden naar de toekomst (van der Aa et al, 2008). Bij de meeste winningen waar drinkwater uit oppervlaktewater wordt geproduceerd zijn geneesmiddelen inmiddels opgenomen in het reguliere monitoringsprogramma ter controle van de drinkwaterkwaliteit, of wordt dit opgestart. Een overzicht is gegeven van de aangetroffen geneesmiddelen bij de verschillende drinkwaterwinningen.

Het geneesmiddelengebruik in Nederland is gebruikt als hulpmiddel bij stofselectie voor monitoring. In de analyse zijn vijftien mogelijke aandachtstoffen voor het watermilieu geïdentificeerd. Tevens is een voorspelling gedaan over de veranderingen in het geneesmiddelengebruik in de toekomst.

Om de relevantie voor het watermilieu nader te bepalen wordt aanbevolen aanvullende informatie over (eco)toxicologie, metabolieten en milieugedrag te verkrijgen. Ook de mate waarin de middelen verwijderd kunnen worden tijdens het zuiveringsproces, alsmede de ontwikkeling van analysemethoden zijn thema's voor vervolgonderzoek.

DE SCHOEL IN SLEEN

De Schoel is een zorg- en dienstencentrum in Sleen. Er zijn enkele aanleunwoningen aanwezig die deel uitmaken van dit zorgcomplex. In de aanleunwoningen wonen 27 senioren. In de aanleunwoningen zijn scheidingstoiletten geplaatst en deze urine wordt verzameld in een voorraadvat. Met een pilot opstelling worden de geneesmiddelen uit de urine verwijderd. De verwijdering is gebaseerd op een voorverwijdering van de meeste componenten met actief kool, vervolgens vindt een oxidatiestap plaats met behulp van ozon en tenslotte vindt nog een nazuivering plaats wederom met actief kool. Er vindt door deze geschakelde opstelling vrijwel volledige verwijdering plaats van geneesmiddelen, geneesmiddelenresten en hormonen. Het onderzoek heeft plaatsgevonden in opdracht van STOWA en waterschap Velt en Vecht (Grontmij, 2009).

HAALBAARHEIDSTUDIE ADSORPTIE VAN GENEESMIDDELEN UIT URINE AAN ACTIEF KOOL, NANOKLEI EN ZEOLIETEN

In het Maasziekenhuis te Boxmeer worden in een vleugel urinescheidingstoiletten geplaatst. Het ziekenhuis is in 2010 gereed. Van geneesmiddelen is bekend dat ze adsorberen aan adsorbentia zoals actief kool, zeolieten en ook nanoklei. Om de meest optimale methode te achterhalen om de geneesmiddelen en andere hormoonverstorende stoffen uit deze urine te verwijderen is een onderzoek uitgevoerd met deze drie typen adsorbentia. Zeolieten vertonen geen effect om de hormoonverstorende activiteit te reduceren. Het effect van actief kool en nanoklei varieert tussen 60% en 95%. Geneesmiddelen worden vrijwel allen verwijderd door actief kool, afhankelijk van het type geneesmiddel en het type actief kool tussen 85% en 99% (Grontmij, 2009).

PHARMAFILTER

De firma Pharmafilter heeft een concept ontwikkeld om de afvalstromen binnen een ziekenhuis logistiek te vereenvoudigen. Het concept bestaat uit het gebruik van zoveel mogelijk materiaal van bioafbreekbaar plastic zoals bedpannen, borden bestek etc. Dit materiaal wordt met samen met etensresten vergruisd. De vergruisde resten worden samen met de overig afvalwaterstromen verwerkt. De dikke fractie van de gezamenlijke afvalstroom wordt vergist en de dunne fractie van de gezamenlijke afvalstroom wordt gezuiverd via een membraanbio-reactor, een ozonbehandeling en een actief koolpassage. Er ontstaat een reststroom waar de geneesmiddelen uit verwijderd zijn. De pilot is uitgevoerd door Pharmafilter en Grontmij in opdracht van STOWA, waterschap Delfland en het Reinier de Graaf Gasthuis in Delft. In 2009 en 2010 wordt een demonstratieproject uitgevoerd in het kader van het Innovatieprogramma Kaderrichtlijn Water.

8.3 BUITENLAND ERVARINGEN MET EMISSIEBEPALINGEN

Er is de laatste jaren veel onderzoek gedaan naar de emissie van geneesmiddelen uit zorginstellingen. In de bureaustudie van het Verg(h)ulde Pillen project (STOWA, 2007) is een uitgebreid overzicht gegeven van buitenlandse initiatieven op het gebied van geneesmiddelen-emissies uit zorginstellingen.

In november 2008 werd in Chambéry, Frankrijk een symposium gehouden over effluenten van zorginstellingen. Daarnaast is in maart 2009 op Cyprus het Xenowac symposium gehouden over 'Xenobiotics in the Urban Water Cycle'. Uit deze overzichten en symposia wordt duidelijk dat Europese initiatieven zich met name richten op de emissie uit ziekenhuizen. Overige zorginstellingen worden voor zover bekend in het buitenland (nog) niet onderzocht.

Nieuwe studies naar ziekenhuisafvalwater zijn onder andere:

- een studie naar de emissie van joodhoudende röntgencontrastmiddelen en cytostatica in het Hôpital Cantonal de Winterthur (Zwitserland);
- het modeleren van de vrachten van diverse groepen van geneesmiddelen uit ziekenhuizen (inclusief analyses);
- een onderzoek naar de concentraties antibiotica in ziekenhuis effluent bij zes verschillende ziekenhuizen in Europa.

De resultaten bevestigen in grote lijnen de bevindingen uit het Verg(h)ulde Pillen onderzoek, namelijk dat met name de vrachten joodhoudende röntgencontrastmiddelen en antibiotica uit ziekenhuizen komen. De emissie van cytostatica uit ziekenhuizen blijkt minder groot dan gedacht, voornamelijk door poliklinische toediening (waardoor de cytostatica buiten het ziekenhuis worden uitgescheiden). Het aandeel emissie vanuit ziekenhuizen is in de buitenlandse studies wat lager dan in Verg(h)ulde pillen gevonden is. Dit hangt mogelijk samen met de lokale afvalwatersituatie.

Daarnaast is de toxiciteit van ziekenhuisafvalwater een aantal maal getest. De acute toxiciteit van ziekenhuiseffluent is laag. Effecten op de langere termijn zijn niet onderzocht. Daarnaast is ziekenhuisafvalwater in de meeste gevallen genotoxisch. In hoeverre deze bevindingen ook gelden voor effluent van zorginstellingen is niet bekend.

9

CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN

9.1 INLEIDING

In dit hoofdstuk worden de antwoorden gegeven op de onderzoeksvragen, die in paragraaf 1.5 zijn geformuleerd. Deze vragen zijn:

1. welke typen zorginstellingen zijn er en waarin onderscheiden zij zich?
2. hoeveel van ieder type zorginstellingen zijn er in Nederland, waar zijn ze gelegen en hoeveel bedden (aantallen cliënten) zijn er per type zorginstelling?
3. welke geneesmiddelen worden overwegend gebruikt per type zorginstelling, in welke hoeveelheden en wat zijn de actieve stoffen van deze geneesmiddelen?
4. welke geneesmiddelen zijn per type zorginstelling relevant om te meten, rekening houdend met de hoeveelheid uitgescheiden actieve stof in het afvalwater, de mogelijke concentraties in het afvalwater en de mogelijkheid om deze actieve stoffen in het afvalwater te analyseren?
5. wat zijn de ontwikkelingen in de zorg in Nederland, wat heeft dit voor implicaties voor de uitbreiding/inkrimping van het aantal zorginstellingen en voor het aantal cliënten per zorginstelling en wat zijn de implicaties voor het geneesmiddelengebruik in de zorginstellingen?
6. in hoeverre onderscheiden zorginstellingen zich wat betreft de aard en omvang van de emissie van geneesmiddelen van ziekenhuizen (vergelijking met Verg(h)ulde Pillen)?
7. welk laboratorium is op dit moment het meest geschikt om de relevante analysepakketten te analyseren?
8. wat is het milieurisico van de geneesmiddelen die vanuit zorginstellingen in het milieu terecht komen?
9. wat zijn de buitenlandse ervaringen met emissiebepalingen vanuit zorginstellingen?
10. welke leemten in kennis zijn er om de emissie vanuit zorginstellingen vast te kunnen stellen?
11. welke aanbevelingen worden gedaan per type zorginstellingen voor de meetcampagnes? (bijvoorbeeld selectie medicijnen en actieve stoffen per type zorginstelling).

Daarnaast worden overige conclusies die uit het onderzoek naar voren zijn gekomen gepresenteerd en worden aanbevelingen gedaan voor het vervolg.

9.2 ANTWOORDEN OP ONDERZOEKSVRAGEN

1. *Welke typen zorginstellingen zijn er en waarin onderscheiden zij zich?*
2. *Hoeveel van ieder type zorginstellingen zijn er in Nederland, waar zijn ze gelegen en hoeveel bedden (aantallen cliënten) zijn er per type zorginstelling?*

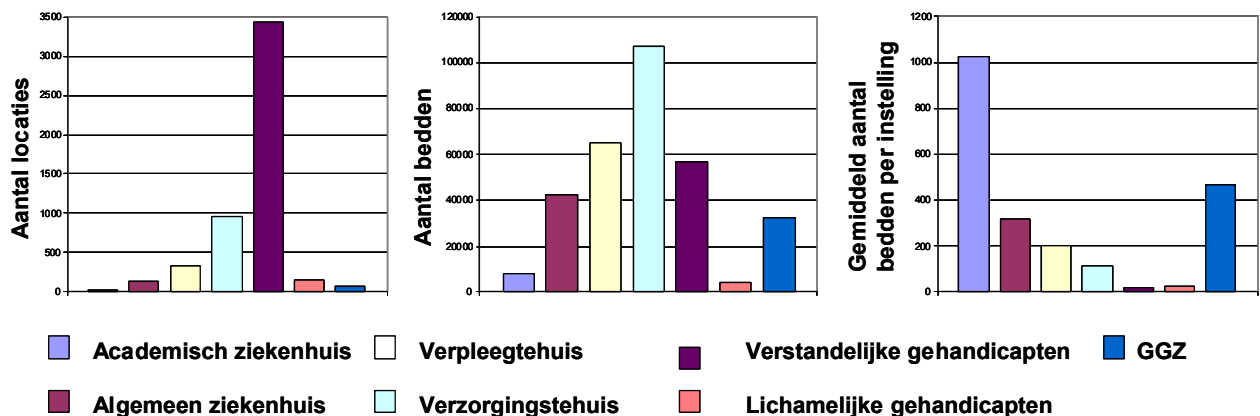
De typen en aantallen zijn samengevat in tabel 9-1 en in figuur 9-1.

TABEL 9-1 KENMERKEN ZORGINSTELLINGEN

	Aantal locaties	Aantal bedden	Gemiddeld aantal bedden per instelling
Ziekenhuizen totaal	142	50.518	356
Academisch	8	8.202	1.025
Algemeen	134	42.316	316
Buitenpolikliniek	52	0	0
Verpleeg- en verzorging totaal	1.494	172.049	115
Verpleeghuizen	324	65.000	201
Verzorgingshuizen	960	107.049	112
Gecombineerd	210	0 ¹⁾	-
Hospices	89	-	-
Gehandicaptenzorg totaal	3.611	61.510	17
Verstandelijk	3.435	56.309	16
Lichamelijk	154	3.715	24
Zintuiglijk	21	1.486	71
Geestelijke gezondheidszorg totaal	69	32.100	465
Geïntegreerde GGZ (incl. beschermd wonen)	41	27.947	635
Algemeen psychiatrisch ziekenhuis (APZ)	3	(GGZ en APZ samen)	
Instelling voor kinder- en jeugd psychiatrie	10	1.565	156
Intramurale voorziening voor verslavingszorg	9	1.891	210
TBS-kliniek (forensische psychiatrie)	6	697	116

1) de bedden in de gecombineerde instellingen zijn al opgenomen bij de verpleegtehuizen en verzorgingstehuizen afzonderlijk.

FIGUUR 9-1 AANTAL LOCATIES, AANTAL BEDDEN EN GEMIDDELD AANTAL BEDDEN PER TYPE INSTELLING



De emissie van geneesmiddelen vanuit een individuele zorginstelling is onder meer afhankelijk van het aantal bedden van die instelling. Vanuit dat oogpunt zijn (afgaande op het gemiddelde) voor het emissieonderzoek van belang:

- GGZ instellingen. Weinig instellingen, maar de instellingen zelf zijn groot;
- verpleeg- en verzorgingshuizen. Er zijn meer dan 500 huizen met meer dan 100 bedden en circa 100 huizen met meer dan 200 bedden.

Van ondergeschikt belang voor het emissieonderzoek zijn:

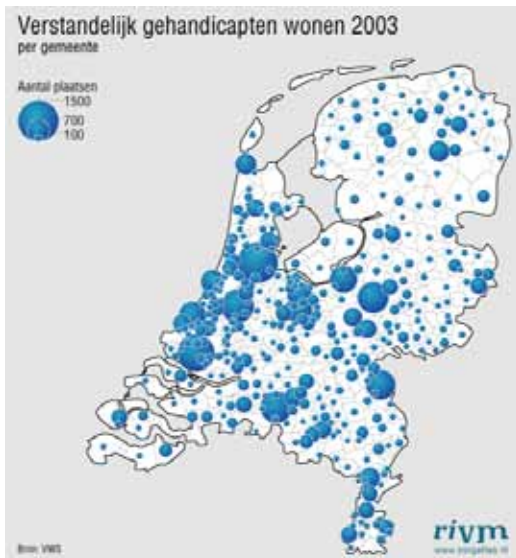
- huizen voor verstandelijk gehandicapten. Er zijn weliswaar veel verstandelijk gehandicapten, maar deze wonen in een groot aantal locaties. Per locatie wonen er weinig mensen (gemiddeld 16) zodat de emissie per locatie gering is;
- huizen voor lichamelijk gehandicapten. Ook bij deze instellingen is gemiddeld sprake van weinig bedden per locatie, al zijn er in totaal minder lichamelijk gehandicapten en minder locaties dan het geval is bij verstandelijk gehandicapten.

Wel zijn er enkele grote locaties voor gehandicapten die relevant zijn. De locatiespecifieke situatie moet dus altijd meegenomen worden.

Van alle 65-plussers woont ongeveer 7% in een verpleeg- of verzorgingshuis, van alle 80-plussers is dit ongeveer 15% en van alle 90-plussers is dit ongeveer de helft. Meer dan de helft van de tehuisbewoners is 85% of ouder, de gemiddelde leeftijd is 84 en driekwart is vrouw.

De ligging van de verschillende typen zorginstellingen is weergegeven in figuur 9-2.

FIGUUR 9-2 LIGGING VERSCHILLENDE TYPEN ZORGINSTELLINGEN



3. Welke geneesmiddelen worden overwegend gebruikt per type zorginstelling, in welke hoeveelheden en wat zijn de actieve stoffen van deze geneesmiddelen?
4. Welke geneesmiddelen zijn per type zorginstelling relevant om te meten, rekening houdend met de hoeveelheid uitgescheiden actieve stof in het afvalwater, de mogelijke concentraties in het afvalwater en de mogelijkheid om deze actieve stoffen in het afvalwater te analyseren?

ALGEMEEN GEBRUIK

Het gebruik van de zes meest gebruikte geneesmiddelen wat betreft aantallen voorschriften in de periode tussen 2000 en 2007 is met 35% is gestegen (SFK). Deze zes middelen zijn (totale gebruik in aantal voorschriften is aangegeven voor 2007):

• Metoprolol	Bij cardiovasculaire aandoeningen	3.672.000
• Omeprazol	Remt de maagzuurproductie	2.988.000
• Oxazepam	Kalmeringsmiddel	2.972.000
• Acetylsalicylzuur	Bloedplaatjesaggregatieremmer	2.729.000
• Temazepam	Slaapmiddel	2.579.000
• Simvastatine	Cholesterolverlagend	2.578.000

De toename van metoprolol (het meest verstrekte middel) is het sterkst wat betreft aantal verstrekkingen. Wat betreft hoeveelheden (dit is dus iets anders dan het aantal verstrekkingen) is metformine (een antidiabeticum) het geneesmiddel met verreweg het hoogste gebruik (207.190 kg in 2007) gevolgd door paracetamol (104.714 kg) en ibuprofen (28.884 kg).

De landelijke top zes gebruikte geneesmiddelen zijn ook voor ouderen de meest gebruikte geneesmiddelen, aangevuld met furosemide, een plaspil, een typisch ouderengeneesmiddel.

LEEFTIJD EN GESLACHT

78% van de geneesmiddelen (uitgedrukt in het aantal voorschriften) worden gebruikt door 65-plussers. 65-jarigen gebruiken twee maal zoveel medicijnen als de gemiddelde Nederlander en 75-jarigen en ouder gebruiken vier maal zoveel medicijnen als de gemiddelde Nederlander.

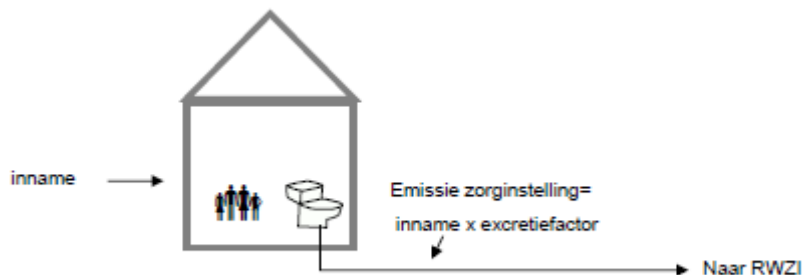
Het totale geneesmiddelengebruik bij vrouwen is 1,5 maal zo hoog als bij mannen. De oorzaak hiervan is voor 40% het gevolg van het feit dat vrouwen ouder worden dan mannen en voor 60% van het feit dat vrouwen meer geneesmiddelen (voornamelijk meer antidepressiva, slaap- en kalmeringsmiddelen) nemen dan mannen (meer antitrombotica en cholesterolverlagers).

GEBRUIK BIJ ZORGINSTELLINGEN

Bij tien zorginstellingen is geïnventariseerd wat de inname van geneesmiddelen gedurende een bepaalde tijdsperiode is geweest. Geneesmiddelen zijn gecodeerd volgens de zogenaamde ATC code naar hun werkzame stof.

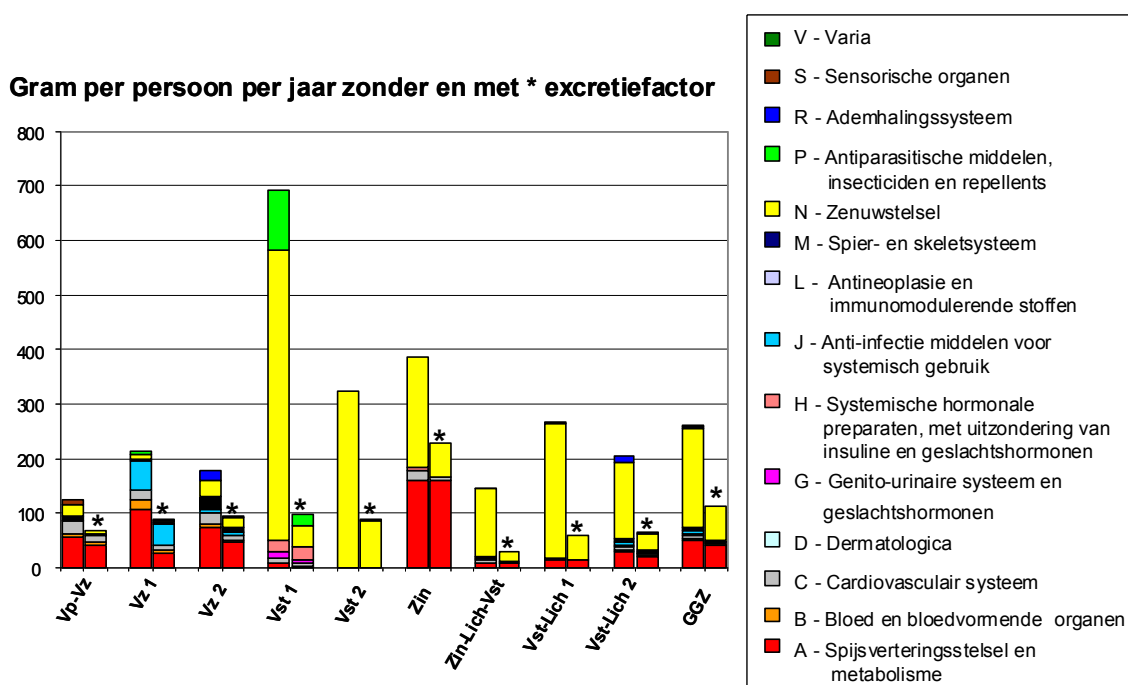
Per instelling en per persoon per instelling zijn de hoeveelheden ingenomen geneesmiddel per werkzame stof per tijdseenheid bepaald en gegroepeerd naar ATC code. De hoeveelheid uitgescheiden stof is berekend met behulp van uitscheidingspercentages (of excretiefactoren) uit de literatuur.

In schema:



In figuur 9-3 zijn de ingenomen en uitgescheiden hoeveelheden van de verschillende zorginstellingen in grammen per persoon per jaar weergegeven.

FIGUUR 9-3 OVERZICHT VAN DE TOTALE HOEVEELHEDEN GENEESMIDDELEN PER ZORGINSTELLING IN GRAMMEN PER PERSOON PER JAAR MET EN ZONDER TOEPASSING VAN EXCRETIE FACTOREN. DE TOTALE HOEVEELHEDEN GENEESMIDDELEN ZIJN WEER ONDERVERDEELD IN DE ATC-HOOFDGROUPEN. VOOR EEN TOELICHTING OP DE CODES LANGS DE HORIZONTALE AS: ZIE ONDERSTAANDE TABEL

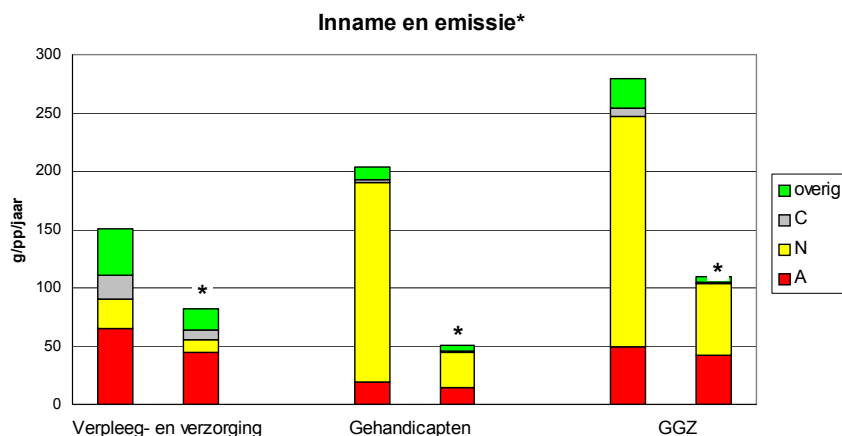


De inventarisatie is uitgevoerd bij de volgende instellingen:

Type instelling	Code	Aantal bewoners
Verpleeg- en verzorgingshuis	Vp-Vz	155
Verzorgingshuis 1	Vz 1	27
Verzorgingshuis 2	Vz 2	62
Verstandelijk gehandicapten 1	Vst 1	5
Verstandelijk gehandicapten 2	Vst 2	10
Zintuiglijk gehandicapten	Zin	7
Zintuiglijk / lichamelijk/ verstandelijk gehandicapten	Zin-Lich-Vst	338
Verstandelijk / lichamelijk gehandicapten 1	Vst-Lich 1	360
Verstandelijk / lichamelijk gehandicapten 2	Vst-Lich 2	675
Geestelijk gezondheidszorg (GGZ)	GGZ	524

Op basis van deze gegevens zijn de volgende kentallen voor de verschillende typen zorginstellingen in gram per persoon per jaar afgeleid (zie figuur 9-4 en tabel 9-2):

FIGUUR 9-4 AFGELEIDE KENTALLEN VOOR GENEESMIDDELEN INNAME (LINKERKOLOMMEN) EN GENEESMIDDELEN UITSCHEIDING (EMISSIE) (RECHTERKOLOMMEN) PER PERSOON PER JAAR VOOR DRIE HOOFDTYPEN INSTELLINGEN. A (SPIJSVERTERINGSSTELSEL EN METABOLISME), C (HART- EN VAATMIDDELEN) EN N (PSYCHOPHARMACA)



TABEL 9-2 KENTALLEN IN GRAM PER PERSOON PER TYPE ZORGINSTELLING VOOR DE TOTALE INNAME (AFGELEID UIT INVENTARISATIE INSTELLINGEN) EN VOOR DE BEREKENDE EMISSIE. TEvens ONDERVERDELING NAAR DE HOOFDGROEPEN A, N EN C. VAN DE EMISSIE ZIJN DE BELANGRIJKSTE WERKZAME STOFFEN WEERGEGEVEN

	Verpleeg- en verzorging	Hoofdgenees- Middelen	Gehandicapten	Hoofdgenees middelen	GGZ	Hoofdgenees middelen
Gemiddelde inname g/pp/j	151		204		260	
A	65		19		50	
N	25		171		197	
C	21		3		7	
Overig	40		11		25	
Gemiddelde emissie g/pp/j	82		51		113	
A	44	Metformine Tolbutamide Glicazide Domperidon	14	Metformine Mebeverine Esomeprazol Pancreatine	42	Metformine Pantoprazol
N	12	Pantozol Levetiracetam Pregabalin Temazepam Betahistine Carbamazepine	31	Lanzoprazol Levetiracetam Valproïnezuur Carbamazepine Pipamperon Lithium Gabapentine	62	Lithium Acamprozaat Clozapine Levetiracetam Valproïnezuur Carbamazepine Pipamperon
C	8	Furosemide Captopril Atorvastatine Metropolol	1	Furosemide Atanalol Sotalol	2	
overig	18	Valsartan Dipyridamol Hydrokinine Ibuprofen Acetylcysteine Amoxilline Flucoxacilline Allopurinol	5	Acetazolamide acetylcysteine Baclofen Ibuprofen dipyridamol Amoxilline Clavulaanzuur levothyroxine	7	amoxilline

A (spijsverteringsstelsel en metabolisme), N (middelen voor zenuwstelsel) en C (hart- en vaatmiddelen).

- bij de verpleeg- en verzorgingshuizen zijn de middelen voor het spijsverteringsstelsel (A) het belangrijkste bestanddeel van de emissie en van deze groep de middelen voor diabetici;
- bij de instellingen voor gehandicapten en de GGZ instellingen zijn de middelen uit de groep van psychopharmaca (N) het belangrijkste bestanddeel van de emissie en hiervan de anti-epileptica voor de gehandicapten en de anti-depressiva en kalmeringsmiddelen voor de GGZ instelling.

De geschatte emissie van geneesmiddelen uit de verpleeg- en verzorghuizen is, ondanks de toepassing van excretiefactoren, hoogstwaarschijnlijk overschat. Dit komt omdat grote aantallen patiënten in bovengenoemde instellingen gebruik maken van incontinentiemateriaal (luiers e.d.) dat voorkomt dat geneesmiddelen in de afvalwaterketen terecht komen.

5. *Wat zijn de ontwikkelingen in de zorg in Nederland, wat heeft dit voor implicaties voor de uitbreiding/inkrimping van het aantal zorginstellingen en voor het aantal cliënten per zorginstelling en wat zijn de implicaties voor het geneesmiddelengebruik in de zorginstellingen?*

ONTWIKKELINGEN ZORG

Het aantal mensen in verpleeg- en verzorgingshuizen neemt af en deze trend zal in de komende jaren doorzetten vanwege het beleid van de overheid dat is gericht op zo veel mogelijk zelfredzaamheid.

ONTWIKKELINGEN GENEESMIDDELENGEBRUIK

De bevolking groeit tot het jaar 2038 jaarlijks met gemiddeld 2% en in absolute zin van 16,5 tot 17,5 miljoen inwoners. Het aantal 65-plussers loopt op van 15% in 2008 (circa 2,4 miljoen) tot 26% in 2040 (circa 4,3 miljoen). Het aantal mannen stijgt sneller in de hoge leeftijdscategorie, maar blijft in absolute zin lager.

Het geneesmiddelengebruik voor chronische ziekten neemt sterk toe omdat mensen steeds ouder worden en mensen op steeds jongere leeftijd chronische ziekten krijgen. Tot 2025 zullen met name het aantal mensen met diabetes (toename ca 300.000-400.000, relatief 60 à 70 %), osteoporose (botontkalking, toename circa 350.000, relatief 41%) en hart en vaatziekten (toename circa 400.000 gevallen, relatief circa 40%) toenemen.

Op basis van de demografische ontwikkelingen is van de belangrijkste geneesmiddelen de volgende gemiddelde jaarlijkse groei afgeleid tot 2027:

• diuretica (hart- en vaatmiddelen)	1,8 %
• jichtmiddel (allopurinol)	1,7 %
• bèta-blokkers (hart- en vaatmiddelen)	1,7 %
• antidiabeticum (metformine)	1,6 %
• analgetica (pijnstillers)	1,3 %
• maagzuurremmers	1,3 %
• antiëpileptica	0,8 %
• oestrogenen	-0,2 %

CONCLUSIE

Vanwege bovengenoemde trends (bevolking stijgt, aantal 65-plussers stijgt, geneesmiddelengebruik stijgt, aantal mensen in verpleeg- en verzorgingshuizen neemt af) zal de bijdrage van de emissie vanuit verpleeg- en verzorgingshuizen relatief afnemen t.o.v. de bijdrage vanuit de

woonwijken. De bijdrage aan de emissie van geneesmiddelen vanuit de overige zorginstellingen zal relatief gelijk blijven.

6. *In hoeverre onderscheiden zorginstellingen zich wat betreft de aard en omvang van de emissie van geneesmiddelen van ziekenhuizen (vergelijking met Verg(h)ulde Pillen)?*

- uit het 'Verg(h)ulde Pillen' onderzoek kwam naar voren dat met name vrachten antibiotica en röntgencontrastmiddelen specifiek vanuit ziekenhuizen komen. De emissie van cytostatica bleek minder dan verwacht, voornamelijk door poliklinische toediening waardoor de cytostatica buiten het ziekenhuis worden uitgescheiden;
- uit onderhavige inventarisatie komt naar voren dat verpleeg- en verzorgingshuizen een relatief grote bijdrage leveren aan de vrachten uit de hoofdgroep A (maag-darmmiddelen), met name metformine (een antidiabeticum) en in mindere mate ook bloeddrukverlagende middelen zoals het plasmiddel furosemide en het anti-epilepticum levetiracetam;
- zorginstellingen met verstandelijk gehandicapten leveren een relatief grote bijdrage aan de vrachten uit hoofdgroep N (psychopharmaca), waaronder de anti-epileptica, de anti-psychotica en lithium.

7. *Welk laboratorium is op dit moment het meest geschikt om de relevante analysepakketten te analyseren?*

Op dit moment zijn er twee commerciële laboratoria die een groot aantal geneesmiddelen kunnen analyseren, n.l.:

1. DGVV-TZW (Technologiezentrum Wasser) in Karlsruhe, Duitsland;
2. OMEGAM in Amsterdam, Nederland.

De te verwachten stoffen in het effluent komen bij beide laboratoria voor het merendeel niet in de standaardpakketten voor. Van de te verwachten stoffen in het effluent die wel meetbaar zijn is er geen onderscheid tussen beide laboratoria.

8. *Wat is het milieurisico van de geneesmiddelen die vanuit zorginstellingen in het milieu terecht komen?*

ALGEMENE CONCLUSIES MILIEURISICO

- acute effecten zijn onwaarschijnlijk;
- specifieke effecten kunnen bij alle stofgroepen al optreden bij zeer lage concentraties;
- combinatieeffecten zijn nauwelijks onderzocht;
- standaard risicobeoordeling (afleiding van normen) biedt geen bescherming tegen specifieke effecten;
- er is behoefte aan metingen die een totaaleffect meten van stoffen met hetzelfde werkingsmechanisme.

MILIEURISICO-INDEX

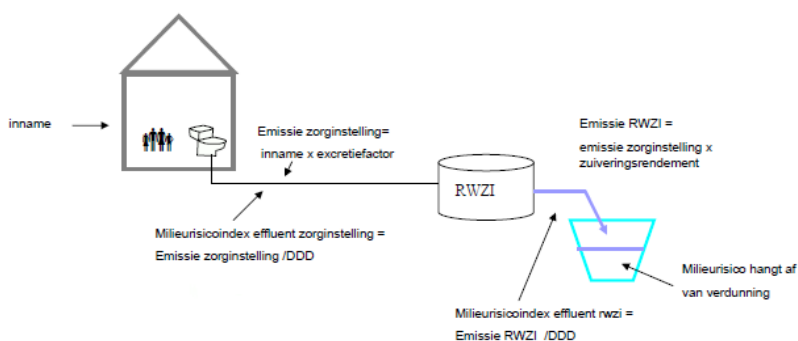
Om een indicatie te geven welke van de gemeten stoffen mogelijk de meest aanleiding zouden kunnen geven voor een milieurisico is een milieurisico index berekend voor de tien geïnventariseerde zorginstellingen, die een onderlinge volgorde aangeeft van de meest milieurelevante stoffen. In deze berekening is de therapeutische sterkte van het middel, uitgedrukt als DDD (Daily Defined Dosis) als een indicatieve maat voor de toxiciteit genomen. Zo kan het milieu-risico van stoffen die in een relatief grote hoeveelheid worden ingenomen en uitgescheiden, toch laag zijn wanneer een grote hoeveelheid nodig is om een therapeutisch effect te bewerkstelligen (hoge DDD).

Uiteindelijk is voor het oppervlaktewatersysteem het milieurisico van het effluent van de RWZI van belang. Omdat alleen op basis van metingen de concentraties in het effluent en dus het verwijderingsrendement van de zuiveringen gemeten kunnen worden is op voorhand de milieurisico index van het effluent uit de zorginstelling bepaald. De stoffen die bij het effluent van de zorginstelling het grootste risico veroorzaken, veroorzaken potentieel ook bij het effluent van de zuivering een groot risico. Bovendien biedt het een extra ondersteuning bij de selectie van de te analyseren stoffen.

In schema de bijdrage van de zorginstelling aan het milieurisico (in werkelijkheid komen in het influent van de rwzi's ook nog de bijdragen vanuit de woonwijken).

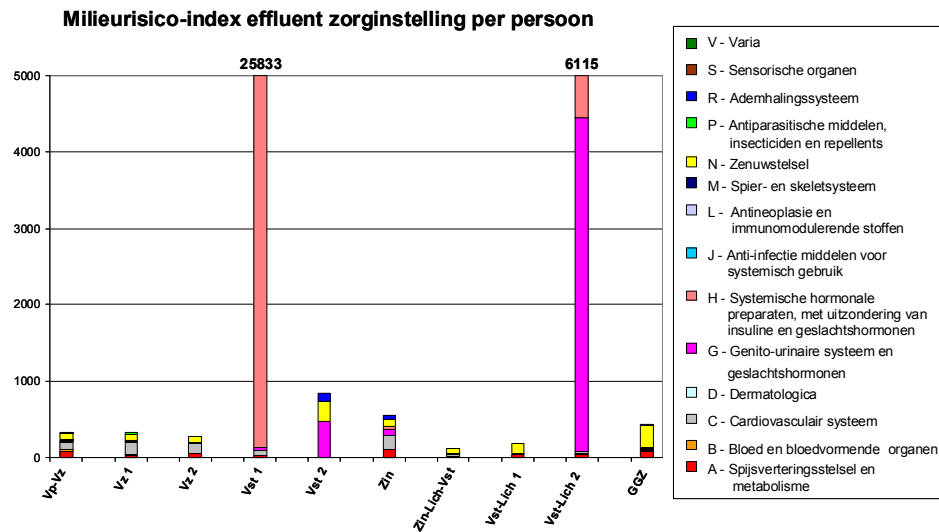
Figuur 9-5 laat de milieurisico index bij het effluent van de zorginstellingen zien voor de geïnventariseerde instellingen. Opvallend is het grote milieurisico ten gevolge van hormonale middelen. Een kleine hoeveelheid van deze middelen heeft al een groot effect. Verwacht wordt dat dit ook het geval is in het ecosysteem. Dit type geneesmiddelen (voornamelijk de pil) wordt voornamelijk ingenomen door bewoners van gehandicapteninstellingen omdat deze ook jongere bewoners bevatten.

Van de overige geneesmiddelen zorgen de psychopharmaca en furosemide (plaspil) voor een relatief hoog milieurisico in het effluent van de zorginstelling.



FIGUUR 9-5

OVERZICHT VAN DE MILIEURISICO-INDEX (TOEPASSING VAN EXCRETIEFACTOREN EN DE DEFINED DAILY DOSIS (DDD)) VAN DE TOTALE HOEVEELHEDEN GENEESMIDDELEN IN HET EFFLUENT VAN EEN INSTELLING PER PERSOON PER ZORGINSTELLING. DE TOTALE HOEVEELHEDEN GENEESMIDDELEN ZIJN WEER ONDERVERDEELD IN DE ATC-HOOFDGROUPEN



Vp-Vz	Verpleeg- en verzorgingshuis	Zin	Zintuiglijk gehandicapten
Vz 1	Verzorgingshuis 1	Zin-Lich-Vst	Zintuiglijk / lichamelijk/ verstandelijk gehandicapten
Vz 2	Verzorgingshuis 2	Vst-Lich 1	Verstandelijk / lichamelijk gehandicapten 1
Vst 1	Verstandelijk gehandicapten 1	Vst-Lich 2	Verstandelijk/ lichamelijk gehandicapten 2
Vst 2	Verstandelijk gehandicapten 2	GGZ	Geestelijk gezondheidszorg (GGZ)

9. Wat zijn de buitenlandse ervaringen met emissiebepalingen vanuit zorginstellingen?

In het buitenland richt de aandacht zich voornamelijk op de bepaling van de emissie van geneesmiddelen vanuit ziekenhuizen. Er zijn geen gegevens bekend van emissiemetingen vanuit zorginstellingen, niet zijnde ziekenhuizen.

10. Welke leemten in kennis zijn er om de emissie vanuit zorginstellingen vast te kunnen stellen?

Het meten van de emissies van geneesmiddelen uit zorginstellingen is beperkt mogelijk. Bij de twee commerciële laboratoria komt slechts een deel van de meest belangrijke verstrekte mid-delen in de zorginstellingen in de analysepakketten voor. In ziekenhuizen en bij onderzoeksinstututen is wel meer ervaring in het meten van een groot scala aan geneesmiddelen, maar hier worden deze geneesmiddelen vooral in urine geanalyseerd en niet in afvalwater. Deze andere matrix brengt weer specifieke problemen met zich mee. Bij de meeste ingenomen geneesmiddelen is het onvoldoende bekend welke metabolieten er naast het onveranderde geneesmiddel worden uitgescheiden. Naast de onvolledige analysemogelijkheden van de onveranderde geneesmiddelen bij de commerciële laboratoria worden bij deze laboratoria ook geen metabolieten geanalyseerd.

11. Welke aanbevelingen worden gedaan per type zorginstellingen voor de meetcampagnes? (bijvoorbeeld selectie medicijnen en actieve stoffen per type zorginstelling).

Op grond van de inventarisatie van ingenomen en uitgescheiden geneesmiddelen bij de verschillende zorginstellingen wordt aanbevolen de commerciële laboratoria te stimuleren de volgende geneesmiddelen aanvullend in hun analysepakketten op te nemen:

- Acetylcysteïne (cas 616-91-1);
- Metformine (cas 1115-70-4);
- Dipyridamol (cas 85-32-2);
- Furosemide (cas 54-31-9);
- Valproïnezuur (cas 1069-66-5);
- Levitiracetam (cas 102767-28-2);
- Flucloaxilline (cas 5250-39-5);
- Metronidazol (cas 443-48-1);
- Levothyroxine (cas 51-48-9);
- Vigabatrine (cas 60643-86-9);
- Gabapentine (cas 60142-96-3);
- Pipamperon (cas 2448-68-2);
- Clozapine (cas 5786-21-0);
- Oxazepam (cas 604-75-1);
- Quetiapine (cas 111974-69-7).

Daarnaast wordt aanbevolen naast analyses van individuele geneesmiddelen ook effectmetingen uit te voeren op de effluenten zoals GR-Calux en ER-Calux .

9.3 AANBEVELINGEN

Bovenstaande antwoorden op de onderzoeksvragen van deel A van het project zijn geformuleerd op basis van inventarisaties en berekeningen. Ook de afgeleide kentallen zijn gebaseerd op inventarisaties en berekeningen. Om deze kentallen te staven, is het van belang metingen uit te voeren naar de daadwerkelijke emissies. Immers alleen metingen geven goede informatie over de daadwerkelijke excretie in een instelling. De metingen bieden samen met de gegevens uit voorliggende studie de mogelijkheid tot het beter onderbouwen van kentallen van emissie van geneesmiddelen uit specifieke instellingen en tot extrapolatie naar andere instellingen van hetzelfde type. In het project is in onderdeel B voorzien in deze metingen. Aanbevolen wordt dan ook onderdeel B uit te voeren. Bij het ter perse gaan van deze rapportage van deel A zijn de metingen in het kader van deel B bij enkele verschillende zorginstellingen al begonnen.

10

REFERENTIES

Banque de Données Automatisée sur les Médicaments; <http://www.biam2.org/accueil.html>

CBS statline:

- <http://statline.cbs.nl/StatWeb/publication/default.aspx?DM=SLNL&PA=71950ned&D1=a&D2=a&D3=0&D4=0&D5=a&HDR=T&STB=G1%2cG2%2cG3%2cG4&VW=D>;
- <http://www.cbs.nl/nl-NL/menu/publicaties/periodieken/bevolkingstrends/archief/2009/2009-k1-b15-pub.htm>.

CBS (2006, 2007 en 2008). Gezondheid en Zorg.

CTG/ZAio. Monitor Ziekenhuiszorg. Analyse van de marktontwikkelingen in het B-segment in 2006

Grontmij (2005). Derksen, J.G.M en Roorda, J.H. Ketenanalyse humane en veterinaire geneesmiddelen in het watermilieu - indicatieve kwantitatieve analyse en mogelijkheden voor reductie van belasting van het watermilieu;

Grontmij (2006). Roorda, J.H. en Derksen, J.G.M. Emissiereductie van humane geneesmiddelen naar watermilieu - advies aan de LBOW-werkgroep '(dier)geneesmiddelen en watermilieu';

Grontmij, 2008. G.J. Notenboom, G.J., Vergouwen, A.A. en Koetse, E. Simultaneous removal of human and veterinary pharmaceuticals and nutrients, samenwerking tussen Waterschappen Aa en Maas en de Dommel, provincie Noord Brabant, ZLTO, STOWA.

Grontmij (2008). Roorda, J.H. en Kools, S. Notitie:Haalbaarheidonderzoek bronaanpak medicijnresten Woerden, Grontmij, zie ook H2O (9), 2009.

Grontmij (2009). Wortel, N.C., Koetse, E. en Kujawa-Roeleveld, K. Zuiveren van brongescheiden urine. Verwijdering van medicatie en hormoonverstorende activiteit. In opdracht van STOWA en Waterschap Velt en Vecht.

Grontmij (2009). Wortel, N.C., Dijk, C van (Olmix) en Kiestra, F (Waterschap Aa en Maas). Verwijdering van geneesmiddelen uit urine door adsorptie. Adsorptie met actieve kool, nanoklei en zeoliet. In opdracht van waterschap Aa en Maas.

GWRC Global Water Research Coalition (2008). Development of a priority list of pharmaceuticals relevant for the watercycle. Prepared by KWR, CIRSEE and TZV

Heijnsbergen, E van (2008). Cytostatica in het aquatische milieu. P-UB-2008-04. IRAS.

IKC (Integraal KankerCentrum) http://www.ikcnet.nl/IKW/index.php?id=2357&nav_id=16

Lienert, J., Güdel, K., Escher, B.I. Supporting Information „Screening Method for Ecotoxicological Hazard Assessment of 42 Pharmaceuticals Considering Human Metabolism and Excretory Routes“; Environmental Science & Technology.

Martindale (2008). The complete Drug Reference. Electronic, international drug reference from the Pharmaceutical Press, London, UK

RIVM (2002). Batenburg-Eddes, T. van, Berg Jeths, A. van den, Veen, A.A. van der, Verheij, R.A. en Neeling, A.J. de. Slikken in Nederland, Regionale variaties in geneesmiddelengebruik, ISBN 90 6960 099 4. RIVM-rapportnummer: 270556005

RIVM (2007). Blokstra, A, Verschuren, WMM. Vergrijzing en toekomstige ziektelast. Prognose chronische ziektenprevalentie 2005-2025. RIVM rapport 260401004

RIVM (2008). Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.zorgatlas.nl>> versie 3.14, juli 2008:

- www.rivm.nl/vtv/object_map/o1857n26907.html;
- www.rivm.nl/vtv/object_document/o1518n20327.html;
- www.rivm.nl/vtv/object_document/o5022n20327.html;
- www.rivm.nl/vtv/object_map/o2174n35830.html;
- www.rivm.nl/vtv/object_map/o2174n35830.html;
- www.rivm.nl/vtv/object_map/o2199n35830.html;
- www.rivm.nl/vtv/object_map/o423n21152.html;
- www.rivm.nl/vtv/object_map/o410n21152.html;
- www.rivm.nl/vtv/object_map/o1081n21152.html;
- www.rivm.nl/vtv/object_document/o2065n17541.html;
- www.rivm.nl/vtv/object_map/o2258n21390.html;
- www.rivm.nl/vtv/object_document/o8583n40934.html;
- www.rivm.nl/vtv/object_map/o2334n21160.html;
- www.rivm.nl/vtv/object_map/o1825n21161.html;
- www.rivm.nl/vtv/object_map/o2173n21158.html;
- www.rivm.nl/vtv/object_map/o1913n21159.html.

RIVM (2008). Aa, van der N.G.F.M., Kommer, G.J., de Groot, G.M. en Versteegh, J.F.M. Geneesmiddelen in bronnen voor drinkwater. Monitoring, toekomstig gebruik en beleidsmaatregelen. RIVM rapport 609715002/2008.

RIWA-Maas, 2009. De kwaliteit van het Maaswater in 2008.

SFK (2007). Data en Feiten 2008. Stichting Farmaceutische Kengetallen, augustus 2008. www.sfk.nl/publicaties/2008denf.pdf.

SCP (2005). De Klerk, M. Sociaal Cultureel Planbureau. Ouderen in instellingen. Landelijk overzicht van de leefsituatie van oudere tehuusbewoners.

Stichting Palliatieve Zorg. http://www.palliatievezorg.nl/?s_page_id=811.

STOWA, 2007-3. Ir. J.G.M. Derksen, dr.ir. J.H. Roorda, ing. D. Swart (Grontmij). Verg(h)ulde Pillen: onderzoek naar de emissie van geneesmiddelen uit ziekenhuizen. Deel A: algemene studie naar de omvang van de emissie en de mogelijkheden tot emissiereductie.

STOWA, 2008-06. Kools, S.A.E., van den Brandhof, E.J., Mons. M., Hogenboom. A., Derksen, J.G.M. (2008) Verkenning geneesmiddelen en toxiciteit effluent RWZI's. Gecombineerd onderzoek, bioassays en chemie.

STOWA , 2009- W-01. Kuiper, M.W., Kools, S.A.E., Roorda, J.H en Derksen, J.G.M. (Grontmij). Verg(h)ulde Pillen, Casestudie Refaja ziekenhuis, Stadskanaal.

STOWA, 2009- W-02. Kools, S.A.E., Kuiper, M.W., Roorda, J.H. en Derksen, J.G.M (Grontmij). Verg(h)ulde Pillen, Casestudie LUMC Leiden.

STOWA, 2009-W-03. Kuiper, M.W., Roorda, J.H., Kools, S.A.E. en Derksen, J.G.M. (Grontmij). Verg(h)ulde Pillen, Casestudie Antonius ziekenhuis, Nieuwegein.

STOWA 2009-06. Roorda, J.H., Derksen, J.G.M., Kuiper, M.W. en Kools, S.A.E. (Grontmij). Verg(h)ulde Pillen. Eindrapport: Deel B - Case studies bij het Refaja Ziekenhuis te Stadskanaal, het St. Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein en het 'Leids Universitair Medisch Centrum'. Hilderink, I, Land, van 't H., GGZ in tabellen 2007. Trimbos Instituut (2008).

TU-Harburg database ; <https://www.tu-harburg.de/aww/pharma/>.

Tweede Kamer (2007). Rapportage VROM aan Tweede Kamer over voortgang en acties werkgroep (dier) geneesmiddelen en watermilieu; vergaderjaar 2006–2007, 28 808, nr. 39.

Tweede Kamer (2009). Brief minster VROM aan Tweede kamer over voortgang acties uit brief uit 2007 (Kamerstuk 28 808) Tweede Kamer, vergaderjaar 2009–2010, 30 535 en 27 625, nr. 19.

VEWIN/RIWA (2009). Voorstel voor lijst met zorgstoffen voor de drinkwatervoorziening uit de Rijn en Maas in Nederland.

Winker, M. (2009). Pharmaceutical residues in urine and potential risks related to usage as fertiliser in agriculture. Proefschrift TU Hamburg-Harburg. Nr. 67.

BIJLAGE 1

DATASETS GENEESMIDDELENVERBRUIK ZORGINSTELLINGEN

TABEL B1.1

INGENOMEN HOEVEELHEDEN PER ZORGINSTELLING, GESOMMEERD NAAR HOOFDGROUPEN EN VOOR DE C EN N HOOFDGROUPEN NAAR SUBGROUPEN.
DE EENHEDEN ZIJN UITGEDRUKT IN GRAM PER JAAR EN GRAM PER PERSOON PER JAAR

ATC-hoofdgroep	ATC-subgroep	Vz-Vp Re		Vz SI		Vz LI		Vst An		Zin Ro		Zin-Lich-Vst Ba		Vst-Lich Es		Vst-Lich Do		GGZ GV			
		pj	ppj	pj	ppj	pj	ppj	pj	ppj	pj	ppj	pj	ppj	pj	ppj	pj	ppj	pj	ppj		
A - Spijverteringsstelsel en metabolisme		8660	56	2908	108	4500	73	51	10	20	2	1136	162	3371	10	5478	15	20872,9	30,9	26186	50
	B - Bloed en bloedvormende organen	926	6,0	423	16	535	8,6							28	0,1	11		1202,1	1,8	1074	2,1
	C - Cardiovasculair systeem	3606	23	521	19	1170	19	40	8,0		120	17	1150	3,4	389	1,1	3818,1	5,7	3654	7,0	
C - Bloeddrukverlagend (diureticum)		793	5,1	68	2,5	382	6,2	38	7,7		78	11	141	0,4	300	0,8	867,8		465	0,9	
	C - Betablokker	1082	7,0	96	3,6	130	2,1						354	1,0	42	0,1	1430,0		1175	2,2	
	C - Calciumantagonist	361	2,3	115	4,2	70	1,1			3,3	0,5	25	0,1	133,7	0,1			111	0,2	111	0,2
	C - ACE-remmer	172	1,1	147	5,4	228	3,7	1,8	0,4	7,3	1,0	54	0,2	47	0,1			412,4		387	0,7
	C - Bloeddrukverlagend (angiotensine II (AT1)-antagonist)	281	1,8			216	3,5					207	0,6					258,5		398	0,8
D - Dermatologica	G - Genito-urinaire systeem en geslachtshormonen	212	1,4	44	1,6	59	1,0			26	3,7	357	1,1					625		853	1,6
	H - Systemische hormonale preparaten, met uitzondering van insuline en	704	4,5	52	1,9	83	1,3			4,6	0,7	12		24				90,8		264	0,5
J - Anti-infectie middelen voor systemisch gebruik	L - Antineoplasie en immunomodulerende stoffen	25	0,2			4,7	0,1	49	9,9	0,4	0	1,8	0,3	226	0,7	23	0,1	788,4	1,1	813	1,6
	M - Spier- en skeletstelsel	42	0,3			5,2	0,1	110	22	18	2,6	9,4						223,3	0,3	38	0,1
N - Zenuwstelsel	N - Antiepileptica	219	1,4	1460	54	502	8,1						879	2,6				4474,9	6,6	3784	7,2
	N - Antipsychotica	74	0,5										491	1,5				7,5	0,01	50	0,1
P - Antiparasitische middelen, insecticiden en repellents	N - Antiepileptica	1415	9,1	13	0,5	1432	23	3,7	1	4100,5	410,1	1417	202	598	1,8	237	0,7	4503,1	7	3534	6,7
	N - Antipsychotica	2882	19	289	11	1899	31	2654	531	3343,4	334,3	1190	170	42164	125	89353	248	94704,6	140	93577	179
	N - Benzodiazepine	1279	8,3			1039	17	2564	513	3343,4	334,3	1190	170	78890	219	78890	219	86029,5		44161	84
	N - Antidepressiva	71	0,5	14	0,5	2,4	0,1	24	4,8	92,1	9,2	153	22	739	2,2	3093	8,6	3834,1		19016	36
	N - Lithium	187	1,2	139	5,1	44	0,7	11	2,2	55,7	5,6	37	5,2	270	0,8	452	1,3	359,5		3005	5,7
	N - Overige	401	2,6	62	2,3	101	1,6	55	11	9,3	0,9	4,4	0,6	327	1,0	561	1,6	1012,6		5014	9,6
		944	6,1	74	2,8	713	12		600	60		33	4,8	364	1,1	6038	17	2279,9		16057	31
		73	0,5	146	5,4			548	110					152	0,5	318	0,9	1189		6324	12
														7,0				249,9		137	0,3
Q - Veterinaire																					
R - Ademhalingssysteem		13	0,1	3,7	0,1	1042	17			12	1,2	1,8	0,3	161	0,5	575	1,6	6136,3	9	2423	4,6
S - Sensorische organen		1095	7,1										127	0,4						398	0,8
V - Varia																				235	0,4
Totaal		19030	123	5763	213	11089	179	3455	691	4133	413	2695	385	49235	146	96064	267	136963	203	136131	260

TABEL B1.2

DE HOEVEELHEID INGENOMEN GENEESMIDDELEN PER ZORGINSTELLING PER PERSOON PER JAAR GERANGSCHIJKT NAAR HOOFDGROEP
VERTICAAL GEPRESENTEERD. DE EENHEDEN ZIJN UITGEDRUKT ALS PERCENTAGE

ATC-hoofdgroep	Vz-Vp	Re	Vz SI	Vz Li	Vst Am	Vst An	Zin Ro	Zin-Lich-Vst Ba	Vst-Lich Es	Vst-Lich Do	GGZ GV
A - Spijsverteringsstelsel en metabolisme	46		50	41	1,5	0,22	42	6,8	5,7	15,2	19
B - Bloed en bloedvormende organen	4,9		7,3	4,8				0,1		0,9	0,8
C - Cardiovasculair systeem	19		9,0	11	1,2		4,4	2,3	0,4	2,8	2,7
D - Dermatologica											0,2
G - Genito-urinaire systeem en geslachtshormonen	0,1				1,4		0,1	0,5		0,6	0,6
H - Systemische hormonale preparaten, met uitzondering van insuline en	0,2				3,2		0,7			0,2	
J - Anti-infectie middelen voor systemisch gebruik	1,2		25	4,5				1,8		3,3	2,8
L - Antineoplasie en immunomodulerende stoffen	0,4							1,0		0,0	
M - Spier- en skeletstelsel	7,4		0,2	13	0,1			1,2	0,2	3,3	2,6
N - Zenuwstelsel	15		5,0	17	77	99,59	53	85	93	69,2	69
P - Antiparasitische middelen, insecticiden en repellents	0,4		2,5		16					0,2	0,1
Q - Veterinaire											
R - Ademhalingsstelsel	0,1		0,1	9,4		0,18	0,1	0,3	0,6	4,5	1,8
S - Sensorische organen	5,8							0,3			0,3
V - Varia											0,2
Totaal	100%		100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

TABEL B1.3

DE HOEVEELHEID INGENOMEN GENEESMIDDELEN UIT DE GROEP C (HART- EN VAATMIDDELEN) EN DE GROEP N (INWERKEND OP HET CENTRAAL ZENUWSTELSEL) PER ZORGINSTELLING PER PERSOON PER JAAR GERANGSCHIKT NAAR SUBGROEP VERTICAAL GEPRESENTEERD. DE EENHEDEN ZIJN UITGEDRUKT ALS PERCENTAGE

ATC-subgroep	Vz-Vp	Re	Vz SI	Vz Li	Vst Am	Vst An	Zin Ro	Zin-Lich-Vst Ba	Vst-Lich Es	Vst-Lich Do	GGZ GV
C - Bloeddrukverlagend (diureticum)	22	13	33	95	66	12	77	22,7	13		
C - Bètablokker	30	18	11			31	11	37,5	32		
C - Calciumantagonist	10	22	6,0		2,7	2,2		3,5	3,0		
C - ACE-remmer	4,8	28	20	4,5	6,1	4,7		10,8	11		
C - Bloeddrukverlagend (angiotensine II (AT1)-antagonist)	7,8		18			18		6,8	11		
C - Cholesterolverlagend	5,9	8,4	5,1	0	22	31		16,4	23		
C - Overig	20	10	7,1	0	3,8	1,0		2,4	7,2		
Totaal	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
N - Antiepileptica	44	0	55	97	82	84	96	90,8	47		
N - Antipsychotica	2,5	4,7	0,1	0,9	17	11	1,8	4,0	20		
N - Benzodiazepine	6,5	48	2,3	0,4	1,4	2,6	0,6	0,4	3,2		
N - Antidepressiva	14	21	5,3	2,1	0,2	0,3	0,8	1,1	5,4		
N - Lithium							0,9	2,4	17		
N - Overige	33	26	38		2,4	0,4		1,3	6,8		
Totaal	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

BIJLAGE 2

ANALYSEPAKKETTEN LABORATORIA

OMEGAM

Geneesmiddelen Pakketten:

Geneesmiddelen pakket-1 (art.4809):

Richtlijnen bemonstering/vervoer:

Benodigd Volume monster 1 L met teflon inlage (OME 422).

Conservering in het laboratorium. Monsters gekoeld vervoeren.

Bepaling met LC en MS detectie. De volgende **16** verbindingen worden onderzocht. De rapportagegrens in oppervlaktewater is in nagenoeg alle gevallen 0,01 µg/l.

Bezafibraat(Q)	ibuprofen(Q)
chlooramphenicol	indomethacine(Q)
clofibrinezuur(Q)	ketoprofen(Q)
cloxacilline	nafcilline
diclofenac(Q)	naproxen(Q)
dicloxacilline	oxacilline
fenoprofen	sulfamethoxazol(Q)
gemfibrozil(Q)	tolfenaminezuur(Q)

"Q" Deze verrichting maakt deel uit van de RvA-erkenning van Omegam Laboratoria voor de matrix oppervlaktewater.

Geneesmiddelen pakket-2 (art.4811):

Richtlijnen bemonstering/vervoer:

Benodigd Volume monster 1 L met teflon inlage (OME 422).

Conservering in het laboratorium. Monsters gekoeld vervoeren.

Bepaling met LC en MS detectie. De volgende **24** verbindingen worden onderzocht. De rapportagegrens in oppervlaktewater is in nagenoeg alle gevallen 0,01 µg/l.

4-dimethyl-aminoantipyrine	monensin
carbamazepine(Q)	oleandomycine
clofibraat(Q)	pentoxifylline(Q)
coffeine(Q)	primidon(Q)
cyclofosfamide(Q)	progesteron
dapson	propranolol(Q)
erythromycine(Q)	roxithromycine
fenazon(Q)	spiramycine
fenofibraat(Q)	sulfadimidine
fenoterol(Q)	tiamuline
lincomycine	trimethoprim
metoprolol(Q)	

"Q" Deze verrichting maakt deel uit van de RvA-erkenning van Omegam Laboratoria voor de matrix oppervlaktewater.

Geneesmiddelenpakket-3 (art.5679): (in extract)

flurazolidon

lidocaine

sotalol

sulfadimethoxine

clarithromycine

Geneesmiddelenpakket-4 (art.5680): (in extract)

Sulfachloorpyridazine

sulfaquinoxaline

Geneesmiddelenpakket-5 (art.5681): (in extract)

azithromycine

Geneesmiddelenpakket- Penicilline (art.4812): (in extract)

penicilline

Pakket Röntgencontrastvloeistoffen:

Röntgencontrastvloeistoffen (art.6926):

Richtlijnen bemonstering/vervoer:

Benodigd Volume monster 1 L met teflon inlage (OME 424).

Conservering in het veld. Monsters gekoeld vervoeren.

Bepaling met LC en MS/MS detectie. De volgende **9** verbindingen worden onderzocht. De rapportagegrens in oppervlaktewater is in nagenoeg alle gevallen 0,01 µg/l.

jotalaminezuur	[2276-90-6]
joxitalaminezuur	[28179-44-4]
jopamidol	[62883-00-5]
jopanoïnezuur	[96-83-3]
jopromide	[73334-07-3]
johexol	[66108-95-0]
amidotrizoïnezuur	[117-96-4]
jomeprol	[78649-41-9]
joxaglinezuur	[59017-64-0]

Voor verdere informatie zie:

<http://www.omegam.nl/omegam/content2.nsf/0/toepassingen.html?open&url=/bestrmd3.nsf/>

Geneesmiddelen?OpenView

Arzneimittelrückstände

Gruppe I	Analgetika, Antiphlogistika, Antipyretika:		
1 L	Diclofenac	Ibuprofen	Ketoprofen
	Indometacin	Naproxen	Fenoprofen
	Lipidsenker und Metabolite:		
	Clofibrinsäure	Bezafibrat	Gemfibrozil
	Etofibrat	Fenofibrat	Fenofibrinsäure
	Antiepileptika:		
	Carbamazepin		
	Durchblutungsförderer:		
	Pentoxifyllin		
	Psychopharmaka:		
	Diazepam		
Gruppe II	Betablocker:		
1 L	Metoprolol	Propranolol	Atenolol
	Bisoprolol	Sotalol	Pindolol
	Betaxolol		
	Broncholytika, Sekretolytika:		
	Salbutamol	Clenbuterol	Terbutalin
	Analgetika:		
	Phenazon	Dimethylaminophenazon	Propyphenazon
	Zytostatika:		
	Ifosamid	Cyclophosphamid	
	Lipidsenker:		
	Simvastatin		
Gruppe III	Iodierte Röntgenkontrastmittel:		
1 L	Iopamidol	Iopromid	Iomeprol
	Amidotrizoesäure	Iodipamid	Iohexol
	Iopansäure	Iotalaminsäure	Ioxaglinsäure
	Ioxithalaminsäure		
Gruppe IV	Antibiotika:		
1 L	Azithromycin	Dehydrato-Erythromycin	Roxithromycin
	Clarithromycin	Ronidazol	Metronidazol
	Sulfadiazin	Sulfamerazin	Furazolidon
	Sulfadimidin	Sulfamethoxazol	Sulfapyridin
	Trimethoprim	Amoxicillin	Penicillin G
	Penicillin V	Cloxacillin	Oxacillin
	Nafcillin	Dicloxacillin	Oleandomycin
	Chloramphenicol	Virginiamycin	Spiramycin
	Tylosin	Dapson	
Gruppe V	Antibiotika:		
1 L	Ciprofloxacin	Enoxacin	Enrofloxacin
	Norfloxacin	Ofloxacin	Chlortetracyclin
	Doxycyclin	Meclocyclin	Oxytetracyclin
	Tetracyclin		

Preise:

Gruppe I:	200 €/Probe
Gruppe II:	200 €/Probe
Gruppe III:	200 €/Probe
Gruppe IV:	400 €/Probe
Gruppe IV + Gruppe V:	500 €/Probe
Gruppen I, II, III, IV:	900 €/Probe
Gruppen I, II, III, IV, V:	1000 €/Probe

Rabatte:

Probenanzahl > 25: 10%
Probenanzahl > 50: 20%

BIJLAGE 3

UITLEG ATC CODES EN DDDSYSTEEM

ATC-CODE

De ATC-code (ATC staat voor Anatomical Therapeutic Chemical) is een code van 7 posities (letters en cijfers) die specifiek is voor een bepaald actief bestanddeel (of een bepaalde associatie van actieve bestanddelen), en die de plaats ervan in de ATC-classificatie aangeeft. De geneesmiddelen worden in de ATC-classificatie onderverdeeld in 14 verschillende hoofdgroepen naargelang het orgaan of het stelsel waarop ze aangrijpen. Daarna worden ze verder onderverdeeld op basis van hun chemische, farmacologische en therapeutische eigenschappen in nog vier verschillende niveaus. Dit is de indeling in 5 niveaus:

Niveau 1. Anatomische hoofdgroep: één letter voor de 14 hoofdgroepen.

Niveau 2. Therapeutische hoofdgroep: twee cijfers.

Niveau 3. Therapeutische/farmacologische subgroep: één letter.

Niveau 4. Chemisch/therapeutische/farmacologische subgroep: één letter.

Niveau 5. Het individueel actief bestanddeel of de combinatie van actieve bestanddelen: twee cijfers.

ATC codes zijn op <http://www.fk.cvz.nl/> van elk geneesmiddel te achterhalen. Als voorbeeld geven we de ATC-code van de geneesmiddelen met het actief bestanddeel diazepam, namelijk N05BA01.

N	Zenuwstelsel
N05	Psycholeptica
N05B	Anxiolytica
N05BA	Benzodiazepines
N05BA01	Diazepam

DDD

De DDD (Defined Daily Dose) is een benadering van de hoeveelheid actieve stof die een volwassene met een lichaamsgewicht van 70 kg gemiddeld per dag krijgt (als onderhoudsdosis bij chronische therapie) wanneer het geneesmiddel voor de hoofdindicatie is voorgeschreven. In het Nederlands wordt dit vertaald als “standaard dagdosis”, “gemiddelde dagdosis” of “doorsnee dagdosis”. De DDD wordt uitgedrukt in een bepaalde eenheid (men noemt dit de DDU of Defined Dose Unit: voor enkelvoudige geneesmiddelen is dit meestal een gewichtseenheid, soms een biologische eenheid (bv. voor insulines). Voor sommige preparaten, bv. combinatiepreparaten, wordt een pragmatische eenheid gebruikt: eenheidsdosis (ed) of fixed dose (fd). De DDD voor een geneesmiddel met een bepaald actief bestanddeel kan verschillen naargelang de farmaceutische vorm (bv. budesonide oraal of budesonide via inhalatie).

Voor elke verpakking kan men uitrekenen hoeveel DDD's ze bevat, dit is de DPP (Doses Per Package): wanneer de specialiteit wordt voorgeschreven aan de DDD, komt de DPP overeen met het aantal dagen dat de patiënt verder kan met één verpakking van de specialiteit.

De DDD komt niet noodzakelijk overeen met de optimale posologie voor een patiënt of met de posologie in de bijsluiters vermeld. Inderdaad kan de posologie van een geneesmiddel verschillend zijn naargelang de indicatie. Men kan ook beslissen voor een bepaalde indicatie meer of minder dan de DDD te geven. Tenslotte laat de sterkte van de specialiteiten die beschikbaar zijn voor een bepaald actief bestanddeel, soms zelfs niet toe de DDD te nemen als dagelijkse dosis: de DDD van theofylline is bijvoorbeeld 400 mg, maar ook bij een volwassene zal men soms hoger of lager wensen te doseren. Daarenboven zijn sommige specialiteiten op basis van theofylline alleen beschikbaar aan 250 en 350 mg, wat het geven van 400 mg daags onmogelijk maakt.

De officiële website van het ATC/DDD Systeem is te vinden op <http://www.whocc.no/atcddd/atcssystem.html>.

BIJLAGE 4

CBS BEVOLKINGSPROGNOSE

CBS bevolkingsprognose (eind 2004) voor 2005-2025 (gemiddelde van 1-1 en 31-12)

Leeftijd	2005		2010		2015		2020		2025	
	mannen	vrouwen	mannen	vrouwen	mannen	vrouwen	mannen	vrouwen	mannen	vrouwen
0-4	513.182	489.478	473.902	452.031	461.065	439.596	469.484	447.588	482.800	460.250
5-9	508.700	485.587	510.327	487.440	474.134	453.051	462.014	441.450	470.876	449.934
10-14	513.926	490.814	507.927	484.904	511.660	488.291	475.861	454.382	463.926	443.092
15-19	503.879	481.825	516.461	494.302	512.945	490.696	517.178	494.378	481.478	460.652
20-24	489.131	476.915	511.175	498.787	529.032	516.174	527.626	514.546	532.415	518.542
25-29	496.831	494.123	491.884	490.570	521.019	518.515	540.807	537.113	541.758	537.289
30-34	580.338	577.503	492.625	498.704	492.094	499.671	521.493	527.573	542.321	546.573
35-39	663.925	646.763	568.831	576.785	490.000	503.446	488.814	504.410	517.958	531.978
40-44	663.495	646.608	647.175	641.347	560.405	574.476	484.893	502.848	483.390	503.578
45-49	609.615	600.082	646.660	638.189	633.708	634.214	550.950	568.468	478.169	498.156
50-54	563.470	553.266	593.176	589.282	630.045	627.221	618.366	623.396	539.110	558.764
55-59	571.432	558.961	544.034	539.482	573.459	574.866	609.020	611.823	598.530	608.116
60-64	416.794	413.655	542.489	539.109	518.356	520.665	546.673	554.878	580.841	590.646
65-69	333.533	352.181	384.966	392.942	503.585	512.789	482.638	495.707	509.771	528.547
70-74	264.521	312.920	292.870	325.693	340.972	364.760	447.917	476.816	430.810	461.457
75-79	191.506	270.013	210.512	273.992	236.576	287.130	277.957	323.097	366.703	423.009
80-84	118.096	215.105	127.999	211.951	143.735	217.084	164.166	229.431	194.991	259.389
85+	64.369	178.850	77.109	204.727	86.928	214.789	98.509	222.257	113.904	234.927
totaal	8.066.738	8.244.645	8.140.122	8.340.237	8.219.718	8.437.434	8.284.362	8.530.155	8.329.747	8.614.894

BIJLAGE 5

INDELING ZIEKENHUIZEN

TABEL B5-1 AANTALLEN ZORGINSTELLINGEN ZIEKENHUISZORG

Ziekenhuiszorg	Aantal organisaties	Aantal locaties	Aantal bedden
Ziekenhuizen			50.518
Algemeen ziekenhuis		134	42.316
Academisch ziekenhuis		8	8.202
Buitenpolikliniek		52	0
Categorale instellingen			Vallen deels onder ziekenhuizen, hoeveel onbekend!
Astmacentra/longrevalidatiecentra	5	6	
Epilepsiecentra	2	20	
Dialysecentra	4	7	
Audiologische centra	20	30	
Radiotherapeutische centra	6	7	
Revalidatie centra	23	44	
Overige categorale instellingen	onbekend	5	
Totaal		119	
Zelfstandige behandelcentra			126 verleende vergunningen
Topklinische zorg			Valt onder ziekenhuizen
Kankercentra (geen bedden)		9	
Hartcentra	19		
Transplantatiecentra			
Niertransplantatiecentra	7		
Harttransplantatiecentra	3		
Longtransplantatiecentra	3		
Levertransplantatiecentra	3		
Pancreastransplantatiecentra	2		
Dialysecentra	67		
In Vitro Fertilisatiecentra	13		
Neonatale Intensive Care Units	11		
Traumazorg	10		

CATEGORALE INSTELLINGEN

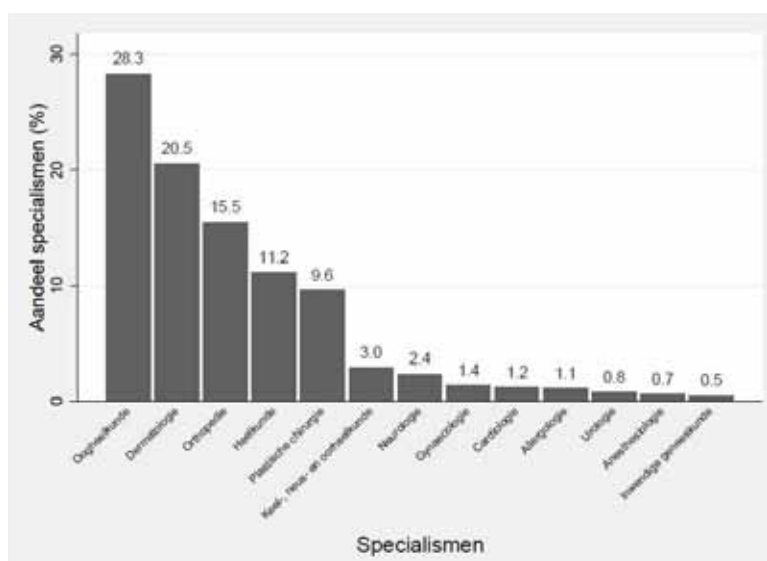
In 2007 zijn er in Nederland 98 categorale instellingen, die georganiseerd zijn in 62 organisaties (RIVM, 2008). Er bestaat een onderscheid tussen organisatie en instelling. De instelling is de locatie; meerdere locaties kunnen een organisatie vormen. Sommige van deze categorale instellingen vallen onder de ziekenhuizen.

ZELFSTANDIGE BEHANDELCENTRA

Door de invoering van de Wet Toelating Zorginstellingen (WTZi) bestaat de term Zelfstandige BehandelCentra (ZBC) eigenlijk niet meer. Er bestaan alleen nog "instellingen voor medisch-specialistische zorg (IMSZ). Dit is ook de officiële aanduiding voor algemene, academische en categorale ziekenhuizen. De voormalige ZBC's onderscheiden zich van de ziekenhuizen of andere instellingen voor medisch-specialistische zorg doordat ze geen zorg met verblijf leveren in het A-segment.

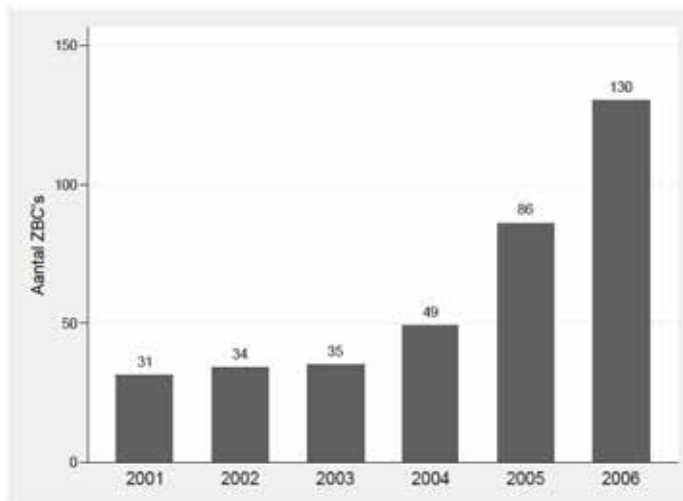
Het aantal Zelfstandige Behandelcentra (ZBC's) is in de afgelopen jaren sterk toegenomen. In ZBC's wordt medisch specialistische zorg verleend die behoort tot het basispakket. Daarnaast kunnen ZBC's onverzekerde zorg leveren. Het verschil met een privékliniek is dat deze uitsluitend onverzekerde zorg levert. De invloed op het marktgedrag van ziekenhuizen is echter nog gering doordat het aandeel van de ZBC's in de totale ziekenhuiszorg onder de 1% ligt.

In ZBC's en ziekenhuizen wordt medisch specialistische zorg verleend die valt onder het tweede compartiment. Daarnaast kunnen ZBC's en ziekenhuizen zorg leveren die valt onder het derde compartiment (onverzekerde zorg). Indien een instelling uitsluitend derde compartimentzorg levert, geldt deze als privékliniek. Zelfstandige behandelcentra zijn zowel in het A-segment als in het B-segment van de ziekenhuiszorg actief. Ze leggen zich veelal toe op eenvoudige en relatief gemakkelijk uit te voeren behandelingen. Het gaat hier vooral om planbare zorg waarvoor de patiënt niet hoeft te worden opgenomen. Onderstaand figuur laat zien dat ZBC's veel verschillende specialismen aanbieden.

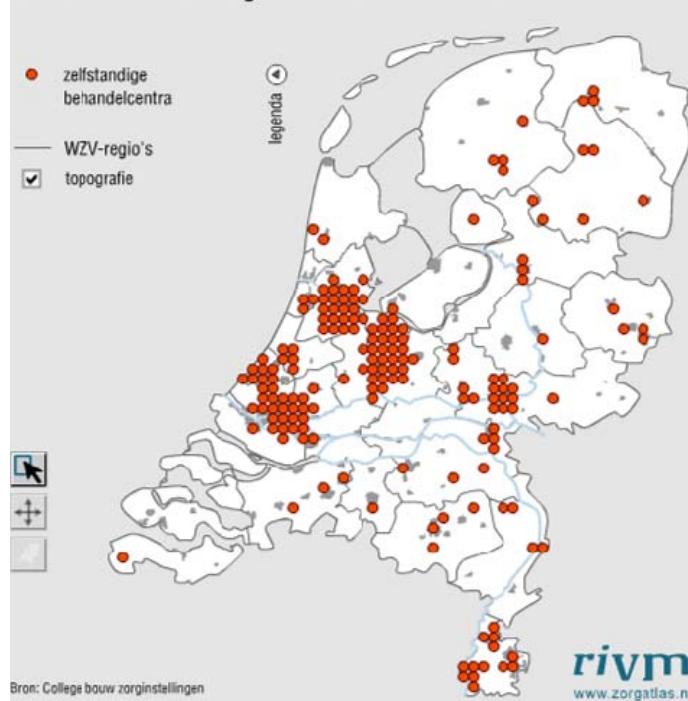


De registratie van ZBC's is onvoldoende op orde. Er bestaat geen complete lijst van actieve ZBC's, terwijl partijen wettelijk verplicht zijn zich te registreren bij de NZa. De monitorspecial rapporteert over het B-segment van de ziekenhuiszorg die de NZa in juni 2006³ heeft uitgebracht. Zoals te zien is in het onderstaande figuur is het totaal aantal afgegeven vergunningen aan ZBC's de afgelopen jaren sterk gestegen. Dit aantal komt niet per definitie overeen met het aantal ZBC's dat actief is aan het begin van het betreffende jaar. Het is immers mogelijk dat sommige ZBC's inmiddels niet actief zijn of nog niet opgestart. Voor zover bekend bij CTG/ZAio zijn aan het begin van 2006 in totaal 94 ZBC's actief, waarvan er 61 zorg leveren in het B-segment. Halverwege 2005 waren er 37 ZBC's actief in het B-segment. Het aantal ZBC's dat actief is in het B-segment is dus sterk toegenomen. Het betreft hier niet alleen zelfstandige ZBC's, maar ook ZBC's die gelieerd zijn aan een ziekenhuis.

3 CTG/ZAio. Monitor Ziekenhuiszorg. Analyse van de marktontwikkelingen in het B-segment in 2006.



Locaties zelfstandige behandelcentra 2007



BIJLAGE 6

WERKWIJZE DATAVERWERKING GENEESMIDDELEN

Onderstaand zijn de motivaties beschreven om stoffen buiten beschouwing te laten bij de vrachtberekeningen. Verwijderd zijn de volgende specifieke actieve stoffen die op basis expert judgement als niet schadelijk voor het milieu beschouwd worden:

Actieve stof	Nadere toelichting
• Magnesiumhydroxide (A02AD01)	• Laxeermiddel en tegen maagzuur
• Lactulose (A06AD11)	• laxeermiddel
• Lactitol (A06AD12)	• Zoetstof
• Macrogol (A06AD15)	• Laxeermiddel
• Thiamine (A11DA01)	• Vitamine B1
• Pyridoxine (R06AE55)	• Vitamine B6
• Foliumzuur (B03BB01)	• Vitamine B11
• Calciumcarbonaat (A12AA04)	• Kalk t.b.v. botten
• Norit (A07BA01)	• Bij diaree
• Paracetamol (N02BE51)	• Pijnstiller
• Acetylsalicylzuur (N02BA01)	• Pijnstiller en bloedverdunner

NB: paracetamol en acetylsalicylzuur vallen onder de groep N (werking op het centraal zenuwstelsel), maar meest gebruikte toepassing is als pijnstiller met koortswerende en ontstekingsremmende werking. Deze middelen worden vaak ook zonder voorschrift gebruikt. Je krijgt dus een onvolledig beeld van de inname van deze middelen wanneer alleen uitgegaan wordt van de inname bij zorginstellingen. Beiden worden zeer goed afgebroken in de mens en in de rioolwater zuivering en vormen daarom geen milieuprobleem. Acetylsalicylzuur wordt in lage dosering (80mg/tablet) ook gebruikt als bloedverdunner. Ook wanneer het toegediend wordt vanwege die reden is acetylsalicylzuur verwijderd uit de databestanden.

Verder zijn de volgende niet schadelijke groepen van actieve stoffen verwijderd uit de databestanden:

- Vitamines;
- maagmiddelen gebruikt voor obstipatie (onschuldige polymeren en suikers die water aantrekken);
- algemene stoffen als kalktabletten en magnesiumhydroxide;
- ijzerpreparaten (ATC-codes B03AAXX en B03ACXX).

Actieve stoffen zijn ook verwijderd omdat uit aangeleverde datasets niet eenduidig de vrachten berekend konden worden. Dit omvatte vaak problemen als:

- ontbreken totaal volumes van tubes, zakjes, ampullen;
- weergave I.E.;
- % oplossingen.

Op basis van toedieningswijze zijn de volgende groepen van actieve stoffen verwijderd (dosis niet te bepalen):

- oog- en oordruppels;
- huidcrèmes en zalven;
- inhalatiemiddelen.

NB: hierdoor worden veel glycocorticosteroiden niet meegenomen (deze worden vaak toegepast in de vorm van crèmes en oogdruppels).

BIJLAGE 7

PROTOCOL DATAVERWERKING EXCRETIEFACTOREN

DDD

In order to estimate an average Defined Daily Dosis (DDD) value per active compound, DDD values were retrieved from the Martindale Drug Reference. The geometric mean was calculated from the total range of DDD values retrieved and used as an average value.

EXCRETION FACTORS

The assumption was made that the two most relevant variables to estimate total concentrations of pharmaceuticals in wastewater were the excretion factors of unchanged pharmaceuticals in both urine and faeces, which were ultimately summarised in order to determine the total excretion factor of unchanged pharmaceuticals in wastewater.

The excretion data were retrieved from the following sources:

- Martindale: The Complete Drug Reference;
- <https://www.medicinescomplete.com/mc/martindale/>
- Banque de Données Automatisée sur les Médicaments;
- <http://www.biam2.org/accueil.html>
- TU-Harburg database ;
- <https://www.tu-harburg.de/aww/pharma/>
- Lienert, J.; Güdel, K., Escher, B.I. Supporting Information „Screening Method for Ecotoxicological Hazard Assessment of 42 Pharmaceuticals Considering Human Metabolism and Excretory Routes”; *Environmental Science & Technology*.

The Lienert *et al.* document was a reference for the most accurately estimated data on excretion factors and hence data for 42 pharmaceuticals were used from this document. For the remaining pharmaceuticals values were used from 1) Martindale database and if data was still lacking from 2) Biam database. However, uncertainties and inconsistencies were encountered regarding fractions excreted via urine and faeces. The following protocol was therefore applied:

1. If available data were not accurately enough, the worst case scenario regarding excretion was adopted and hence overestimated.
2. If available data were insufficient (for example “Anthraquinones are excreted in urine and faeces”) the total excretion factor 1 was used. This happened for 58 compounds.
3. When only excretion in urine was given, excretion factor in faeces was assumed 0.
4. When only excretion in faeces was given, excretion factor in urine was assumed 0.
5. When excretion data was given as a range, the highest value was used (worst case scenario).
6. When the total excretion data in urine or faeces were given without details on the nature of the excreted product (unchanged pharmaceutical or metabolites), the total excretion value of the unchanged pharmaceutical was used.

7. When only qualitative data such as “in small amounts”, “mainly” were given, the minimum fraction was defined to 5% and the maximum to 95%:

- Mainly = 95%
- Small amounts, A little = 5%

The excretion data retrieved from the TU-Harburg database did not have references and most of the pharmaceuticals in the care units which were investigated in the ZORG project were missing. Hence this database was not used as a source for calculation the total excretion factors.

Tabellen verwerking datasets geneesmiddelengebruik zorginstellingen

Active Compound	ATC Code	DDD range (mg) Martindale Drug Reference	DDD mean (mg)	Martindale Drug Reference	BIAM2 database	TU-Harburg database	Unchanged in urine	Unchanged in feces	Total excretion factor unchanged
Chlorhexidine	A01AB03			Mainly excreted in faeces. 15 to 25% of a dose excreted in urine.	Mainly excreted in faeces. 15 to 25% of a dose excreted in urine.		0	0.95	0.95
Metronidazole	A01AB17	600-3000	1800	The majority of a dose of metronidazole is excreted in the urine, mainly as metabolites; a small amount appears in the faeces.	60 to 80% of a dose excreted in urine mainly as metabolites (10 to 15% as unchanged drug).	8-20	0.15	0.05	0.2
Triamcinolone	A01AC01	4-48	26	Corticosteroids are metabolised mainly in the liver but also in other tissues, and are excreted in the urine. These are excreted in the urine, mainly conjugated as glucuronides, with a very small proportion of unchanged hydrocortisone.	Mainly excreted in urine as metabolites (99%) and unchanged (1%).		0.01	0	0.01
Hydrocortisone	A01AC03	20-500	260	bioavailability about 50%, small proportion metabolised in liver, about 30% of an oral dose and 70% of an intravenous dose excreted unchanged in the urine.		30-75	0.38	0.26	0.64
Ranitide	A02BA02	100-300	200	Almost completely metabolised in liver, metabolites are inactive and excreted mostly in the urine and to a lesser extent in bile.	77% of a dose excreted in urine as metabolites. 16 to 19% of a dose excreted in faeces.	0	0	0.19	0.19
Omeprazole	A02BC01	20-120	70	Metabolites are excreted mainly (about 80%) in the urine, with the remainder being excreted in faeces via the bile.	Mainly excreted in urine as metabolites. 35% are excreted in faeces (50% as unchanged drug and 50% as metabolites).		0.05	0.2	0.25
Pantoprazole/Pantozol	A02BC02	10-40	25	Metabolites are excreted mainly in faeces via the bile; only about 15 to 30% of a dose is excreted in urine.	Mainly excreted in faeces. 15 to 25 % of a dose excreted in urine.		0.1	0.9	1
Lansoprazol	A02BC03	15-120	67.5	Metabolites are excreted principally in the urine (about 90%) with the remainder in the faeces.			0.9	0.1	1
Rabeprazol	A02BC04	10-120	65	Almost 80% of an oral dose is eliminated as metabolites in the urine, the remainder in the faeces.					1
Esomeprazole	A02BC05	20-160	90						1
Nexium (zie Eesomeprazole)	A02BC05								1
Mebeverine	A03AA04	150-400	275	Mebeverine is completely metabolised by hydrolysis to veratric acid and mebeverine alcohol, the latter of which may then be conjugated. The metabolites are excreted in the urine.	Excreted in urine.				1
Dimeticon/Simeticone	A03AX13	300-1000	650		Excreted as unchanged drug in faeces.	0			1
Scopolaminebutyl/Hyoscine Butylbromide	A03BB01	20-100	60	It is almost entirely metabolised, probably in the liver; only a small proportion of an oral dose is excreted unchanged in the urine.	Excreted unchanged and as metabolites in urine.		0.05	0	0.05
Metoclopramide	A03FA01	10-20	15	It is excreted in the urine, about 85% of a dose being eliminated in 72 hours; 20% as unchanged metoclopramide and the remainder as sulfate or glucuronide conjugates, or as metabolites. About 5% of a dose is excreted in faeces via the bile.	80% of a dose excreted as unchanged drug and metabolites in urine.		0.2	0.05	0.25
Domperidone	A03FA03	30-120	75	The main metabolic pathways are N-dealkylation by cytochrome P450 isoenzyme CYP3A4, and aromatic hydroxylation by CYP3A4, CYP1A2, and CYP2E1. About 30% of an oral dose is excreted in urine within 24 hours, almost entirely as metabolites; the remainder of a dose is excreted in faeces over several days, about 10% as unchanged drug.	Mainly excreted in urine as metabolites.		0.1	0.7	0.8
Ondansetron	A04AA01	4-32	18	Less than 5% of a dose is excreted unchanged in the urine.	Mainly excreted in urine as metabolites.		0.05	0	0.05

Active Compound	ATC Code	DDD range (mg) Martindale Drug Reference	DDD mean (mg)	Martindale Drug Reference	BIAM2 database	TU-Harburg database	Unchanged in urine	Unchanged in faeces	Total excretion factor unchanged
Ursodeoxycholic Acid	A05AA02	600-1200	900	Under the influence of intestinal bacteria the free and conjugated forms undergo 7 α -dehydroxylation to lithocholic acid, some of which is excreted directly in the faeces and the rest absorbed and mainly conjugated and sulfated by the liver before excretion in the faeces.	Excretion in faeces as metabolites.				1
Bisacodyl	A06AB02	5-20	12.5	Bisacodyl is mainly excreted in the faeces.	Elimination in urine and faeces.				1
Prunacolon (Senna)	A06AB06	15-60	37.5	Anthraquinones are excreted in urine and faeces. About 40% of a dose of loperamide is reported to be absorbed from the gastrointestinal tract to undergo first-pass metabolism in the liver and excretion in the faeces via the bile as inactive conjugate; there is slight urinary excretion.	5 to 10% of a dose are eliminated in urine after 8 days. 40% of a dose are excreted in faeces (66% as metabolites).				1
Loperamide	A07DA03	6-16	11	Corticosteroids are metabolised mainly in the liver but also in other tissues, and are excreted in the urine.	Elimination in urine as metabolites. Low elimination in faeces.		0.1	0.1	0.2
Betamethasone	A07EA04	0.5-5	2.5	Some 60% of the original dose of sulfasalazine is excreted in urine as sulapyridine and its metabolites.	60% of a dose excreted in urine as sulapyridine and its metabolites.				1
Budesonide	A07EA06	9	9	The acetylated metabolite is excreted mainly in urine by tubular secretion, with traces of the parent compound.	Mainly excreted in urine as metabolites. 35% are excreted in faeces (50% as unchanged drug and 50% as metabolites).	10-15	0.6	0	0.6
Sulfasalazine	A07EC01	2000-8000	5000	In the kidneys it is reabsorbed in the proximal tubule and either returned to venous blood or metabolised, with only a small amount excreted unchanged in the urine.					
Mesalazine	A07EC02	1000-3000	2000	Bioavailability: 50-60%, excreted unchanged in urine.	50 to 85 % of a dose excreted in urine, 20 % are excreted in faeces as unchanged drug.	70-100	0.8	0.2	1
Pancreatine	A09AA02			About 50% of a dose is excreted in the urine and 50% via the bile into the faeces.	metabolites 50 to 75 % in faeces mainly as metabolites.		0.5	0.5	1
Insulin	A10AB04			It is excreted in the urine chiefly as metabolites with little hypoglycaemic activity.	85% is excreted in 2 hours in the urine, without formation of metabolites. 9% is excreted in 2 hours in the faeces, without formation of metabolites.		0.05	0	0.05
Metformine	A10BA02	1000-3000	2000	Gliclazide is extensively metabolised in the liver to metabolites that have no significant hypoglycaemic activity. Metabolites and a small amount of unchanged drug are excreted in the urine.	60% of a dose as unchanged drug and metabolites in urine 30 % of a dose as unchanged and metabolites in faeces.		0.6	0.3	0.9
Glibenclamide	A10BB01	5-15	10	About 60% of a dose is eliminated in the urine and 40% in the faeces.	35% of a dose eliminated in faeces 58 % of a dose excreted in urine exclusively as metabolites.		0.6	0.4	1
Tolbutamide	A10BB03	250-3000	1625	Ultimately about 35% of a dose is absorbed in the form of metabolites. Acarbose is excreted in the urine and of a dose are found in urine as inactive metabolites.	51 % of a dose are eliminated in faeces. 35 % of a dose are found in urine as inactive metabolites.	2-90	0.35	0.02	0.37
Glimepiride	A10BB12	1-9	5	Excreted in the urine and faeces with a half-life of 3 to 4 hours.					1
Acarbose	A10BF01	75-600	337.5	Excreted in urine and faeces and has a plasma half-life of up to 7 hours.					1
Rosiglitazone	A10BG02	4-8	6						1
Proglitazone	A10BG03	15-45	30						1

Active Compound	ATC Code	DDD range (mg) Martindale Drug Reference	DDD mean (mg)	Martindale Drug Reference	BIAM2 database	TU-Harburg database	Unchanged in urine	Unchanged in faeces	Total excretion factor unchanged
Levocarnitine	A16AA01	2000-3000	1500	Levocarnitine given orally may undergo degradation in the gastrointestinal tract, leading to the formation of metabolites such as trimethylamine-N-oxide and γ-butyrobetaine, recovered in the urine and faeces, respectively.					1
Phenprocoumon	B01AA04	1-9	5	It is excreted in the urine and faeces as conjugated hydroxy metabolites and parent compound.	Excreted in urine and faeces as unchanged drug and metabolites.				1
Acenocoumarol	B01AA07	4-8	6	Acenocoumarol is readily absorbed from the gastrointestinal tract and is excreted chiefly in the urine mainly as metabolites.	Largely excreted in urine as metabolites.		0.05	0	0.05
Nadroparin	B01AB06								1
Clopidogrel	B01AC04	75-300	187.5	Clopidogrel and its metabolites are excreted in urine and in faeces; about 50% of an oral dose is recovered from the urine and about 46% from the faeces.			0.5	0.46	0.96
Dipyridamole	B01AC07	300-600	450	Dipyridamole is metabolised in the liver and is mainly excreted as glucuronides in the bile. Excretion may be delayed by enterohepatic recirculation. A small amount is excreted in the urine.	Excreted in faeces.		0.05	0.95	1
Ascal (zie Carbasalat Calcium)	B01AC08								1
Tranexaminezuur / Tranexamic Acid	B02AA02	2000-4500	3250	It is excreted in the urine mainly as unchanged drug.	90% of a dose are eliminated in urine as metabolites.		0.95	0	0.95
Sulfamethizole	B05CA04	1500-4000	2250	Sulfamethizole is only slightly acetylated in the body and is rapidly excreted, about 60% of a dose being eliminated in the urine in 5 hours and around 90% within 10 hours.			0.9	0	0.9
Digoxin	C01AA05	62.5-500	280	Although digoxin is reported to be excreted mainly unchanged in the urine there is evidence to suggest that metabolism may sometimes be extensive. Metabolites that have been detected in the urine include digoxigenin, dihydrodigoxigenin, the mono- and bisdigitoxosides or digoxigenin, and dihydrodigoxin.		49-80	0.77	0.12	0.89
Lidocaine	C01BB01	5-300	150	Lidocaine is largely metabolised in the liver and any alteration in liver function or hepatic blood flow can have a significant effect on its pharmacokinetics and dosage requirements. First-pass metabolism is extensive and bioavailability is about 35% after oral doses. Metabolism in the liver is rapid and about 90% of a given dose is dealkylated to form monoethylglycinylidide and glycinylidide. Both of these metabolites may contribute to the therapeutic and toxic effects of lidocaine and since their half-lives are longer than that of lidocaine, accumulation particularly of glycinylidide, may occur during prolonged infusions. Further metabolism occurs and metabolites are excreted in the urine with less than 10% of unchanged lidocaine.	Less than 10% excreted in urine as unchanged, 3 to 4% as metabolites.	1-10	0.05	0	0.05
Propafenone	C01BC03	450-900	675	Propafenone is excreted in the urine and faeces mainly in the form of conjugated metabolites.	Excreted as metabolites in faeces and urine.		0.05	0.05	0.1
Flecainide	C01EC04	200-400	300	Flecainide is excreted mainly in the urine, about 30% as unchanged drug and the remainder as metabolites. About 5% is excreted in the faeces.	30 % of a dose excreted in urine (mainly as unchanged drug) and the remainder as metabolites. 5% eliminated in faeces.		0.3	0.05	0.35

Active Compound	ATC Code	DDD range (mg) Martindale Drug Reference	DDD mean (mg)	Martindale Drug Reference	BIAM2 database	TU-Harburg database	Unchanged in urine	Unchanged in faeces	Total excretion factor unchanged
Aminodarone	C01BD01	600-1600	1100	There is very little urinary excretion of amidarone or its metabolites, the major route of excretion being in faeces via the bile; some enterohepatic recycling may occur.			0	0.5	0.5
Epinephrine	C01CA24			Isosorbide mononitrate is metabolised to inactive metabolites, including isosorbide and isosorbide glucuronide. Only about 2% of isosorbide mononitrate is excreted unchanged in the urine.	78% of a dose excreted in urine Excretion in faeces <1%.				1
Isosorbide Dinitrate/isosorbidedinitraat	C01DA08	10-240	125	Isosorbide mononitrate is metabolised to inactive metabolites, including isosorbide and isosorbide glucuronide. Only about 2% of isosorbide mononitrate is excreted unchanged in the urine.		1	0.02	0.01	0.03
Isosorbide Mononitrate	C01DA14	20-120	70	Its metabolites are excreted to a similar extent in the urine and faeces. About 4% of a dose appears in the urine as the parent drug.			0.02	0	0.02
Ivabradine	C01EB17	5-15	10	It is extensively metabolised and is excreted in urine mainly as unchanged drug and the O-sulfate conjugate.	80 to 90% of a dose are excreted in urine (24 % as unchanged drug and 64% as metabolites).		0.02	0.02	0.04
Methyldopa	C02AB01	250-3000	1625	About 50% of a dose is metabolised in the liver. It is excreted in the urine as unchanged drug and metabolites, 40 to 60% of an oral dose being excreted in 24 hours as unchanged drug; about 20% of a dose is excreted in the faeces, probably via enterohepatic circulation.	70% of a dose excreted in urine as metabolites and unchanged drug.		0.24	0	0.24
Clonidine	C02AC01	0.3-1.8	1.05	It is extensively metabolised in the liver, and excreted in faeces as metabolites and a small amount of unchanged drug.	60 to 65% of a dose excreted in faeces as metabolites (5 % as unchanged drug). Less than 10 % excreted in urine.		0.5	0.2	0.7
Doxazosine	C02CA04	2-16	9	About 68% of an oral dose is excreted in urine, and 24% in faeces, mainly as metabolites.			0.1	0.05	0.15
Ketanserin	C02KD01	20-80	50	Bosentan is excreted almost entirely as metabolites in the bile; less than 3% of an oral dose is excreted in the urine.	68% of a dose excreted in urine mainly as metabolites, 25% of a dose excreted in faeces.		0.05	0.05	0.1
Bosentan	C02KX01	125-250	187	Chlortalidone is mainly excreted unchanged in the urine.	About 95% are excreted unchanged in urine.	65-95	0.03	0	0.03
Hydrochlorothiazid	C03AA03	12.5-100	56	About 60% to 70% of the dose has been reported to be excreted in the urine; only about 5 to 7% is excreted unchanged. About 16 to 23% of dose is excreted in the faeces.	50 to 90% of a dose excreted in urine as unchanged drug. 50 to 80 % of a dose excreted in faeces as unchanged drug.		0.5	0.5	1
Chlortalidone	C03BA04	20-200	110	Mainly excreted in the urine, largely unchanged, some excretion via the bile.	60% of a dose are eliminated in urine (5% as unchanged drug).		0.06	0.2	0.26
Indapamide	C03BA11	1-6	3.5	About 80% of the dose is excreted in the urine, about 50% as unchanged drug, and 10 to 20% in the faeces.	85% of a dose are excreted in urine as unchanged drug 15% of a dose are excreted in faeces as metabolites.	65-76	0.85	0.15	1
Furosemide	C03CA01	20-600	310	Spirololactone is excreted mainly in the urine and also in the faeces, in the form of metabolites.	31% of a dose excreted in urine as metabolites 22% in faeces as metabolites.		0.4	0.2	0.6
Bumetamide	C03CA02	2-10	6	It is excreted unchanged by the kidneys.	Excreted in urine as unchanged drug.		0	0	0
Spirololactone	C03DA01	100-400	250	It is extensively metabolised and is mainly excreted in the urine in the form of metabolites with some unchanged triamterene.	30% of a dose excreted in urine.		1	0	1
Amiloride	C03DB01	5-20	12.5				0.3	0	0.3
Triamterene	C03DB02	150-250	200						

Active Compound	ATC Code	DDD range (mg) Martindale Drug Reference	DDD mean (mg)	Martindale Drug Reference	BIAM2 database	TU-Harburg database	Unchanged in urine	Unchanged in faeces	Total excretion factor unchanged
Triamterene / Epizitide	C03EA03			In 24 hours most of a dose is excreted in the urine, mainly as metabolites, and less than 4% is recovered in the faeces.	30% of a dose excreted in urine. More than 90% of a dose are excreted in urine as metabolites				1
Pentoxifylline	C04AD03	800-1200	1000	Buflomedil is metabolised in the liver and is mainly excreted in the urine both as unchanged drug and metabolites.	Mainly excreted in urine as unchanged drug, 30% of a dose eliminated in faeces as unchanged drug.	0-1	0.05	0.04	0.09
Buflomedil	C04AX20	300-600	450				0.95	0	0.95
Trianal Zepiti (zie Lidocaine)	C05AA			It is only partially metabolised in the liver and is excreted in the urine both unchanged and in the form of metabolites.	More than 90% of a dose are excreted in urine (40% as unchanged drug).	30-50	0.05	0	0.05
Pindolol	C07AA04	10-60	35	It is metabolised in the liver and at least one of its metabolites (4-hydroxypropranolol) is considered to be active, but the contribution of metabolites to its overall activity is uncertain. The metabolites and small amounts of unchanged drug are excreted in the urine.	Excreted in urine as metabolites (95%) and in faeces (5%) .		0.4	0	0.4
Propranolol	C07AA05	160-640	400	Very little is metabolised and it is excreted unchanged in the urine.	75 to 80 % of a dose are excreted in urine as unchanged drug.	60-90	0.02	0.03	0.05
Sotalol	C07AA07	160-640	400	Calculations based on urinary excretion and plasma concentration data suggested that about 33% was absorbed after oral dosage. There was evidence of biliary as well as urinary excretion since after intravenous dosage about 73% was excreted in urine and 23% in faeces.			0.88	0.18	1
Naalolol	C07AA12	40-240	140	It is extensively metabolised in the liver, mainly by the cytochrome P450 isoenzyme CYP2D6, and undergoes oxidative deamination, O-dealkylation followed by oxidation, and aliphatic hydroxylation. The metabolites are excreted in the urine with only small amounts of unchanged metoprolol.	5% of a dose excreted in urine as unchanged drug.		0.19	0.77	0.96
Metoprolol	C07AB02	50-300	175	About 50% of an oral dose absorbed, little or no hepatic metabolism and excreted mainly in urine.	40% of a dose excreted as unchanged drug.	3-13	0.07	0.04	0.11
Seloken (zie Metoprolol)	C07AB02			It is metabolised in the liver and excreted in urine, about 50% as unchanged drug and 50% as metabolites.			0.07	0.04	0.11
Atenolol	C07AB03	50-100	75	Metabolism is minimal and celiprolol is mainly excreted unchanged in the urine and faeces.	50% of a dose eliminated as unchanged drug and 50% as metabolites.	39-47	0.37	0.46	0.83
Bisoprolol	C07AB07	5-20	12.5	Metabolism is minimal and celiprolol is mainly excreted unchanged in the urine and faeces.	12 to 18% of a dose eliminated in urine. Mainly excreted in faeces.	50	0.55	0.05	0.6
Celiprolol	C07AB08	200-400	300	It is extensively metabolised in the liver, primarily by the cytochrome P450 isoenzymes CYP2D6 and CYP2C9, and the metabolites are excreted mainly in the bile.	Excreted in faeces (60%) and in urine (16%).		0.025	0.025	0.05
Nebivolol	C07AB12	5	5	Amiodipine is extensively metabolised in the liver; metabolites are mostly excreted in urine together with less than 10% of a dose as unchanged drug.		0-2	0.16	0.6	0.76
Carvedilol	C07AG03	10-50	30	It is extensively metabolised in the liver and 70 to 80% of a dose is excreted in the urine almost entirely as inactive metabolites.	Excreted as metabolites in urine and unchanged (less than 5%).		0.08	0.3	0.38
Amiodipine	C08CA01	5-10	7.5				0	0	0
Nifedipine	C08CA05	20-90	55			0-5	0	0	0
Barmidipine	C08CA12	5-20	12.5						1

Active Compound	ATC Code	DDD range (mg) Martindale Drug Reference	DDD mean (mg)	Martindale Drug Reference	BIAM2 database	TU-Harburg database	Unchanged urine	Unchanged in faeces	Total excretion factor unchanged
Lercanidipine	C08CA13	10-20	15	Lercanidipine is extensively metabolised, primarily by the cytochrome P450 isoenzyme CYP3A4, mainly to inactive metabolites; about 50% of an oral dose is excreted in the urine. It is extensively metabolised in the liver to at least 12 metabolites of which norverapamil has been shown to have some activity. About 70% of a dose is excreted by the kidneys in the form of its metabolites but about 16% is excreted in the bile into the faeces. Less than 4% is excreted unchanged.			0.5	0	0.5
Verapamil	C08DA01	120-480	300	About 2 to 4% of a dose is excreted in urine as unchanged diltiazem with the remainder excreted as metabolites in bile and urine. It is largely excreted in the urine, 40 to 50% as unchanged drug, the rest as disulfide and other metabolites.	2-4		0.05	0.16	0.21
Diltiazem	C08DB01	120-540	330	It is largely excreted in the urine, 40 to 50% as unchanged drug, the rest as disulfide and other metabolites.	0-4		0.03	0	0.03
Captopril	C09AA01	25-150	87.5	After an oral dose, enalapril is excreted in the urine and in faeces, as enalaprilat and unchanged drug, with the urinary route predominating; more than 90% of an intravenous dose of enalaprilat is excreted in the urine.	40-50		0.45	0	0.45
Enalapril	C09AA02	5-40	22.5	It is excreted unchanged in the urine.	18-20		0.2	0.17	0.37
Zestril (z.e Lisinopril)	C09AA03						0.3	0.7	1
Lisinopril	C09AA03	2.5-20	11.25	After oral doses, ramipril is excreted primarily in the urine, as ramiprilat, other metabolites, and some unchanged drug. About 40% of an oral dose appears in the faeces; this may represent both biliary excretion and unabsorbed drug.			0.3	0.7	1
Perindopril	C09AA04								1
Ramipril	C09AA05	5-20	12.5	After an oral dose, quinapril is excreted in the urine and faeces, as quinaprilat, other metabolites, and unchanged drug, with the urinary route predominating; up to 96% of an intravenous dose of quinaprilat is excreted in the urine.			0.5	0.4	0.9
Quinapril	C09AA06	20-80	50	It is excreted both in urine and in the faeces via the bile, 15% of a dose are excreted in urine, 75% of a dose are excreted in faeces.			0.6	0.4	1
Fosinopril	C09AA09	10-40	25				0.15	0.75	0.9
Zofenopril	C09AA15	30-60	45						1
Losartan	C09CA01	50-100	75	Bioavailability of about 23%, excreted via bile as unchanged drug, 83% excreted in faeces and 13% in urine.			0.04	0.6	0.64
Valsartan	C09CA03	80-320	200	Oral bioavailability of 60 to 80%, some metabolism in the liver, excreted as unchanged drug and metabolites in bile and urine, about 20% of an oral or intravenous dose excreted in urine, about 20%, with less than 2% as unchanged drug.			0.7	0.3	1
Irbesartan	C09CA04	150-300	225				0.02	0	0.02

Active Compound	ATC Code	DDD range (mg) Martindale Drug Reference	DDD mean (mg)	Martindale Drug Reference	BIAM2 database	TU-Harburg database	Unchanged in urine	Unchanged in feces	Total excretion factor unchanged
Candesartan	C09CA06	8-32	20	It is excreted in urine and bile mainly as unchanged drug and a small amount of inactive metabolites.	30 % of a dose eliminated in urine (mainly as unchanged drug) 70 % of a dose eliminated in faeces (mainly as unchanged drug).		0.3	0.7	1
Simvastatin	C10AA01	5-80	42.5	Simvastatin is mainly excreted in the faeces via the bile as metabolites. About 10 to 15% is recovered in the urine, mainly in inactive forms.	60% eliminated in bile 10 to 15% of a dose is excreted in urine as metabolites.	13	0.05	0.05	0.1
Pravastatin	C10AA03	10-40	25	About 70% of an oral dose of pravastatin is excreted in the faeces, as unabsorbed drug and via the bile, and about 20% is excreted in the urine.	70% of a dose is excreted in faeces (48% as unchanged) and 20% of a dose is excreted in faeces (30% as unchanged).		0.35	0.07	0.42
Fluvastatin	C10AA04	20-80	50	About 90% is excreted in the faeces, mainly as metabolites, with only about 6% being excreted in the urine.	95% of a dose eliminated in faeces, 5% of a dose eliminated in urine (less than 1% as unchanged drug).		0.01	0.05	0.06
Atorvastatine	C10AA05	10-80	45	Atorvastatin is excreted as metabolites, primarily in the bile.	Excreted mainly in bile				1
Rosuvastatin	C10AA07	5-40	22.5	About 90% of an oral dose of rosuvastatin appears in the faeces, including absorbed and non-absorbed drug, and the remainder is excreted in the urine; about 5% of a dose is excreted unchanged in urine.			0.05	0.9	0.95
Clofibrate	C10AB01	2000	2000	Most of a dose is excreted in the urine, about half as unchanged drug, the remainder as metabolites including 20% as glucuronides. A small proportion (about 3% of the dose) appears in the faeces.	Mainly excreted in urine as metabolites More than 95% of a dose eliminated in urine after 48h (more than 50% as unchanged drug).		0	0	0
Bezafibrate	C10AB02	400-600	500	About 70% of a dose is excreted in the urine mainly as glucuronide conjugates of genfibrozil and its metabolites; little is excreted in the faeces.	50 to 70 % are excreted in urine. Less than 10% is eliminated in faeces.	47-50	0.49	0.02	0.51
Genfibrozil	C10AB04	1200	1200	Fenofibric acid is excreted mainly in the urine, mainly as the glucuronide conjugate, but also as a reduced form of fenofibric acid and its glucuronide.	Excretion in urine 82% (metabolites) and in faeces 10%.	0-1	0	0.06	0.06
Fenofibrate	C10AB05	70-300	185	Ezetimibe is excreted primarily in the faeces via bile and undergoes enterohepatic recycling; after an oral dose, about 78% is excreted in the faeces, mainly as ezetimibe, and about 11% is excreted in the urine, mainly as the glucuronide.		0-10	0.02	0.23	0.25
Ezetimibe	C10AX09	10	10	Terbinafine is metabolised in the liver to inactive metabolites which are excreted mainly in the urine.	80% of a dose are eliminated in urine 20% in faeces.		0.05	0.05	0.1
Terbinafine	D01AE15	250-500	375	Promethazine undergoes extensive metabolism, predominantly to promethazine sulfoxide, and also to N-desmethylpromethazine. It is excreted slowly via the urine and bile, mainly as metabolites.	Excreted as metabolites in urine.		0.8	0.2	1
Promethazine	D04AA10	5-50	27.5	Acitretin is excreted as metabolites in bile and urine, and is distributed into breast milk.	Eliminated in urine and faeces as metabolites.		0.05	0	0.05
Acitretin	D05BB02	25-75	50	rapidly excreted in the urine.					1
Benzoyl Peroxide	D10AE01		10	Clindamycin undergoes metabolism, presumably in the liver, to the active N-demethyl and sulfoxide metabolites, and also to some inactive metabolites.	10% of a dose excreted in urine.				1
Clindamycin	D10AF01	600-1200	900	About 10% of a dose is excreted in the urine as active drug or metabolites and about 4% in the faeces; the remainder is excreted as inactive metabolites.		6-25	0.1	0.04	0.14
Erythromycin	D10AF02	1000-2000	1500	About 2 to 5% of an oral dose is excreted unchanged in the urine and as much as 12 to 15% of an intravenous dose may be excreted unchanged by the urinary route.	5% of a dose excreted in urine.	2-20	0.08	0.9	0.98

Active Compound	ATC Code	DDD range (mg) Martindale Drug Reference	DDD mean (mg)	Martindale Drug Reference	BIAM2 database	TU-Harburg database	Unchanged in urine	Unchanged in faeces	Total excretion factor unchanged
Isotretinoin	D10BA01	50-200	125	Equal amounts of a dose appear in the faeces, mainly as unchanged drug, and in the urine as metabolites.	Eliminated in urine and faeces		0.05	0.5	0.55
Roaccutane (zie Isotretinoin)	D10BA01			Miconazole is metabolised in the liver to inactive metabolites. From 10 to 20% of an oral dose is excreted in the urine, mainly as metabolites, within 6 days. About 50% of an oral dose may be excreted unchanged in the faeces.	Excreted in urine mainly as unchanged drug and in faeces mainly as metabolites (less than 1% unchanged).		0.05	0.5	0.55
Miconazol	G01AF04	100-1200	650	Cabergoline is mainly eliminated via the faeces; a small proportion is excreted in the urine. It is rapidly excreted in the urine mainly as metabolites and their conjugates. About 1% is excreted in urine as unchanged ibuprofen and about 14% as conjugated ibuprofen.	70% of a dose excreted in faeces and less than 15% eliminated in urine. 45 to 60% of a dose excreted in urine as metabolites (only 6% as unchanged drug).		0.5	0.01	0.51
Cabergoline	G02CB03	1-3	2	about 95% of a dose excreted in urine as naproxen and 5-O-desmethylnaproxen and their conjugates, less than 5% of a dose appears in faeces.	94% of a dose excreted in urine after 5 days as metabolites (98%), 0.5 to 2,5% excreted in faeces.	1-10	0.07	0.23	0.3
Ibuprofen	G02CC01	1200-1800	1500	Levonorgestrel and norgestrel are metabolised in the liver to sulfate and glucuronide conjugates, which are excreted in the urine and to a lesser extent in the faeces.			0.02	0.05	0.07
Naproxen	G02CC02	500-2000	1250	It is metabolised in the liver and excreted mainly as glucuronide conjugates in the urine and faeces.		5-10			1
Levonorgestrel	G03AC03	0,03-0,125	0,075			0-10			
Medroxyprogesterone Acetate	G03AC06	10-1200	605						1
Desogestrel	G03AC09	0,05-0,15	0,1	It is largely metabolised in the liver via oxidation at the 17-OH group with the formation of androstenedione, which is further metabolised to the weakly androgenic androstereone and inactive etiocholanolone which are excreted in the urine mainly as glucuronides and sulfates. About 6% is excreted unchanged in the faeces after undergoing enterohepatic recirculation.	Mainly excreted in urine.		0.95	0	0.95
Testosterone	G03BA03	50-600	325	It is metabolised in the liver, initially by aromatic hydroxylation catalysed by the cytochrome P450 isoenzyme CYP3A4, to form 2-hydroxyethinyloestradiol and various conjugated metabolites.	30 to 55% of a dose excreted in urine as metabolites, 30 % of a dose excreted in faeces as metabolites.	5	0	0.1	0.1
Ethinylestradiol	G03CA01	0.15-3	0.22	Oestrogens are metabolised in the liver. A variety of sulfate and glucuronide conjugates are formed, and these are excreted in the urine and the bile.	Excreted in urine as metabolites.	2-13	0.09	0.5	0.59
Estradiol	G03CA03	0.4-1.8	1.1		Excreted as metabolites in urine, 23% of a dose eliminated in faeces.	0	0.05	0	0.05
Estrifol	G03CA04	0.5-3	1.75	It is metabolised in the liver and excreted mainly as glucuronide conjugates in the urine and faeces.		33	0	0.23	0.23
Provera (Medroxyprogesterone)	G03DA02	2-600	301	Gestodene is metabolised in the liver, less than 1% of a dose being excreted in the urine unchanged.	50% of a dose excreted in urine, 30% of a dose excreted in faeces.		0.05	0.05	0.1
Gestodene (Progesterone)	G03DA04	0.05-0.1	0.075	It is metabolised in the liver with 50 to 80% of a dose being excreted in the urine and up to 40% appearing in the faeces.	30% of a dose excreted in urine as metabolites.		0	0.34	0.5
Norethisteron	G03DC02	10-60	3.5				0.5	0.4	0.9
Lynestrenol	G03DC03	0.5-10	5	Metabolites are excreted in the bile and eliminated in the faeces. About 30% of a dose is excreted in the urine.	Excreted in urine.				1
Tibolone	G03DC05	2.5	2.5				0.3	0	0.3

Active Compound	ATC Code	DDD range (mg) Martindale Drug Reference	DDD mean (mg)	Martindale Drug Reference	BIAM2 database	TU-Harburg database	Unchanged in urine	Unchanged in feces	Total excretion factor unchanged
Cyproterone Acetate	G03HA01	100-300	200	About 35% of a dose is excreted in urine, the remainder being excreted in the bile.	Excreted in urine and faeces.		0.35	0.65	1
Cyproterone Acetate/Cyproteronacetaat	G03HA01	100-300	200	Cyproterone is metabolised by various pathways including hydroxylation and conjugation; about 35% of a dose is excreted in urine, the remainder being excreted in the bile.	Excreted in urine and faeces.		0.35	0.65	1
Flavoxate	G04BD02	600	600	Flavoxate is readily absorbed from the gastrointestinal tract and rapidly metabolised, about 50 to 60% of a dose being excreted in the urine within 24 hours as methyl flavone carboxylic acid.	57% of a dose excreted in urine.		0.57	0	0.57
Oxybutynin	G04BD04	10-30	20	Oxybutynin and its metabolites are excreted in the urine and faeces.					1
Tolterodine	G04BD07	2	2	Tolterodine is excreted primarily in the urine with about 17% appearing in the faeces; less than 1% of a dose is excreted as unchanged drug.	77 % of a dose are excreted in urine mainly as metabolites.		0.01	0.17	0.18
Sildenafil	G04BD08	5-10	7.5	Sildenafil is excreted mainly as metabolites in urine and faeces.			0.05	0.05	0.1
Sildenafil	G04BE03	20-100	60	Sildenafil is excreted as metabolites, mainly in the faeces, and to a lesser extent the urine.			0.05	0.05	0.1
Alfuzosine	G04CA01	5-10	7.5	It is extensively metabolised in the liver, mainly by the cytochrome P450 isoenzyme CYP3A4, to inactive metabolites that are excreted primarily in faeces via the bile. Only about 11% of a dose is excreted unchanged in the urine.	21 % of a dose eliminated in urine 79 % of a dose eliminated in faeces (3/4 as metabolites).		0.21	0.14	0.35
Tamsulosine	G04CA02	0.4-0.8	0.6	It is metabolised slowly in the liver primarily by the cytochrome P450 isoenzymes CYP2D6 and CYP3A4; it is excreted mainly in the urine as metabolites and some unchanged drug.	Mainly excreted in urine (9% excreted as unchanged drug).		0.09	0	0.09
Finasteride	G04CB01	5	5	It is metabolised in the liver, primarily by the cytochrome P450 isoenzyme CYP3A4, and excreted in urine and faeces as metabolites.	57 % of a dose excreted in faeces 39 % of a dose excreted in urine (as metabolites).	0-1	0.05	0.05	0.1
Dutasteride	G04CB02	0.5	0.5	Dutasteride is metabolised by the cytochrome P450 isoenzymes CYP3A4 and CYP3A5, and most of a dose is excreted as metabolites in the faeces.			0	0.05	0.05
Zomacton / Somatropin	H01AC01	4-8	6	It is metabolised in the liver and kidneys and excreted in bile.			0	1	1
Desmopressin	H01BA02	0.2-1.2	0.7						1
Fludrocortison	H02AA02	0.05-0.3	0.175	Corticosteroids are metabolised mainly in the liver but also in other tissues, and are excreted in the urine.	Excreted in urine and faeces.				1
Dexamethason	H02AB02	0.5-10	5	Up to 65% of a dose is excreted in urine within 24 hours.	Excreted in urine and faeces.		0.65	0.35	1
Prednisolone	H02AB06	2.5-60	31	Prednisolone is excreted in the urine as free and conjugated metabolites, with an appreciable proportion of unchanged prednisolone.		11-35	0.5	0	0.5
Levothyroxine	H03AA01	0.2	0.2	Levothyroxine is primarily metabolised in the liver and kidney to tri-iodothyronine (lithyronine) and, about 40%, to inactive reverse tri-iodothyronine (reverse T3) both of which undergo further deiodination to inactive metabolites. Further metabolites result from the deamination and decarboxylation of levothyroxine to tetra-iodothyroacetic acid. Levothyroxine undergoes enterohepatic recycling and excretion in the faeces.	Partly excreted in faeces.				1
Liothyronine	H03AA02	0.005-0.1	0.5						1

Active Compound	ATC Code	DDD range (mg) Martindale Drug Reference	DDD mean (mg)	Martindale Drug Reference	BIAM2 database	TU-Harburg database	Unchanged in urine	Unchanged in feces	Total excretion factor unchanged
Propylthiouracil	H03BA02	150-1200	675	It undergoes rapid first-pass metabolism in the liver, and is mainly excreted in the urine as the glucuronic acid conjugate, with less than 2% excreted as unchanged drug.	Eliminated in urine.		0.02	0	0.02
Carbamazole	H03BB01	15-60	37.5	Thiamazole has an elimination half-life from plasma of about 3 to 6 hours and is metabolised, probably by the liver, and excreted in the urine. Less than 12% of a dose of thiamazole may be excreted as unchanged drug. 3-Methyl-2-thiohydantoin has been identified as a metabolite of thiamazole.	Excreted mainly in urine.		0.12	0	0.12
Thiamazole Glucagon	H03BB02 H04AA01	15-60 0.2-2	37.5 1.1	Thiamazole has an elimination half-life from plasma of about 3 to 6 hours and is metabolised, probably by the liver, and excreted in the urine. Less than 12% of a dose of thiamazole may be excreted as unchanged drug. 3-Methyl-2-thiohydantoin has been identified as a metabolite of thiamazole.	Eliminated in urine.		0.12	0	0.12
Demeclocycline	J01AA01	600-1200	900	The renal clearance of demeclocycline is about half that of tetracycline.	30 % of a dose are excreted in urine.		0.3	0	0.3
Doxycycline	J01AA02	40-200	120	In patients with normal renal function about 40% of a dose is slowly excreted in the urine, although more is excreted by this route if the urine is made alkaline. However, the majority of a dose of doxycycline is excreted in the faeces after chelation in the intestines.			0.4	0.6	1
Mimocycline	J01AA08	100-200	150	It has a low renal clearance: only about 5 to 10% of a dose is excreted in the urine and up to about 34% is excreted in the faeces.	5 to 10 % of a dose eliminated in urine.		0.1	0.34	0.44
Amoxicillin	J01CA04	1000-6000	3500	Amoxicillin is metabolised to a limited extent to penicillic acid which is excreted in the urine. About 60% of an oral dose of amoxicillin is excreted unchanged in the urine in 6 hours by glomerular filtration and tubular secretion. High concentrations have been reported in bile; some may be excreted in the faeces.	Excreted in urine (75% as unchanged drug).		0.65	0.1	0.75
Phenoxymethylpenicillin Pheneticillin	J01CE02 J01CE05	1000-4000 500	2500 500	The unchanged drug and metabolites are excreted rapidly in the urine. Only small amounts are excreted in the bile.	60 % of a dose excreted in urine.		0.5 0.6	0.05 0	0.65 0.6
Benzathine Benzylpenicillin	J01CE08	900-1800	1350	Benzathine benzylpenicillin is relatively stable in the presence of gastric juice, but absorption from the gastrointestinal tract is variable. Plasma concentrations of benzylpenicillin after an oral dose are lower than those from the same dose of a soluble penicillin.	Eliminated in urine.				1
Flucloxacillin	J01CF05	1000-8000	4500	Flucloxacillin is metabolised to a limited extent and the unchanged drug and metabolites are excreted in the urine by glomerular filtration and renal tubular secretion. About 66% of an oral dose and 76% of a parenteral dose is excreted in the urine within 8 hours. Only small amounts are excreted in the bile.			0.7	0.05	0.75
Clavulanic Acid	J01CR02	200-800	500		40 to 60% of a dose excreted unchanged in urine.		0.6	0	0.6

Active Compound	ATC Code	DDD range (mg) Martindale Drug Reference	DDD mean (mg)	Martindale Drug Reference	BIAM2 database	TU-Harburg database	Unchanged in urine	Unchanged in feces	Total excretion factor unchanged
Cefotaxim	J01DD01	2000-6000	4000	After partial metabolism in the liver to desacetylcefotaxime and inactive metabolites, elimination is mainly by the kidneys and about 40 to 60% of a dose has been recovered unchanged in the urine within 24 hours; a further 20% is excreted as the desacetyl metabolite. Relatively high concentrations of cefotaxime and desacetylcefotaxime are achieved in bile and about 20% of a dose has been recovered in the faeces. About 40 to 65% of a dose of ceftriaxone is excreted unchanged in the urine, principally by glomerular filtration; the remainder is excreted in the bile and is ultimately found in the faeces as unchanged drug and microbiologically inactive compounds.	BIAM2 database to 60% of a dose excreted in urine.		0.5	0.2	0.7
Ceftriaxone	J01DD04	1000-2000	1500	About 10 to 20% of trimethoprim is metabolised in the liver and small amounts are excreted in the faeces via the bile, but most, about 40 to 60% of a dose, is excreted in urine, predominantly as unchanged drug, within 24 hours.	50-60		0.6	0.4	1
Trimethoprim	J01EA01	200-400	300	Elimination in the urine is dependent on pH. About 80 to 100% of a dose is excreted in the urine, of which about 60% is in the form of the acetyl derivative, with the remainder as unchanged drug and glucuronide.	25-80		0.6	0.2	0.8
Sulfamethoxazole	J01EC01	2000	2000	When co-trimoxazole is given orally, plasma concentrations of trimethoprim and sulfamethoxazole are generally around the optimal ratio of 1:20, although they may vary from 1:2 to 1:30 or more. The ratio of the two drugs is usually much lower in the tissues (often around 1:2 to 1:5) since trimethoprim, the more lipophilic drug, penetrates many tissues better than sulfamethoxazole and has a much larger volume of distribution. In urine the ratio may vary from 1:1 to 1:5 depending on the pH.	12-30		0.2	0	0.2
Co-trimoxazol	J01EE01	1920-2880	2400	It is extensively metabolised in the liver, and excreted in faeces via the bile; 5 to 10% of the parent drug is recovered from the faeces. At steady state, about 20% and 30% of a 250-mg or 500-mg dose as tablets, respectively, and about 40% of a 250-mg dose as suspension, is excreted in the urine as unchanged drug. 14-Hydroxycyclartrimycin as well as other metabolites are also excreted in the urine, accounting for 10 to 15% of the dose.			0.6	0	0.6
Clarithromycin	J01FA09	500-1000	750	About 6% of an oral dose (representing about 20% of the amount in the systemic circulation) is excreted in the urine.	10-40		0.3	0.05	0.35
Azithromycin	J01FA10	500-2000	1250		4-12		0.12	0	0.12

Active Compound	ATC Code	DDD range (mg) Martindale Drug Reference	DDD mean (mg)	Martindale Drug Reference	BIAM2 database	TU-Harburg database	Unchanged in urine	Unchanged in faeces	Total excretion factor unchanged
Ciprofloxacin	J01MA02	500-1500	1000	Ciprofloxacin is eliminated principally by urinary excretion, but non-renal clearance may account for about one-third of elimination and includes hepatic metabolism, biliary excretion, and possibly transmucosal secretion across the intestinal mucosa. At least 4 active metabolites have been identified. Oxociprofloxacin appears to be the major urinary metabolite and sulfoxiprofloxacin the primary faecal metabolite. Urinary excretion is by active tubular secretion as well as glomerular filtration and is reduced by probenecid; it is virtually complete within 24 hours. About 40 to 50% of an oral dose is excreted unchanged in the urine and about 15% as metabolites. Up to 70% of a parenteral dose may be excreted unchanged within 24 hours and 10% as metabolites. Faecal excretion over 5 days has accounted for 20 to 35% of an oral dose and 15% of an intravenous dose.	Mainly excreted in urine as unchanged drug. 30% of a dose eliminated in faeces as unchanged drug.	30-75	0.43	0.24	0.67
Norfloxacin	J01MA06	800-1200	1000	About 30% of a dose is excreted unchanged in the urine within 24 hours, producing high urinary concentrations; norfloxacin is least soluble at a urinary pH of 7.5. Urinary excretion is by tubular secretion and glomerular filtration and is reduced by probenecid, although plasma concentrations of norfloxacin are not generally affected. Some metabolism occurs, possibly in the liver, and several metabolites have been identified in urine, some with antibacterial activity. About 30% of an oral dose is recovered from the faeces.	30 % of a dose eliminated in urine.	12-40	0.28	0.35	0.63
Levofloxacin	J01MA12	250-1000	625	Levofloxacin is excreted largely unchanged, primarily in the urine with less than 5% as metabolites.			0.95	0	0.95
Nitrofur (zie Nitrofurantoin)	J01XE01			Nitrofurantoin is metabolised in the liver and most body tissues while about 30 to 40% of a dose is excreted rapidly in the urine as unchanged nitrofurantoin.	40 % of a dose excreted as unchanged in urine.		0.4	0	0.4
Nitrofurantoin	J01XE01	200-400	300	About 80% of a dose is excreted unchanged in the urine and about 11% as metabolites.	Eliminated in urine as metabolites.		0.4	0	0.4
Fluconazole	J02AC01	50-400	225	Itraconazole is also excreted as inactive metabolites in the bile or urine; 3 to 18% is excreted in the faeces as unchanged drug.			0.8	0	0.8
Itraconazole	J02AC02	100-400	250	About 60% of a dose eventually appears in the faeces. The amount excreted in the urine increases with increasing doses and up to 30% of a dose may be excreted in the urine, about half of it being unchanged drug.	80 % of a dose is eliminated in bile and faeces.		0	0.18	0.18
Rifampicin	J04AB02	600-1200	900	Aciclovir is excreted largely unchanged in the urine; by glomerular filtration and some active tubular secretion, with up to 14% appearing in the urine as the inactive metabolite 9-carboxymethoxymethylguanine. Faecal excretion may account for about 2% of a dose.	50 to 80 % excreted in urine as unchanged drug. Little excreted as metabolites.		0.15	0.8	0.95
Aciclovir	J05AB01	1000-3000	2000	About 86% of a dose is eliminated through the faeces (both as unchanged drug and as metabolites) and about 11% is excreted in the urine (3.5% as unchanged drug).	Mainly eliminated in faeces and a little in urine.		0.8	0.02	0.82
Ritonavir	J05AE03	100-1200	650				0.035	0.43	0.46

Active Compound	ATC Code	DDD range (mg) Martindale Drug Reference	DDD mean (mg)	Martindale Drug Reference	BIAM2 database	TU-Harburg database	Unchanged in urine	Unchanged in feces	Total excretion factor unchanged
Osetamivir	J05AH02	150	150	The carboxylate is not metabolised further and is eliminated in the urine. It is excreted primarily in the urine, by glomerular filtration and active tubular secretion. Small amounts are excreted in bile and found in faeces; there is some evidence for enterohepatic recirculation.			0.25	0	0.25
Methotrexate	L01BA01	15-50	32.5	Etoposide is excreted in urine and faeces as unchanged drug and metabolites: about 45% of a dose is reported to be excreted in urine over 72 hours.	66-95		0.81	0.15	0.96
Etoposide	L01CB01			After normal doses about 10% of a dose is excreted unchanged in the urine; small amounts are also present in bile and faeces.			0.85	0	0.85
Mitomycin	L01DC03	10-40	25	Megestrol acetate is highly protein bound in plasma. It undergoes hepatic metabolism, with 57 to 78% of a dose being excreted in the urine and 8 to 30% in the faeces.			0.19	0	0.19
Megestrol	L02AB01	400-800	600	More than 90% of a dose is excreted in urine, as unchanged drug and metabolites.			0.7	0.3	1
Goserelin (Triptorelin Acetate)	L02AE03	10	10				0.9	0	0.9
Tamoxifen	L02BA01	20-80	50	Tamoxifen is excreted slowly in the faeces, mainly as conjugates. Small amounts are excreted in urine.	1		0.05	0.1	0.15
Anastrozole	L02BG03	1	1	It is metabolised in the liver, and excreted in urine, chiefly as metabolites.			0.1	0	0.1
Letrozole	L02BG04	2.5	2.5	Most of an oral dose is slowly metabolised to an inactive carbinal metabolite, which is then excreted as the glucuronide in the urine.			0.05	0	0.05
Exemestane	L02BG06	25-50	37.5	Metabolites are excreted in the urine and faeces, and less than 1% of a dose is excreted unchanged in the urine.			0.005	0.005	0.01
Pegfilgrastim	L03AA13	0.5-1	0.75	It is mainly eliminated by neutrophil-mediated clearance, such that the serum concentration of pegfilgrastim declines rapidly with neutrophil recovery. It has a half-life of 15 to 80 hours after subcutaneous injection.					1
Glatiramer	L03AX13	20	20	About 43% of a dose is eliminated in the urine, mainly as glucuronides, and 49% is eliminated in the faeces via the bile.					1
Leflunomide	L04AA13	10-100	55	Ciclosporin is extensively metabolised in the liver and primarily excreted in faeces via the bile. About 6% of a dose is reported to be excreted in urine, less than 0.1% unchanged.			0.05	0.05	0.1
Ciclosporin	L04AD01	40-400	220	Tacrolimus is extensively metabolised in the liver, principally by cytochrome P450 isoenzyme CYP3A4, and excreted, primarily in bile, almost entirely as metabolites.			0.001	0	0.001
Tacrolimus	L04AD02			After oral or intravenous doses it disappears rapidly from the circulation and is extensively metabolised to mercaptopurine. The proportion of different metabolites is reported to vary between patients. Metabolites and small amounts of unchanged azathioprine and mercaptopurine are eliminated in the urine.			0	0.01	0.01
Azathioprine	L04AX01	50-450	250				0.1	0	0.1

Active Compound	ATC Code	DDD range (mg) Martindale Drug Reference	DDD mean (mg)	Martindale Drug Reference	BIAM2 database	TU-Harburg database	Unchanged in urine	Unchanged in faeces	Total excretion factor unchanged
Phenylbutazone	M01AA01	200-800	500	Excretion of indometacin and its metabolites is mainly in the urine with lesser amounts appearing in the faeces.	70 to 90% of a dose excreted in urine mainly as metabolites. 10% of a dose eliminated in faeces.		0.05	0.1	0.15
Indometacin	M01AB01	50-200	125	Diclofenac is metabolised to 4-hydroxydiclofenac, 5-hydroxydiclofenac, 3-hydroxydiclofenac and 4'-5'-dihydroxydiclofenac. It is then excreted in the form of glucuronide and sulfate conjugates, mainly in the urine (about 60%) but also in the bile (about 35%); less than 1% is excreted as unchanged diclofenac.	About 66% of a dose eliminated in urine. 33% of a dose excreted in faeces.	5-20	0.7	0.3	1
Diclofenac Artimetic (zie Diclofenac)	M01AB05 M01AB55	75-200	135	Misoprostol acid is further metabolised by oxidation in a number of body organs and is excreted mainly in the urine.	Mainly excreted in urine.	0-1	0.01 0.01	0.15 0.15	0.16 0.16
Misoprostol	M01AB55	0.8	0.8	Meloxicam, in the form of metabolites, is excreted in similar amounts in the urine and in the faeces; less than 5% of a dose is excreted unchanged.	50 % of a dose excreted in urine. 50% of a dose excreted in faeces.		0.95	0	0.95
Meloxicam	M01AC06	7.5-15	11.25	Celecoxib is metabolised in the liver mainly by the cytochrome P450 isoenzyme CYP2C9; the three identified metabolites are inactive as inhibitors of COX-1 or COX-2 enzymes. It is eliminated mainly as metabolites in the faeces and urine; less than 3% is recovered as unchanged drug.					0.05
Celebrex (Celecoxib)	M01AH01	200-400	300	Etoricoxib is extensively metabolised with less than 2% of a dose recovered in the urine as the parent drug. Excretion is mainly via the urine (70%) with only 20% of a dose appearing in the faeces.			0.03	0	0.03
Etoricoxib	M01AH05	30-120	75	About 80% of a dose is excreted in the urine as inactive or conjugated metabolites and less than 1% as unchanged 6-MNA.	80% of a dose excreted in urine, 10% excreted in faeces.		0.02	0.2	0.22
Nabumetone	M01AX01	1000	1000	Sodium aurothiomalate is mainly excreted in the urine, with smaller amounts in the faeces.	5% excreted in urine after 24h; 10% after one week.		0.01	0.1	0.11
Aurothiomalate/Sodium Aurothiomalate	M01CB01	1-10	5	About 70 to 80% of a dose is excreted in the urine mainly as unchanged drug; about 15% is metabolised in the liver.	80% of a dose are excreted in urine mainly as unchanged drug.		0.95	0.05	1
Baclofen	M03BX01	15-150	67.5	It is about 30% bound to plasma proteins. Tizanidine undergoes extensive first-pass metabolism in the liver mainly via the cytochrome P450 isoenzyme CYP1A2 and is excreted mainly in the urine as inactive metabolites.			0.8	0	0.8
Tizanidine	M03BX02	2-24	13	It is excreted in the urine, mainly as metabolites with a small amount of unchanged dantrolene; some is excreted in the bile.	25% of a dose excreted in urine as metabolites (less than 1% as unchanged). 40 to 50% excreted in faeces.		0.05	0	0.05
Dantrolene	M03CA01	25-400	212.5	Excretion mainly through the kidney, about 70 % of a daily dose excreted in the urine as active metabolite and up to 10% as allopurinol, remainder of the dose excreted in faeces.	Elimination in urine.		0.01	0.5	0.51
Allopurinol	M04AA01	100-900	500	It is metabolised in the liver, and is excreted mainly in the faeces; a small amount appears in the urine.		3-30	0.08	0.2	0.28
Benzbromarone	M04AB03	50-200	125	Most of the drug is excreted in the faeces but 10 to 20% is excreted in the urine and this proportion rises in patients with liver disorders.	60 to 80% excreted in faeces. 10 to 20% excreted in urine.		0.05	0.95	1
Colchicine	M04AC01	1-2	1.5				0.2	0.8	1

Active Compound	ATC Code	DDD range (mg) Martindale Drug Reference	DDD mean (mg)	Martindale Drug Reference	BIAM2 database	TU-Harburg database	Unchanged in urine	Unchanged in feces	Total excretion factor unchanged
Clodronate	M05BA02	1600-3200	2400	Clodronate is not metabolised. Over 70% of an intravenous dose is excreted unchanged in the urine within 24 hours, the remainder being sequestered to bone tissue.	Mainly excreted in urine.		0.7	0	0.7
Alendronate Sodium	M05BA04	10-40	25	About half of the absorbed portion is excreted in the urine; the remainder is sequestered to bone for a prolonged period.	50% of a dose excreted in urine.	50	0.5	0	0.5
Bonviva/Ibandronate Sodium	M05BA06	2-50	26	About half of the absorbed portion is sequestered to bone; the remainder is excreted in urine. Plasma protein binding is about 87%. Bisphosphonates do not appear to be metabolised, and the unabsorbed fraction of ibandronate is excreted unchanged in the faeces.	Mainly excreted in urine as unchanged drug.		0.5	0.05	0.55
Risedroninezuur/Risedronate	M05BA07	30-150	90	About half of the absorbed portion is excreted in the urine within 24 hours; the remainder is sequestered to bone for a prolonged period. Unabsorbed drug is eliminated unchanged in the faeces.			0.5	0.5	1
Strontium Ranelate	M05BX03	2000	2000	It is not metabolised, and has a half-life of about 60 hours. Excretion occurs via the kidneys and gastrointestinal tract.					1
Colecalciferol	M05XX	300	300		Mainly excreted in faeces.		0	0.95	0.95
Hydroquinine	M09AA01	2.5	2.5		Mainly excreted in urine as metabolites.		0.05	0	0.05
Droperidol	N01AX01								
Prilocaine	N01BB20	100-400	250	It is rapidly metabolised mainly in the liver and also in the kidneys and is excreted in the urine mainly as metabolites.			0.05	0	0.05
Morphine	N02AA01	5-20	12.5	Up to 10% of a dose of morphine may eventually be excreted, as conjugates, through the bile into the faeces. The remainder is excreted in the urine, mainly as conjugates. About 90% of total morphine is excreted in 24 hours with traces in urine for 48 hours or more.			0.05	0	0.05
Oxycodone	N02AA05	20-400	210	Both metabolites undergo glucuronidation and are excreted with unchanged drug in urine.					1
Fentanyl	N02AB03	0.8-4	2.4	Metabolites and some unchanged drug are excreted mainly in the urine.					1
Buprenorphine	N02AE01	1-30	15	Metabolites are excreted in the urine, but very little unchanged drug is excreted in this way.	70% of a dose excreted in faeces as unchanged drug, 20% in urine as metabolites.		0	0.7	0.7
Tramadol	N02AX02	200-400	300	Tramadol is excreted mainly in the urine, predominantly as metabolites.	95% of a dose excreted in urine mainly as metabolites. About 5% are excreted in faeces.	10-30	0.2	0.05	0.25
Acetylsalicylzuur (Aspirin)	N02BA01	4000-8000	6000	Salicylate is also excreted unchanged in the urine; the amount excreted by this route increases with increasing dose and also depends on urinary pH, about 30% of a taken dose being excreted in alkaline urine compared with 2% of a dose in acidic urine. Renal excretion involves glomerular filtration, active renal tubular secretion, and passive tubular reabsorption.	Eliminated as metabolites and unchanged compound depending on the pH and the dose taken - PH = 6, 10%; PH = 8, 80%. In bile depending on the urine pH: PH = 6, 90%, PH = 8, 20%.				
Carbasalate Calcium	N02BA15	400-3000	1700	Carbasalate calcium is a 1:1 complex of calcium acetylsalicylate and urea. It is metabolised to aspirin after absorption and thus has the actions of aspirin.	See Aspirin.		0.08	0	0.08

Active Compound	ATC Code	DDD range (mg) Martindale Drug Reference	DDD mean (mg)	Martindale Drug Reference	BIAM2 database	TU-Harburg database	Unchanged in urine	Unchanged in feces	Total excretion factor unchanged
Paracetamol	N02BE01	2000-4000	3000	Paracetamol is metabolised mainly in the liver and excreted in the urine mainly as the glucuronide and sulfate conjugates. Less than 5% is excreted as unchanged paracetamol.	Excreted in urine (3% as unchanged and 97% as metabolites).	3-4	0.04	0	0.04
Sumatriptan	N02CC01	50-200	125	Sumatriptan is extensively metabolised in the liver predominantly by monoamine oxidase type A and is excreted mainly in the urine as the inactive indole acetic acid derivative and its glucuronide. Sumatriptan and its metabolites also appear in the faeces.	40% of a dose are eliminated in urine (half as unchanged) 60% of a dose are excreted in faeces mainly as metabolites.		0.2	0.05	0.25
Pizotifen	N02CX01	1.5-4.5	3.5	Over half of a dose is excreted in the urine, chiefly as metabolites; a significant proportion is excreted in the faeces.	50% of a dose excreted in urine 30% of a dose excreted in faeces.		0.05	0.3	0.35
Phenobarbital/Fenobarbital	N03AA02	60-200	130	About 25% of a dose is excreted in the urine unchanged at normal urinary pH.	About 30% of a dose is excreted unchanged in urine, the rest as metabolites.	19-67	0.43	0	0.43
Primidone	N03AA03	750-2000	1375	It is excreted in urine as unchanged drug (40%) and metabolites.			0.4	0	0.4
Phenytoin/Fenytoin	N03AB02	150-600	325	Phenytoin undergoes enterohepatic recycling and is excreted in the urine, mainly as its hydroxylated metabolite, in either free or conjugated form.	60 to 70% of a dose is excreted in urine as metabolites (1 to 5% as unchanged drug) 5 to 10% are excreted unchanged in faeces.	2-10	0.05	0.1	0.15
Ethosuximide	N03AD01	500-2000	1250	Ethosuximide is excreted in the urine mainly in the form of its metabolites, either free or conjugated, but about 12 to 20% is also excreted unchanged.			0.2	0	0.2
Clonazepam	N03AE01	4-20	12	It is excreted mainly in the urine almost entirely as its metabolites in free or conjugated form.	Mainly excreted as metabolites (less than 1% as unchanged drug).		0.01	0	0.01
Carbamazepine	N03AF01	100-2000	1050	Slowly and irregularly absorbed from the gastrointestinal tract, extensively metabolised in the liver, excreted in urine almost entirely in the form of its metabolites, some is also excreted in faeces.	70% of a dose excreted in urine mainly as metabolites and 1 to 2% as unchanged drug.	1-3	0.02	0.1	0.12
Oxcarbazepine	N03AF02	600-2400	1500	Oxcarbazepine is excreted in the urine mainly as metabolites; less than 1% is excreted as unchanged drug.			0.01	0	0.01
Valproïnezuur / Sodium Valproate	N03AG01	600-1800	1200	It is excreted in the urine almost entirely in the form of its metabolites; small amounts are excreted in faeces and expired air.	3% of a dose are excreted in urine as metabolites. Very low elimination in faeces.		0.01	0.03	0.04
Vigabatrin	N03AG04	1000-3000	2000	About 60 to 80% of an oral dose is excreted in urine as unchanged drug.	50 to 70 % of a dose are eliminated in urine in 24h as unchanged drug.		0.7	0	0.7
Lamotrigine	N03AX09	25-500	260	It is extensively metabolised in the liver and excreted almost entirely in urine, principally as an inactive glucuronide conjugate.	70% of oral dose are excreted in urine (70 to 90% as metabolites). About 2% of oral dose are excreted in faeces.		0.14	0.02	0.16
Taloxa (Felbamate)	N03AX10	1200-3600	2400	Felbamate is excreted mainly in the urine as metabolites and unchanged drug (40 to 50%); less than 5% appears in the faeces.	90% of a dose are excreted in urine (half as unchanged drug) and 50 to 80% of a dose are excreted in urine as metabolites; mean plasma elimination half-life is about 21 hours.		0.45	0.05	0.5
Topamax/Topiramate	N03AX11	25-800	412.5	Most of a dose excreted unchanged in the urine with the remainder appearing in faeces	80% of a dose are excreted in urine as unchanged drug. 10 to 20 % of a dose are eliminated in faeces.	60-100	0.8	0	0.8
Gabapentin	N03AX12	900-3600	2250	Not extensively metabolised to inactive metabolites; about 95% of a dose excreted as unchanged drug and metabolites in urine.			0.8	0.2	1
Levetiracetam	N03AX14	500-3000	1750	About 98% of a dose is excreted in the urine as unchanged drug.			0.95	0	0.95
Pregabalin	N03AX16	150-600	325				0.98	0	0.98
Trifluymendyl	N04AA01	1-15	8						1

Active Compound	ATC Code	DDD range (mg) Martindale Drug Reference	DDD mean (mg)	Martindale Drug Reference	BIAM2 database	TU-Harburg database	Unchanged in urine	Unchanged in feces	Total excretion factor unchanged
Biperiden	N04AA02	6-16	11	Biperiden is readily absorbed from the gastrointestinal tract, but bioavailability is only about 30% suggesting that it undergoes extensive first-pass metabolism. Biperiden has an elimination half-life of about 20 hours.					1
Dexetimide	N04AA08	0.5-1	0.75						1
Orphenadrine	N04AB02	150-400	275	It is mainly excreted in the urine as metabolites and small amounts of unchanged drug. It is rapidly excreted in the urine both unchanged and in the form of metabolites. About 80% of an oral dose of levodopa is excreted in the urine within 24 hours, mainly as dihydroxyphenylacetic and homovanillic acids. Only small amounts of levodopa are excreted unchanged in the faeces.	60% of a dose is excreted in urine (8% unchanged). Excreted in urine as metabolites and unchanged drug.	8-30	0.08	0	0.08
Carbidopa in Levodopa	N04BA01	70-200	135	About 80 % of an oral dose excreted in the urine, mainly as metabolites, only small amounts excreted unchanged in faeces.	Excreted in urine as metabolites.		0.05	0.05	0.1
Levodopa	N04BA01	250-8000	4125	It is mainly excreted unchanged in the urine by glomerular filtration and tubular secretion although small amounts of an acetylated metabolite have also been detected in urine; the plasma elimination half-life is reported to be about 15 hours in patients with normal renal function but is significantly prolonged in the elderly and in patients with renal impairment. The rate of elimination may be increased by acidification of the urine.	Excreted in urine for 90% of a dose, 60% are excreted.		0.05	0.05	0.1
Amantadine	N04BB01	100-400	250	It is excreted mainly in faeces via the bile, with small amounts in urine.	Mainly eliminated in faeces as metabolites. (70% of a dose) Low elimination in urine (6%).	86-90	0.9	0	0.9
Bromocriptine	N04BC01	2-30	16				0.05	0.06	0.11
Pergolide	N04BC02	1-3	2	It is excreted mainly in the urine in the form of metabolites.			0.05	0	0.05
Ropinidole	N04BC04	3-9	6	Ropinidole is extensively metabolised in the liver, primarily by the cytochrome P450 isoenzyme CYP1A2, and excreted in the urine as inactive metabolites; less than 10% of an oral dose is excreted as unchanged drug.	90% of a dose are excreted in urine mainly as metabolites.		0.1	0	0.1
Selegiline	N04BD01	1.25-10	5.5	Selegiline is excreted as metabolites mainly in the urine and about 15% appears in the faeces.	50% of a dose is excreted in urine unchanged and as metabolites, 2 to 15% of a dose are eliminated in faeces.		0.05	0.05	0.1
Entacapone	N04BX02	200-2000	1100	It is eliminated mainly in the faeces with about 10 to 20% being excreted in the urine, mainly as glucuronide conjugates.	80 to 90% excreted in faeces as metabolites.		0.05	0.05	0.1
Chlorpromazine	N05AA01	100-1000	550	It is subject to considerable first-pass metabolism in the gut wall and is also extensively metabolised in the liver and is excreted in the urine and bile in the form of numerous active and inactive metabolites.	Excreted in urine and faeces.				1
Levomepromazine	N05AA02	25-200	112.5	Fluphenazine sulfide and 7-hydroxyfluphenazine were identified in the urine and faeces.	Excreted in urine and faeces as metabolites.		0.05	0.05	0.1
Fluphenazine	N05AB02	2-100	51	Perphenazine is extensively metabolised; up to 70% is excreted in the urine mainly as metabolites, with about 5% being excreted in the faeces.	Excreted in urine and faeces.				1
Perphenazine	N05AB03	12-64	39				0.05	0.05	0.1
Pencyazine	N05AC01	15-300	157.5		Excreted in urine and faeces as metabolites.				1

Active Compound	ATC Code	DDD range (mg) Martindale Drug Reference	DDD mean (mg)	Martindale Drug Reference	BIAM2 database	TU-Harburg database	Unchanged in urine	Unchanged in feces	Total excretion factor unchanged
Haloperidol	N05AD01	1-30	15.5	It is metabolised in the liver and is excreted in the urine and, via the bile, in the faeces; there is evidence of enterohepatic recycling.					1
Pipamperone	N05AD05	80-360	220						1
Bromperidol	N05AD06	1-50	25						1
Flupentixol	N05AF01	6-18	12	It is also extensively metabolised in the liver and is excreted in the urine and faeces in the form of numerous metabolites.					1
Zuclopenthixol	N05AF05	20-150	85	Paths of metabolism of zuclopenthixol include sulfoxidation, side-chain N-dealkylation, and glucuronic acid conjugation. It is mainly excreted in the faeces as unchanged drug and its N-dealkylated metabolite.			0	0.95	0.95
Pimozide	N05AG02	2-20	11	Pimozide is metabolised in the liver mainly by N-dealkylation and excreted in the urine and faeces in the form of metabolites and unchanged drug.	80% of a dose is excreted in faeces as unchanged. Low excretion in urine as metabolites.		0	0.8	0.8
Penfluridol	N05AG03	3-40	21.5	It is almost completely metabolised and routes of metabolism include N-demethylation, hydroxylation, and N-oxidation; the desmethyl metabolite (norclozapine) has limited activity. Metabolites and trace amounts of unchanged drug are excreted mainly in the urine and also in the faeces.	50% of a dose excreted in urine as metabolites; 40 % of a dose eliminated in faeces as metabolites.		0.05	0.05	0.1
Clozapine	N05AH02	12.5-300	156	About 57% of a dose is excreted in the urine, mainly as metabolites, and about 30% appears in the faeces.			0.05	0.3	0.35
Olanzapine	N05AH03	5-20	12.5	It is excreted mainly as inactive metabolites with about 73% of a dose appearing in the urine and about 20% in the faeces.			0.05	0.05	0.1
Quetiapine	N05AH04	50-800	425	It is excreted in the urine and faeces, mainly as unchanged drug.	30 to 40% of a dose excreted in urine mainly as unchanged drug.		0.4	0	0.4
Subitride	N05AL01	200-1200	700	Lithium is excreted mainly in the urine; only a small amount can be detected in the faeces, saliva, and sweat.	Low excretion in faeces.	95	0.95	0.05	1
Lithium	N05AN01	1000-3000	2000	Excretion is mainly in the urine and, to a lesser extent, in the faeces.	70% of a dose excreted in urine and 30% of a dose eliminated in faeces.		0.7	0.3	1
Risperidone	N05AX09	2-12	7	Elimination is mostly in the faeces (about 55%), with about 25% of a dose appearing in the urine, mainly in the form of metabolites.			0.05	0.55	0.6
Aripiprazole	N05AX12	5-30	17.5	Diazepam is extensively metabolised in the liver, notably via the cytochrome P450 isoenzyme CYP2C19; in addition to desmethyl-diazepam, its active metabolites include oxazepam, and temazepam. It is excreted in the urine, mainly in the form of free or conjugated metabolites.			0.03	0.05	0.08
Diazepam	N05BA01	6-30	18	Unchanged drug and metabolites are excreted in the urine, mainly as conjugated metabolites.	Excreted in urine and faeces as metabolites.	1-5	0.05	0.05	0.1
Chlordiazepoxide	N05BA02	10-300	155	It is largely metabolised to the inactive glucuronide which is excreted in the urine.	60% of a dose excreted in urine. Less than 10% excreted in faeces.	1-15	0.05	0.1	0.15
Oxazepam	N05BA04	45-120	80						1
Clorazepic Acid/Clorazepinezuur	N05BA05	15-90	52.5						1
Tranxene/Diploassium Clorazepate	N05BA05	15-60	37.5		Eliminated in urine as metabolites.				1

Active Compound	ATC Code	DDD range (mg) Martindale Drug Reference	DDD mean (mg)	Martindale Drug Reference	BIAM2 database	TU-Harburg database	Unchanged in urine	Unchanged in feces	Total excretion factor unchanged
Lorazepam	N05BA06	1-10	5.5	Lorazepam is metabolised in the liver to the inactive glucuronide, and excreted in urine.	88% of a dose are excreted in urine (94% as metabolites), less than 10% is excreted in faeces.		0.05	0.1	0.15
Bromazepam	N05BA08	6-60	33						1
Clobazam	N05BA09	20-60	40	Clobazam is excreted unchanged and as metabolites mainly in the urine.	80% of a dose excreted in urine mainly as metabolites.		0.05	0	0.05
Praxepam	N05BA11	30-60	45		22% of a dose excreted in urine as metabolites; 7% is excreted in faeces.		0	0.07	0.07
Xanax (zie Alprazolam)	N05BA12				80% of a dose excreted in urine.		0.8	0	0.8
Alprazolam	N05BA12	0.5-10	5.5	Alprazolam is excreted in urine as unchanged drug and metabolites.			0.8	0	0.8
Atarax (zie Hydroxyzine)	N05BB01						0.95	0	0.95
Hydroxyzine	N05BB01	200-400	300	Buspirone is excreted mainly as metabolites in the urine, and also in the faeces.	Mainly excreted in urine.		0.95	0	0.95
Buspiron	N05BE01	45-60	52.5	It undergoes extensive first-pass metabolism and is excreted in the urine, chiefly as conjugated metabolites.	30 to 60 % of a dose eliminated in urine 20 to 40% eliminated in faeces.		0.6	0.4	1
Flurazepam	N05CD01	15-30	22.5	It is excreted in the urine in the form of its metabolites (free or conjugated) with only small amounts of a dose appearing unchanged. Up to about 20% of an oral dose is found in the faeces.	23% of a dose excreted in urine mainly as metabolites.				1
Nitrazepam	N05CD02	5-10	7.5	It is extensively metabolised in the liver and excreted mainly in the urine as metabolites (free or conjugated).	90% of a dose excreted in urine 10 % in faeces.		0.05	0.2	0.25
Flunitrazepam	N05CD03	0.5-2	1.25				0.9	0.1	1
Lormetazepam	N05CD06	0.5-1.5	1		95% of a dose are eliminated in urine as metabolites.		0.05	0	0.05
Temazepam	N05CD07	10-40	25	It is excreted mainly in the urine in the form of its inactive glucuronide conjugate together with small amounts of the demethylated derivative, oxazepam, also in conjugated form.	80% of a dose is excreted in urine 10 % is excreted in faeces.				
Dormicum / Midazolam Hydrochloride	N05CD08	7.5-15	11.25	Midazolam metabolites are excreted in the urine, mainly as glucuronide conjugates.	90% of a dose excreted in urine (3/4 as metabolites).		0.8	0.1	0.9
Midazolam	N05CD08	2.5-15	8	Midazolam metabolites are excreted in the urine, mainly as glucuronide conjugates.	90% of a dose excreted in urine (3/4 as metabolites).	1	0.15	0	0.15
Loprazolam	N05CD11	1-2	1.5		80% of a dose are excreted in urine mainly as metabolites; 95% of a dose are excreted in faeces after 6 days.		0.1	0	0.1
Zopiclone	N05CF01	7.5	7.5	Zopiclone is extensively metabolised in the liver: the 2 major metabolites, the less active zopiclone N-oxide and the inactive N-desmethylzopiclone, are excreted mainly in the urine. About 50% of a dose is converted by decarboxylation to inactive metabolites, which are partly eliminated via the lungs as carbon dioxide. Only about 5% of a dose appears unchanged in the urine and about 16% appears in the faeces.	75% of a dose are excreted in urine as metabolites and unchanged drug, 16% of a dose are eliminated in faeces.		0.05	0.16	0.21
Zolpidem	N05CF02	10	10	It is metabolised primarily by the cytochrome P450 isoenzyme CYP3A4; the inactive metabolites of zolpidem are excreted in the urine and faeces.	56% of a dose are excreted in urine as metabolites; 37% of a dose are excreted in faeces as metabolites.				
Melatonin	N05CH01	3	3	Imipramine is excreted in the urine, mainly in the form of its metabolites, either free or in conjugated form; small amounts are excreted in the faeces via the bile.	Mainly excreted in urine as metabolites. 40% of a dose are eliminated in urine in 24 h and 70% in 72 h as metabolites. Low elimination in faeces.		0	0	0
Imipramine	N06AA02	50-200	125				0.05	0.05	0.1

Active Compound	ATC Code	DDD range (mg) Martindale Drug Reference	DDD mean (mg)	Martindale Drug Reference	BIAM2 database	TU-Harburg database	Unchanged in urine	Unchanged in faeces	Total excretion factor unchanged
Clomipramine	N06AA04	10-250	130	About two-thirds of a single dose of clomipramine is excreted in the urine, mainly in the form of its metabolites, either free or in conjugated form; the remainder of the dose is excreted in the faeces.	60% of a dose excreted in urine mainly as metabolites, 40% of a dose as faeces.		0.05	0.33	0.38
Amitriptyline	N06AA09	10-300	155	Amitriptyline is excreted in the urine, mainly in the form of its metabolites, either free or in conjugated form.	Excreted in urine as unchanged drug (1%) and metabolites.	0-2	0.01	0	0.01
Nortriptyline	N06AA10	10-150	80	Doxepin is excreted in the urine, mainly in the form of its metabolites, either free or in conjugated form.	Excreted in urine as unchanged drug and metabolites.				1
Doxepin	N06AA12	10-300	155	Doxepin is excreted in the urine, mainly in the form of its metabolites; small amounts are also excreted in the faeces.	Excreted in urine.		0.05	0	0.05
Dosulepin	N06AA16	50-225	137.5	Maprotiline is excreted in the urine, mainly in the form of its metabolites, either in free or in conjugated form; appreciable amounts are also excreted in the faeces.	57% of a dose are eliminated in urine mainly as metabolites, 30% of a dose are eliminated in faeces.		0.05	0.05	0.1
Maprotiline	N06AA21	25-225	125	Fluoxetine is extensively metabolised, by demethylation, in the liver to its primary active metabolite norfluoxetine. Excretion is mainly via the urine.	60% of a dose eliminated in urine 16 % of a dose eliminated in faeces.	2-7	0.05	0.3	0.35
Fluoxetine	N06AB03	20-60	40	Citalopram is metabolised by demethylation, deamination, and oxidation to active and inactive metabolites. It is excreted mainly via the liver (85%) with the remainder via the kidneys. About 12% of the daily dose is excreted in the urine as unchanged drug.	Mainly eliminated in faeces, 12 to 13 % of a dose excreted in urine as unchanged drug and 20 % as metabolites.		0.08	0.16	0.24
Citalopram	N06AB04	20-60	40	The elimination half-life of paroxetine is reported to be about 21 hours. Excretion is via the urine (about 64%) and the faeces (about 36%), mainly as metabolites in both cases.	64% of a dose is excreted in urine as metabolites, 36% of a dose is excreted in faeces as metabolites.		0.19	0.78	0.97
Paroxetine	N06AB05	20-60	40	Sertraline is excreted in about equal amounts in the urine and faeces, mainly as metabolites.	50% of a dose is excreted in urine as metabolites 50% is excreted in faeces.	2-7	0.05	0.05	0.1
Sertraline	N06AB06	50-200	125	It is extensively metabolised in the liver by oxidative demethylation and deamination, to inactive metabolites. Excretion is mainly in the urine; about 2% of a dose is excreted as unchanged drug.	94% of a dose eliminated in urine as metabolites in 48hrs.	0-1	0.05	0.05	0.1
Fluvoxamine	N06AB08	50-300	175	It is excreted mainly via the liver (85%) with the remainder via the kidneys. About 12% of the daily dose is excreted in the urine as unchanged drug.			0.02	0	0.02
Escitalopram	N06AB10	10-20	15	Metabolites of moclobemide and a small amount of unchanged drug are excreted in the urine.	More than 90% of a dose are excreted in urine.		0.12	0	0.12
Moclobemide	N06AG02	300-600	450	Mianserin is excreted in the urine, almost entirely as its metabolites, either free or in conjugated form; some is also found in the faeces.	75% of a dose are excreted in urine mainly as metabolites, 25% are excreted in faeces.		0.05	0	0.05
Mianserin	N06AX03	30-200	115	Trazodone is excreted mainly in the urine almost entirely in the form of its metabolites, either in free or in conjugated form; some is excreted in the faeces via biliary elimination.	70 to 75% of a dose eliminated in urine, 25 to 30% of a dose eliminated in faeces.		0.05	0.25	0.3
Trazodone	N06AX05	150-600	375				0.7	0.3	1

Active Compound	ATC Code	DDD range (mg) Martindale Drug Reference	DDD mean (mg)	Martindale Drug Reference	BIAM2 database	TU-Harburg database	Unchanged in urine	Unchanged in feces	Total excretion factor unchanged
Mirtazapine	N06AX11	15-45	30	Mirtazapine is extensively metabolised in the liver and the major biotransformation pathways are demethylation and oxidation followed by glucuronide conjugation; cytochrome P450 isoenzymes involved are CYP2D6, CYP1A2, and CYP3A4. The N-desmethyl metabolite is pharmacologically active. Elimination is via urine (75%) and faeces (15%).	Some of the dose is excreted in urine as metabolites.		0.75	0.15	0.9
Bupropion	N06AX12	200-300	250	The metabolites of bupropion are excreted primarily in the urine; less than 1% of the parent drug is excreted unchanged.			0.01	0	0.01
Venlafaxine	N06AX16	75-375	225	Venlafaxine is excreted mainly in the urine, mainly in the form of its metabolites, either free or in conjugated form; about 2% is excreted in the faeces.	87% of a dose are excreted in urine mainly as metabolites.		0.05	0.02	0.07
Duloxetine	N06AX21	40-120	80	These and other metabolites are principally excreted in the urine; about 20% is excreted in the faeces. Less than 1% of a dose is excreted in the urine as unchanged duloxetine.			0.01	0.2	0.21
Methyphenidate	N06BA04	10-60	35	It is excreted as metabolites mainly in the urine with small amounts appearing in the faeces; less than 1% appears in the urine as unchanged methyphenidate.			0.01	0	0.01
Mocetinil	N06BA07	200-400	300	Excretion is mainly through the kidneys with less than 10% of the dose being eliminated unchanged.	Mainly excreted in urine (10% as unchanged).		0.1	0	0.1
Atomoxetine	N06BA09	40-80	60	It is excreted in the urine as glucuronide metabolites and a small amount of unchanged drug; less than 17% of a dose is excreted in the faeces.			0.05	0.17	0.22
Rivastigmine	N06DA03	3-6	4.5	After oral use, more than 90% of a dose is excreted in the urine within 24 hours; no unchanged rivastigmine is detected in the urine. Less than 1% of a dose appears in the faeces.	more than 90% of a dose are excreted in urine mainly as metabolites.		0.01	0.01	0.02
Galantamine	N06DA04	8-16	12	The majority of a single oral dose is recovered in the urine with up to about 6% detected in the faeces; about 20 to 30% of the dose is excreted in the urine as unchanged galantamine.			0.25	0.06	0.31
Mementine	N06DX01	5-20	12.5	The majority of a dose is excreted unchanged via the kidney; some active renal tubular secretion and reabsorption occurs.			0.95	0	0.95
Mestinon/Pyridostigmine	N07AA02	300-1500	900	Pyridostigmine is excreted mainly in the urine as unchanged drug and metabolites.			0.95	0	0.95
Pyridostigmine	N07AA02	300-1200	750	Pyridostigmine is excreted mainly in the urine as unchanged drug and metabolites.			0.95	0	0.95
Disigmine	N07AA03	5-20	12.5						1
Ubretid (zie Disigmine)	N07AA03								1
Nicotine	N07BA01	2-30	16	Nicotine is metabolised mainly in the liver via the cytochrome P450 isoenzyme CYP2A6 to cotinine and nicotine-N-oxide. Nicotine and its metabolites are excreted in the urine.	Mainly excreted in urine.	5-10	0.2	0	0.2
Disulfiram	N07BB01	125-500	310	Diethylthiocarbamate is metabolised in the liver to its glucuronide and methyl ester and to diethylamine, carbon disulfide, and sulfate ions. Metabolites are excreted primarily in the urine; carbon disulfide is exhaled in the breath.	20% of a dose excreted in faeces the rest is eliminated in urine as metabolites.		0	0.2	0.2
Acamprosate	N07BB03	1000-2000	1500	Acamprosate does not appear to be metabolised and is excreted unchanged in the urine.					1

Active Compound	ATC Code	DDD range (mg) Martindale Drug Reference	DDD mean (mg)	Martindale Drug Reference	BIAM2 database	TU-Harburg database	Unchanged in urine	Unchanged in faeces	Total excretion factor unchanged
Naltrexone	N07BB04	50-150	100	Naltrexone and its metabolites are excreted mainly in the urine. Less than 1% of an oral dose of naltrexone is excreted unchanged. These metabolites are excreted in the faeces and urine with unchanged methadone. Urinary excretion of methadone is pH-dependent, the lower the pH the greater the clearance.	Elimination in urine and faeces.		0.01	0	0,01
Methadone	N07BC02	10-120	65		Excreted in urine (40 % after 24 h and 95% after 73 h).		0.9	0	0.9
Betahistine	N07CA01	24-48	36	Cimnazine is excreted in the faeces mainly as unchanged drug, and in the urine predominantly as metabolites.	Mainly excreted in urine.		0.95	0	0,95
Cimnazine	N07CA03	75-225	150	Chloroquine and its metabolites are excreted in the urine, with about half of a dose appearing as unchanged drug and about 10% as the monodesethyl metabolite.	6% of a dose excreted in urine. 25% of a dose excreted in faeces.		0.5	0.25	0,75
Hydroxychloroquine	P01BA02	150-300	225				0	0.95	0,95
Nicosamide	P02DA01	1000-2000	1500	Corticosteroids are metabolised mainly in the liver but also in other tissues, and are excreted in the urine.	Mainly excreted in faeces. Eliminated in urine as metabolites.				1
Bedometason	R01AD01	0.4-0.8	0.6						1
Salbutamol	R03AC02	1-20	10.5	Salbutamol is rapidly excreted, mainly in the urine, as metabolites and unchanged drug; a smaller proportion is excreted in the faeces. It is excreted largely unchanged in the urine, with small amounts of metabolites produced by hepatic metabolism.	50% of a dose are excreted in urine.		0.5	0.05	0,55
Ephedrine	R03CA02	3-30	16.5		70% of a dose excreted in urine as unchanged drug.		0.7	0	0.7
Theophylline	R03DA04	300-1200	750	The metabolites are excreted in the urine. In adults, about 10% of a dose of theophylline is excreted unchanged in the urine, but in neonates around 50% is excreted unchanged, and a large proportion is excreted as caffeine. It is extensively metabolised in the liver by cytochrome P450 isoenzymes CYP3A4, CYP2A6, and CYP2C9 and is excreted principally in the faeces via the bile.	10% of a dose excreted in urine as unchanged drug 80% are excreted as metabolites.	5-21	0.12	0	0,12
Montelukast	R03DC03	10	10		Mainly excreted in faeces.		0	0.95	0,95
Bromhexine	R05CB02	8-16	12	About 85 to 90% of a dose is excreted in the urine mainly as metabolites.			0.05	0	0,05
Codeine	R05DA04	40-240	140	Codeine and its metabolites are excreted almost entirely by the kidney, mainly as conjugates with glucuronic acid. Unchanged drug and metabolites are excreted principally in the urine.	80% of a dose eliminated in urine (12% as unchanged drug).	1-10	0.12	0	0,12
Clemastine	R06AA04	2-6	4		Mainly eliminated in urine.		0.95	0	0,95
Alimemazine	R06AD01	20-100	60						1
Cyclizine	R06AE03	50-200	125	Less than 1% of the total oral dose is eliminated in the urine in 24 hours.	Mainly excreted in urine.				1
Cetirizine	R06AE07	10	10	Cetirizine is excreted primarily in the urine mainly as unchanged drug.	Mainly excreted in urine as unchanged drug.	6-79	0.95	0	0,95
Levocetirizine	R06AE09	5	5						1
Loratadine	R06AX13	10	10	Most of a dose is excreted equally in the urine and faeces, mainly in the form of metabolites.	66% of a dose are excreted in urine mainly as metabolites, 40% of a dose are excreted in faeces.		0.05	0.05	0,1
Semprex/Acrivastine	R06AX18	24	24	Acrivastine along with an active metabolite is excreted principally in the urine. Excretion is mainly in the faeces with only 10% being present in the urine.					1
Fexofenadine	R06AX26	120-180	150				0.1	0.9	1
Desloratadine	R06AX27	5	5						1

Active Compound	ATC Code	DDD range (mg) Martindale Drug Reference	DDD mean (mg)	Martindale Drug Reference	BIAM2 database	TU-Harburg database	Unchanged in urine	Unchanged in feces	Total excretion factor unchanged
Chloramphenicol	S01AA01	4000-8000	6000	Chloramphenicol is excreted mainly in the urine but only 5 to 10% of an oral dose appears unchanged; the remainder is inactivated in the liver, mostly by conjugation with glucuronic acid. About 3% is excreted in the bile. However, most is reabsorbed and only about 1%, mainly in the inactive form, is excreted in the faeces.	90% of a dose eliminated in urine as metabolites, 3% eliminated in faeces.				
Cortisone	S01BA03	12-37.5	25	Corticosteroids are metabolised mainly in the liver but also in other tissues, and are excreted in the urine. The slower metabolism of the synthetic corticosteroids with their lower protein-binding affinity may account for their increased potency compared with the natural corticosteroids.	Mainly excreted in urine as metabolites.		0.01	0.05	0.06
Acetazolamide	S01EC01	500-1000	750	It is excreted unchanged in the urine.	80% of a dose excreted in urine as unchanged substance.		0.8	0	0.8
Betaxolol	S01ED02	10-40	25	The primary route of elimination is via hepatic metabolism and urinary excretion; only about 15% is excreted in the urine as unchanged drug.	Less than 10% of a dose excreted in urine unchanged.		0.15	0	0.15
Acetylcysteine Protamine	S01XA08 V03AB14	600 50	600 50	In a study about 50% was in a covalently protein-bound form 4 hours after a dose.4. Oral bioavailability is low and mean values have ranged from 4 to 10% depending on whether total acetylcysteine or just the reduced forms are measured.4.5 It has been suggested that acetylcysteine's low oral bioavailability may be due to metabolism in the gut wall and first-pass metabolism in the liver.4.5 Renal clearance may account for about 30% of total body clearance.5 On intravenous dosage mean terminal half-lives have been calculated to be 1.95 and 5.58 hours for reduced and total acetylcysteine, respectively; the terminal half-life of total acetylcysteine was 6.25 hours after oral doses.	22% of a dose excreted in urine.		0.22	0	0.22
Flumazenil	V03AB25	0.1-2	1	After intravenous administration it is extensively metabolised in the liver to the inactive carboxylic acid form, which is excreted mainly in the urine.		0			1