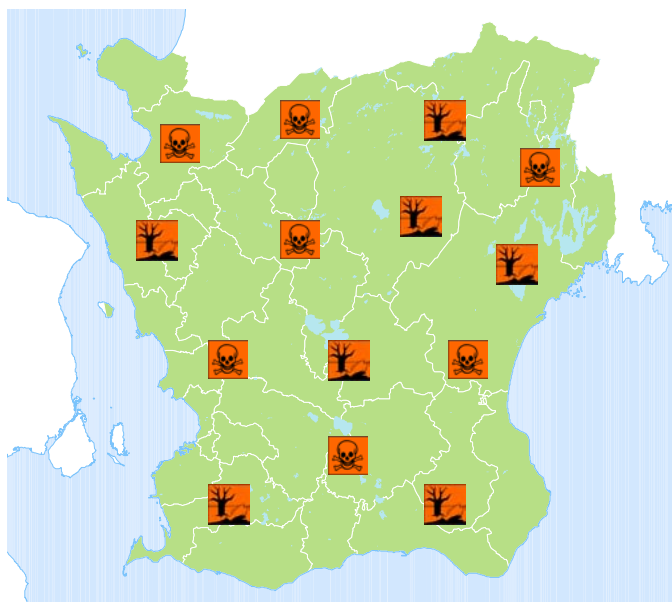


Screening av läkemedel i Skåne

Utvärdering av provtagning i reningsverk och
deponier 2005



www.m.lst.se

Miljö och hälsa
Ellen Westerlund



LÄNSSTYRELSEN
I SKÅNE LÄN

Titel: Screening av läkemedel i Skåne: Utvärdering av provtagning i reningsverk och deponier 2005

Utgiven av: Länsstyrelsen i Skåne Län 2007

Författare: Ellen Westerlund

Beställningsadress: Länsstyrelsen i Skåne Län
Miljöenheten
205 15 MALMÖ
Tfn: 040-25 20 00
lansstyrelsen@m.lst.se

Copyright: Innehållet i denna rapport får gärna citeras eller refereras med uppgivande av källa

Upplaga: 150 ex

ISBN: 978-91-85587-49-0

Tryckt: Länsstyrelsen i Skåne län

Screening av läkemedel i Skåne

Utvärdering av provtagning i reningsverk och deponier 2005

ELLEN WESTERLUND

Examensarbete utfört under handledning av:
Fredrik Andreasson, Miljöavdelningen, Länsstyrelsen i Skåne
Olof Berglund, Avd. kemisk ekologi och ekotoxikologi, Lunds universitet

Förord

Många läkemedel, som hjälper oss människor att bota sjukdom och hålla oss friska, kan vara mycket farliga för andra organismer. Läkemedel kan komma ut i miljön antingen genom att de hamnar i soporna eller spolas ner i avloppet. En många gånger stor andel av den medicin vi äter kommer också ut oförbrukad i urin och avföring och vidare via avloppet.

De faktiska konsekvenserna av läkemedelsrester i miljön är mycket svåra att överblicka och till stor del okända. De senaste åren har dock problemet uppmärksamrats och stora satsningar görs på skilda håll för att dels skapa en bild av föroreningssituationen och dels utröna hur potenta läkemedel är som miljögifter.

Denna rapport är ett bidrag i sammanhanget. Det är en utvärdering av analysdata från provtagning under hösten 2005 vid skånska reningsverk.

Vi vill passa på att tacka samtliga som på ett eller annat sätt hjälpt till att göra undersökningen och utvärderingen möjlig.

Malmö, april 2007

Fredrik Andreasson
Miljöavdelningen

Innehåll

1. INLEDNING	9
1.1. Introduktion	9
1.2. Miljömål.....	9
1.3. Screening.....	9
1.4. Syfte med studien	10
2. BAKGRUND	11
2.1. Läkemedel som miljöföroreningar	11
2.2. Spridningsvägar för läkemedel.....	12
2.3. Lagstiftning kring läkemedel	14
3. MATERIAL OCH METOD	15
3.1. Regional screening	15
3.2. Principer för miljöriskbedömning.....	16
3.3. Provtagning och analys.....	20
4. RESULTAT OCH DISKUSSION	22
4.1. Resultat för olika provlokaler	22
4.2. Antibiotika	24
4.2.1. Oxitetracyklin.....	29
4.2.2. Tetracyklin	32
4.2.3. Demekloxyklin	35
4.2.4. Klortetracyklin	36
4.2.5. Doxycyklin.....	39
4.3. Antiinflammatoriska ämnen	41
4.3.1. Ibuprofen	45
4.3.2. Naproxen.....	48
4.3.3. Ketoprofen	51
4.3.4. Diklofenak.....	53
4.4. Hormoner	56
4.4.1. Östriol	61
4.4.2 Östradiol.....	64
4.4.3. Etinylöstradiol.....	67
4.4.4. Noretisteron.....	70
4.4.5. Progesteron.....	71
4.5. Läkemedel i miljön – en hälsorisk?	74
5. SAMMANFATTANDE DISKUSSION	74

6. REFERENSER	78
7. BILAGOR	90

Abstract

Pharmaceuticals are widely used substances. In Sweden the amount of pharmaceuticals sold each year is equivalent to the amount of pesticides, but with hardly no regulation at all regarding the environmental impact of the pharmaceuticals. The objectives of this study were to determine if pharmaceuticals reach the environment and what risk they may pose to the environment and to human health.

Measurements of pharmaceuticals were performed in 26 different samples of water and sludge from 12 sewage treatment plants (STPs) and two landfills in Scania as part of the regional screening program 2005. 14 different pharmaceuticals were analysed by IVL. There were five antibiotics: oxytetracycline, tetracycline, demeclocycline, chlortetracycline and doxycycline; four NSAID: ibuprofen, naproxen, ketoprofen and diclofenac; and five hormones: estriol, estradiol, ethinylestradiol, norethindrone and progesterone. The NSAID were the most frequently detected and occurred in the highest concentrations, followed by hormones and antibiotics. The results from Scania did not considerably differ compared to the results from other parts of Sweden.

Based on the risk assessment ($\text{MEC/PNEC} = \text{risk quotient}$, where risk quotients > 1 indicate an elevated risk for the environment) all NSAID and all hormones obtained risk quotients > 1 , with exception for ketoprofen, norethindrone, and progesterone for which it was impossible to perform a risk assessment due to lack of data. The substances that showed the highest risk quotients were ethinylestradiol and ibuprofen. The risk quotas for the antibiotics were all < 1 (data lacking for chlortetracycline and demeclocycline). Instead the antibiotics pose the most obvious risk for human health, due to development of resistant bacteria.

The risk assessment of pharmaceuticals revealed an apparent risk for the aquatic environment in Scania and also concern for human health. There is need for more research concerning both occurrence and effects of pharmaceuticals in the Swedish environment. It is also necessary to reduce the revealed risks by, for example, informing physicians and patients about the risks and how to deal with excess pharmaceuticals; introduce better techniques in the STPs and focusing more on environmental issues in the pharmaceutical legislation.

1. Inledning

1.1. Introduktion

Användningen av läkemedel ökar hela tiden i Sverige¹ och i världen² och kan för Sveriges del i mängd aktiv substans jämföras med användningen av bekämpningsmedel, men till skillnad från bekämpningsmedel så kontrolleras läkemedel knappast ur miljösynpunkt³. Kunskapsbristen inom området gör det angeläget att uppmärksamma läkemedel ur ett miljöperspektiv. Man har i ett flertal studier påvisat rester av läkemedel ute i naturen i halter som faktiskt kan skada levande organismer.⁴ Läkemedel är dessutom designade för att vara biologiskt aktiva och kan därför ge effekter på djur och andra levande organismer när de kommer ut i miljön.⁵ Läkemedel är avsedda att så specifikt som möjligt nå receptorer i människan, men andra organismer har liknande receptorer och kan därför också reagera på läkemedel⁶. Detta gör att det är nödvändigt att tydligare utreda förekomst och risker med läkemedel i miljön.

Ord markerade med * finns upptagna i ordlistan, se bilaga 1.

1.2. Miljömål

Större kunskap om läkemedel i miljön är nödvändig för att uppnå några av de 16 miljö kvalitetsmål som riksdagen antog 1999 och 2005⁷. Målsättningen är att dessa ska vara uppfyllda inom en generation (innan år 2020). Det miljömål som främst påverkas av läkemedelsförekomst i miljön är *Giftfri miljö* som innebär att miljön ska vara fri från ämnen och metaller, som skapats i eller utvunnits av samhället, och som kan hota människors hälsa eller den biologiska mångfalden⁸. Kemikalieinspektionen anser att krav på kunskap om till exempel ekotoxikologiska effekter av läkemedel är en av de viktigaste åtgärderna för att nå miljömålet⁹, men utsikterna att detta mål ska nås inom den utsatta tiden är inte goda.¹⁰ Några delmål inom miljömålet Giftfri miljö som påverkas av läkemedel är delmål 1 som säger att det senast år 2010 ska finnas uppgifter om egenskaper för kemikalier som hanteras på marknaden; delmål 2 som säger att senast år 2010 ska varor vara försedda med miljöinformation om farliga ämnen som ingår; och delmål 3 som säger att nyproducerade varor ska vara fria från bland annat långlivade och bioackumulerande* ämnen och reproduktionstoxiska ämnen.¹¹ Även miljömålen *Grundvatten av god kvalitet*, *Levande sjöar och vattendrag*, *Ett rikt växt- och djurliv* och *Hav i balans samt levande kust och skärgård* kan motverkas när läkemedel sprids i naturen.

1.3. Screening

Som hjälp för att uppnå dessa miljö kvalitetsmål har ett program för miljögiftssamordning upprättats av Naturvårdsverket, där ett viktigt verktyg är så kallad *screening*¹². Screening går

¹ Socialstyrelsen 2001

² WHO 2004

³ Socialstyrelsen 2001

⁴ Läkemedelsverket 2004

⁵ Bengtsson et al 2005

⁶ Apoteket 2002, s 28

⁷ Miljömålsportalen 2006

⁸ Miljömålsportalen 2006

⁹ Kemikalieinspektionen 2003, s 49

¹⁰ Miljömålsportalen 2006b

¹¹ Kemikalieinspektionen 2003b

¹² Naturvårdsverket 2006, ”miljöövervakning”

ut på att undersöka i vilka matriser och i vilka mängder olika kemiska ämnen förekommer i naturen för att kunna bedöma vilka av dessa som kan medföra hälso- och miljöproblem.¹³

Screening består av fyra olika steg: val av ämne, förberedande teoretisk undersökning, mätstudie och uppföljning av undersökningen. Vid val av ämne utgår ofta beslutande myndigheter från vad EU och andra internationella konventioner kräver för rapportering, men ämnesval baseras också på behov av information till riskbedömningar eller för att motivera en riskreducerande åtgärd. Screening kan också användas för att göra nya miljöföroreningar mer kända och för att uppmärksamma allmänhet och myndigheter på dessa.¹⁴ Sedan år 2000 har Naturvårdsverket tagit fram listor på ämnen som är prioriterade för nationell screening och år 2005 studerades 15 olika ämnesgrupper av vilka tre var antibiotika, antiinflammatoriska ämnen och hormoner. Även 2006 fortsätter läkemedel att vara prioriterade vid screening.¹⁵ Som komplement till den nationella screeningen erbjuds länsstyrelserna i Sverige att tillföra prov till regionala screeningar. Under år 2005 deltog 14 olika länsstyrelser med totalt 152 prover för regional screening av läkemedel (5 antibiotika, 4 antiinflammatoriska, 5 hormonpreparat). Länsstyrelsen i Skåne bidrog med 26 olika prov från lokaler runt om i länet.¹⁶ Det andra steget i screeningen, förberedande teoretisk undersökning, genomfördes för Skånes regionala studie av Belinda Jönsson under våren och hösten 2006.¹⁷ Denna studie är ännu ej publicerad. Den nationella studien, inklusive samtliga nationella och regionala analyser genomfördes av Svenska Miljöinstitutet, IVL¹⁸. Den regionala uppföljningen av undersökningen utgörs av denna rapport.

Ett annat verktyg som kommer att vara användbart för att nå framförallt miljökvalitetsmålet *Gifrfri miljö* är EU:s nya kemikalielagstiftning REACH som börjar träda i kraft 1 juni 2007.¹⁹ REACH omfattar dock inte läkemedel och regleringen av dessa tar i dagsläget inte hänsyn till miljöaspekter.²⁰

1.4. Syfte med studien

Syftet med denna rapport är att sammanställa och utvärdera resultatet från Skånes regionala screening år 2005, för 14 olika läkemedelssubstanser. Frågor som i möjligaste mån besvaras är:

- Vilka av de undersökta ämnena har detekterats, på vilka lokaler, i vilka matriser och i vilka halter?
- Vilka egenskaper har läkemedlen (kemiska, ekotoxikologiska)?
- Hur förhåller sig de skånska halterna till halterna i övriga Sverige?
- Utgör de påvisade halterna någon risk för miljön? Vilka kan konsekvenserna bli?
- Utgör de påvisade halterna någon risk för människors hälsa?
- Hur kan vi åtgärda eventuella problem med läkemedel i miljön?

¹³ Bremle 2003

¹⁴ Bremle 2003

¹⁵ Naturvårdsverket 2006, "Miljöövervakning"

¹⁶ Andersson et al 2006

¹⁷ Jönsson 2006 (pers kom)

¹⁸ Andersson et al 2006

¹⁹ Miljödepartementet 2006

²⁰ Läkemedelsverket 2004

2. Bakgrund

2.1. Läkemedel som miljöföroreningar

Läkemedel skiljer sig en del från konventionella miljögifter eftersom läkemedel är konstruerade för att ge biologiska effekter på människor eller djur. De är till exempel ofta lipofila för att kunna passera membran och de är ofta persistenta för att den aktiva substansen ska hinna verka innan den bryts ned. Läkemedel har alltså många av de egenskaper som gör att ett ämne kan bioackumuleras och orsaka effekter i ekosystem.²¹ Problemen med läkemedel som miljöföroreningar är erkända och förra året (2006) skrev företrädare för sex stora läkemedelsföretag en artikel där brister vid riskbedömning av läkemedel i miljön uppmärksammades.²² Man påpekade att läkemedels speciella egenskaper gör att det kan vara svårt att miljöriskbedöma dessa ämnen. Vid bedömning av hur toxiskt ett ämne är så används ofta akuta* tester på olika organismer. Det har dock visat sig att läkemedel i allmänhet inte är särskilt akuttoxiska. Det börjar däremot bli mer och mer välkänt att många läkemedel utövar kronisk* toxicitet på organismer, vilket inte vanliga akuttoxiska tester kan mäta.²³ Till exempel så har det visat sig att hormonet etinylöstradiol verkar vara 150 000 gånger mer toxiskt vid kroniska test jämfört med ett akut.²⁴ Idag finns ingen allmänt vedertagen metod för att bedöma kroniska effekter av läkemedel, men forskare håller på att utveckla olika verktyg för att kunna göra detta, där man till exempel gör tester baserade på den farmaceutiska verkningsmekanismen.²⁵ Detta är komplicerat då det inte är ovanligt att man inte känner till denna för ett läkemedel. En del läkemedel kan dessutom ha flera olika verkningsmekanismer och kan ge effekter på andra vävnader och organ än de det var avsett för.²⁶

Det saknas alltså information om kroniska effekter av läkemedel. Detta gör en riskbedömning osäkrare, särskilt som akvatiska organismer ofta under hela sin livscykel utsätts för dessa ämnen, även om ämnena är biologiskt nedbrytbara, på grund av en ständig tillförsel.²⁷ Därtill saknas ekotoxikologisk information om många av läkemedlens metaboliter vilka kan vara minst lika potenta som ursprungssubstansen²⁸ och dessutom är toxicitet för blandningar av olika läkemedel dåligt undersökta. Det har i några undersökningar emellertid visat sig att vissa blandningar av läkemedel ger högre toxicitet än för det enskilda läkemedlet vid samma koncentration. Därför kan ämnen som endast finns i miljön i koncentrationer under sitt *No Observed Effect Concentration*, NOEC* ändå bidra till den totala toxiciteten.²⁹

Ännu en svårighet vid bestämning av toxisk effekt (som inte är specifik för läkemedel), är att olika organismer är olika känsliga för ämnena och beroende på vilken testorganism som används så kan man få vitt skilda resultat.³⁰ Man förstår ytterligare hur osäker riskbedömning baserat på få tester är när man studerar riskbedömningen av ibuprofen (se kapitel 4.3.1.) där två EC₅₀-värden skiljer sig med cirka en tiopotens för samma art (*Daphnia magna*) utan någon uppenbar skillnad i testmetod.

²¹ Halling-Sørensen et al 1998

²² Cunningham et al 2006

²³ Cunningham et al 2006

²⁴ Crane et al 2006

²⁵ Cunningham et al 2006

²⁶ Fent et al 2006

²⁷ Bound and Voulvoulis 2004

²⁸ Fent et al 2006

²⁹ Fent et al 2006

³⁰ Bound and Voulvoulis 2004

2.2. Spridningsvägar för läkemedel

I Sverige använder vi över 1000 olika aktiva substanser som läkemedel och dessa finns i cirka 7600 olika produkter.³¹

Läkemedel kan nå miljön på några olika sätt (figur 1). De utsöndras från kroppen genom urin eller avföring, som ursprungssubstans, som metaboliter och/eller som konjugat (när substansen är bunden till en annan molekyl, oftast glukos). Metabolisering sker via Fas I eller Fas II-reaktion. Vid Fas I så oxideras, reduceras eller hydrolyseras ämnet. Denna metabolit är mer hydrofil och kan vara mer reaktiv och mer toxisk än ursprungssämnet. Fas II innebär att ämnet konjugeras vilket ofta betyder inaktivering av substansen. Denna kan sedan återgå till sin ursprungliga, aktiva form genom till exempel mikrobiella processer.³²

När läkemedlet har utsöndrats från kroppen når en stor del kommunala reningsverk. Där elimineras ämnena i olika grad från vattnet som sedan släpps ut i recipienten där kvarvarande läkemedel kan ge effekter på organismer.³³ I reningsverk är det oftast två olika elimineringsprocesser som är viktiga för läkemedel: adsorption till suspenderade partiklar (slam) och bionedbrytning. Adsorption beror både på hydrofoba och elektrostatiske egenskaper hos ämnet. Läkemedel som är syror, som till exempel de antiinflammatoriska, adsorberas inte i särskilt stor utsträckning till slam, medan mer hydrofoba ämnen elimineras från avloppsvatten genom denna process.³⁴ För de läkemedel som främst förekommer lösta i vattenfasen är bionedbrytning den främsta elimineringsvägen. Denna varierar kraftigt mellan olika ämnen, reningsverk, men också mellan olika årstider och olika uppehållstid i reningsverket.³⁵ När läkemedlen väl kommer ut i miljön så kan bionedbrytning också ske, men där verkar det vara viktigare med abiotiska* reaktioner som till exempel fotonedbrytning.³⁶

Läkemedel kan också nå miljön via utsläpp från sjukhus, avloppsvatten från läkemedelstillverkare och läckage från deponier.³⁷ Även överblivna läkemedel kan nå miljön om de inte samlas in till apoteken för förbränning.³⁸ Med data från SIFO-undersökningar kan man uppskatta att cirka 65 % av svenskarna lämnar in överblivna läkemedel till Apoteket, övrigt hamnar troligtvis i soporna eller i avloppet.³⁹

I reningsverk finns också slam som kan innehålla läkemedelsrester som når miljön till exempel när slammet sprids på åkrar. Även veterinärmedicinska läkemedel når miljön och hamnar direkt på åkrar vid gödsling utan att ha genomgått någon rening. Läkemedel i slam och gödsel kan påverka terrestra organismer, till exempel olika mikroorganismer, men de kan också nå grundvattnet eller vattendrag.⁴⁰

³¹ Bengtsson et al 2005

³² Kümmerer 2004

³³ Fent et al 2006

³⁴ Fent et al 2006

³⁵ Fent et al 2006

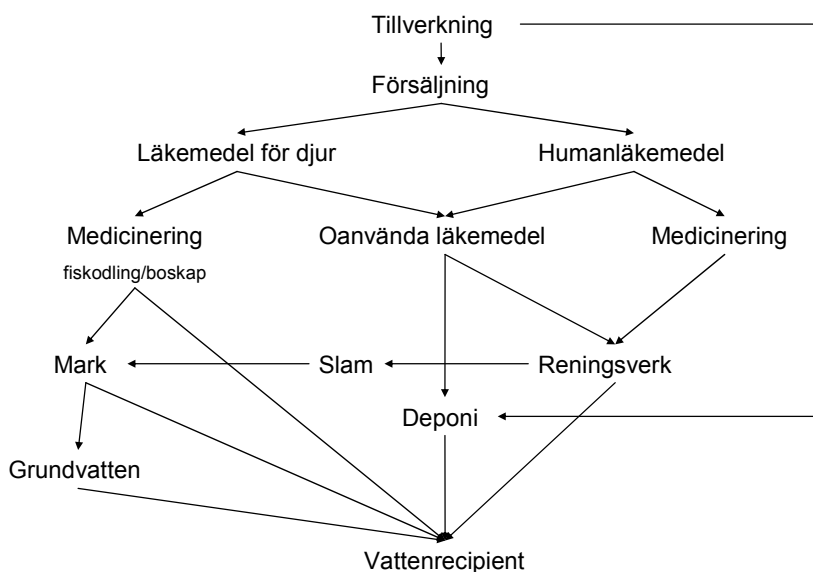
³⁶ Fent et al 2006

³⁷ Fent et al 2006

³⁸ Socialstyrelsen 2001

³⁹ Socialstyrelsen 2004

⁴⁰ Halling-Sørensen et al 1998



Figur 1. Schematisk bild över flödet av läkemedelssubstanser till miljön.⁴¹

I Sverige och många andra länder använder man sig av Defined Daily Dose (Definierad DygnsDos), DDD*, som måttenhet för läkemedel. Världshälsoorganisationen, WHO, började utveckla systemet i mitten av 70-talet och sedan 1996 är systemet internationell standard. DDD är den genomsnittliga dosen för ett läkemedel som en vuxen människa får i sig under en dag vid normal användning.⁴² För att visa hur måttenheten DDD kan användas följer här ett räkneexempel från Apoteket med ibuprofen, se tabell 1.⁴³

Tabell 1. Exempel på hur dygnsdoser (DDD) kan användas för att jämföra till exempel olika läkemedelsanvändning i olika länder.

Antal DDD ibuprofen, 2005	58 457 538	A
Antal invånare i Sverige 2005	9 011 391	B
Antal DDD/invånare	6,49	A/B
Antal DDD/100 invånare	649	A/B·100
Antal DDD/100 invånare/dag	1,78	A/B·100/365

Dessa beräkningar visar alltså att den försålda mängden av ibuprofen i Sverige år 2005 dagligen skulle räcka för att behandla 1,78 människor av 100, det vill säga nästan 2 % av Sveriges befolkning. För vissa läkemedel skiljer sig sålda mängder väldigt mycket mellan olika år. Det är dock inte säkert att mängden faktiskt skiljer sig åt, utan det kan vara skillnader i sättet att räkna. Den totala DDD:n verkar inte alltid anges, beroende på inom vilken läkemedelsgrupp ämnet används.⁴⁴

⁴¹ Halling-Sørensen et al 1998; Bengtsson et al 2005

⁴² WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2006

⁴³ Apoteket 2006

⁴⁴ Apoteket 2006

De i texten angivna DDD står enbart för humanläkemedel, och för vissa läkemedel som även används inom veterinärmedicinen kan försäljningen vara större. Dock står försäljningen av humanläkemedel för hela 98 % av den totala försäljningen av läkemedel.⁴⁵ Trots detta ska man inte underskatta betydelsen av veterinärläkemedel för miljö och hälsa, dels kan en enda förpackning innehålla relativt mycket läkemedelssubstans och dels används de på små ytor. Vissa är också direkt miljöpåverkande (till exempel antiparasitära läkemedel) och används direkt i en livsmedelproducerande miljö.⁴⁶

2.3. Lagstiftning kring läkemedel

Miljömålet Giftfri miljö säger bland annat att miljön skall vara fri från ämnen som skapats av samhället som kan hota människors hälsa eller den biologiska mångfalden⁴⁷ och regeringen ansåg i proposition 2004/05:150 att samma skyddsnivå som för allmänkemikalier bör tillämpas för läkemedelssubstanser och deras nedbrytningsprodukter i den yttre miljön. Trots detta så nämns ordet miljö bara på ett fåtal ställen i läkemedelslagen (1992:859). Det kan dock vara problem för riksdagen att formulera nya lagar angående miljö och läkemedel eftersom man måste följa den gällande europeiska lagstiftningen på området.⁴⁸ Det är främst två direktiv som styr bland annat godkännande och säkerhetsövervakning av läkemedel. Direktiven styr även bestämmelser rörande bedömning av miljörisker vid ansökan om godkännande av nya läkemedel. De två aktuella direktiven är: ”Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel”, som ändrats genom ”Europaparlamentets och rådets direktiv 2004/27/EG”, motsvarande finns även för veterinärläkemedel. Det är enbart i det senare ändringsdirektivet som miljöfrågan tas upp. Där ändras direktivet i fråga om miljö bara på två ställen. Detta sker i artikel 8, punkt 3, där det framgår att vid ansökan ska en *bedömning av läkemedels eventuella miljörisker* göras och att *åtgärder ska tas fram för att minska dessa i varje enskilt fall*. Direktivet ändras också i inledningens 18:e punkt:

*”Miljöpåverkan bör studeras och särskilda bestämmelser för att minska den måste utarbetas för varje enskilt fall. Miljöpåverkan bör dock inte utgöra ett kriterium för en vägran att bevilja godkännande för utsläppande på marknaden.”*⁴⁹

Av dessa två direktiv drar Läkemiddelsverket slutsatserna att det ”medför legalitetsproblem” att efterfråga information om miljörisker för läkemedel som redan är godkända på den europeiska marknaden, att man inte kan avslå en ansökan om godkännande av nytt läkemedel på grund av negativa miljöeffekter, samt att man inte kan ställa krav på receptförskrivning på grund av negativa miljöeffekter.⁵⁰

Fram tills alldeles nyligen har det varit oklart hur den obligatoriska bedömningen (enligt artikel 8) av nya läkemedels miljörisker ska genomföras, men 1 december 2006 började ”*Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use*” att gälla i Europa.⁵¹ Det är ett dokument framtaget av den europeiska läkemedelsmyndigheten European Medicines Agency (EMA) som kortfattat beskriver riskbedömning av läkemedel.

⁴⁵ Läkemiddelsindustriföreningen 2006

⁴⁶ Bengtsson et al 2005

⁴⁷ Miljömålsportalen 2006

⁴⁸ Bengtsson et al 2005

⁴⁹ Direktiv 2004/27/EG

⁵⁰ Läkemiddelsverket 2004

⁵¹ EMA 2006

Det överrensstämmer i stort med det äldre ”*Technical Guidance Document*”⁵² framtaget av European Chemicals Bureau, ECB, som beskriver riskbedömning av kemikalier, se mer i kap 3.2. *Principer för miljöriskbedömning*.

Läkemedelsverket konstaterade alltså i en utredning 2004 att det inte är möjligt att kräva miljöklassificering av läkemedel som säljs i Sverige och samtidigt följa EU:s regelverk.⁵³ Därför har Läkemedelsindustriföreningen, LIF, tillsammans med Sveriges kommuner och landsting och Apoteket AB utarbetat ett system för *frivillig* miljöklassificering av läkemedel, med start år 2005.⁵⁴ Hittills (december 2006) har man hunnit gå igenom bland annat hormoner och antibiotika. Trots detta har bara två av de fjorton läkemedel som ingår i screeningen miljöriskbedömts (tetracyklin och östradiol) på grund av att data saknas för övriga.⁵⁵ Systemet är fortfarande under uppbyggnad, och från Fass sida förväntar man sig att alla läkemedelsföretag som ingår i Fass-samarbetet bidrar med data om sina produkter. Man påpekar dock att man inte tvingar företag att bidra med information och att alla företag inte heller har miljödata om sina produkter.⁵⁶ Detta är ett steg på vägen för att uppnå delmål 2 i miljömålet Giftfri miljö som säger att senast år 2010 ska varor vara försedda med miljöinformation om farliga ämnen som ingår.⁵⁷

3. Material och Metod

3.1. Regional screening

Länsstyrelsen i Skåne valde att delta i den regionala screeningen av de läkemedel som Naturvårdsverket valde ut för 2005 (tabell 2).

Tabell 2. Läkemedel som ingår i Skånes regionala screening 2005.

	Substans	CAS-nummer
Antibiotika	Doxycyklin	564-25-0
	Demekloxyklyn	127-33-3
	Klortetracyklyn	57-62-5
	Oxitetracyklyn	79-57-2
	Tetracyklyn	60-54-8
Antiinflammatoriska ämnen	Ibuprofen	15687-27-1
	Ketoprofen	22071-15-4
	Naproxen	22204-53-1
	Diklofenak	15307-86-5
Hormoner	Etinylöstradiol	57-63-6
	Noretisteron	68-22-4
	Östradiol	50-28-2
	Östriol	50-27-1
	Progesteron	57-83-0

Länsstyrelsen erbjöd Skånes samtliga kommuner att delta i den regionala screeningen och 12 kommuner valdes ut med varierande egenskaper avseende bland annat storlek, geografiskt

⁵² ECB 2006

⁵³ Läkemedelsverket 2004

⁵⁴ Läkemedelsindustriföreningen 2005

⁵⁵ Fass 2006

⁵⁶ Näsman 2006 (pers kom)

⁵⁷ Kemikalieinspektionen 2003b

läge och om sjukhus är anslutet till reningsverket.⁵⁸ Dessa kommuner bidrog med prover från utgående vatten i reningsverk, slam från reningsverk samt lakvatten från deponier.⁵⁹ I de regionala screeningarna har man valt att främst ta prover från avloppsreningsverk (ARV) eftersom slam och avloppsvatten ger en bild av den diffusa spridningen av kemikalier i miljön.⁶⁰ Se bilaga 2 för medverkande kommuner, information om storlek på reningsverk samt slamanvändning.

En förstudie till screeningen av läkemedel i Skåne gjordes av Belinda Jönsson (2006) under våren och hösten 2006 för mer omfattande information om de ingående ämnena.

Nedan följer (i kapitel 4.) en sammanställning av resultaten för Skånes regionala screening överskådligt i text, tabeller och diagram. De uppmätta halterna jämförs med uppgifter från övriga länsstyrelser regionala screeningar samt med uppgifter från andra studier. För ämnen som finns i detekterbara halter genomförs en enkel riskbedömning baserad på maxvärden från den regionala screeningen i Skåne, och på ekotoxikologisk data. I de fall man inte lyckats detektera ett ämne görs riskbedömningen baserad på detektionsgränsen.

I den regionala screeningen togs bara ett prov i varje matris från varje lokal vilket gör att det är svårt att säga hur pass bra de representerar de genomsnittliga halterna och proverna visar alltså bara halterna vid en viss tidpunkt. Proverna på slam visar säkrare värden än proverna på vatten eftersom proverna på vatten bara är ögonblicksbilder från matrisen, medan slammet är samlat under längre tid.

Ursprungligen skulle antibiotikumet lymecyklin analyseras i screeningen. När IVL undersökte farmakokinetiska uppgifter för lymecyklin så fann man emellertid att detta omedelbart och fullständigt metaboliseras till tetracyklin vid intag. Man antog därför att ämnet inte skulle återfinnas i några prover. I stället för att analysera lymecyklin valde IVL att analysera två andra tetracykliner: klortetracyklin och demeklocyklin.⁶¹ Eftersom dessa ämnen tillkom senare i studien så finns de inte beskrivna i den ovan nämnda förstudien av Belinda Jönsson (2006). Analysresultaten för tetracyklin är alltså troligtvis summan av tillförseln av både tetracyklin och lymecyklin.

3.2. Principer för miljöriskbedömning

Huruvida ett ämne utgör en miljörisk eller ej beror bland annat på vilken halt man kan förvänta sig hitta av ämnet i naturen. Denna uppskattas eller mäts direkt i någon matris (till exempel fiskfett eller grundvatten) och jämförs sedan med ämnets förmåga att orsaka skadliga effekter vid olika koncentrationer. Om den uppskattade eller verkliga halten överstiger den halt som anses kunna orsaka en skada så utgör ämnet en miljörisk. En sådan bedömning gäller bara för just den antagna eller verkliga miljötypen och för just den använda exponeringssituationen. En miljöriskbedömning som utförs på detta sätt kan alltså inte sägas vara en bedömning för alla miljöer.⁶² Andra faktorer som spelar in vid bedömning av faran med en kemikalie är bioackumulation och persistens, vilka förstärker exponeringen av ämnet, men även om ett ämne inte är särskilt persistent så kan ett ekosystem påverkas på liknande sätt om ett ämne släpps ut kontinuerligt i miljön.⁶³

⁵⁸ Andreasson 2006 (pers kom)

⁵⁹ Andersson et al 2006

⁶⁰ Andersson et al 2006

⁶¹ Andersson et al 2006

⁶² Läkemedelsverket 2004

⁶³ Bengtsson et al 2005

European Chemicals Bureau, ECB, har tagit fram dokumentet ”Technical Guidance Document on Risk Assessment” (TGD*) som beskriver hur man gör riskbedömningar för människa och miljö för nya och befintliga kemikalier.⁶⁴ Vid en sådan riskbedömning är det vanligt att man beräknar kvoten mellan Predicted Environmental Concentration (PEC*), som är den koncentration av ett ämne som man kan förväntas hitta i naturen baserat på antaganden och beräkningar, och Predicted No Effect Concentration (PNEC*), som är den koncentration av ämnet i fråga vid vilken en oönskad effekt på den känsligaste arten inte förväntas uppstå. Om denna kvot är högre än 1 så innebär det att ämnet i fråga utgör en risk.⁶⁵ Riskbedömningsproceduren enligt EMEA:s riktlinjer är i stort sett överrensstämmande. Bedömningen av läkemedel görs stegvis och mer detaljerad information krävs ju längre riskbedömningen framskrider. I exempelvis första steget beräknas Predicted Environmental Concentration (PEC), och om denna inte överstiger 0,01 µg/l i ytvatten så avslutas riskbedömningen och man antar att ämnet inte utgör någon risk för miljön. Om PEC däremot är högre än 0,01 µg/l så fortsätter riskbedömningen till nästa steg där det krävs data om spridning i miljön och effekter på organismer. Om ämnet anses vara bioackumulerande ($\log K_{ow} > 4$) så ska undersökningen av ämnet alltid fortsätta vidare till nästa steg.⁶⁶ Om biokonzentrationsfaktorn (BCF) är större än 100 så betraktas värdet av Naturvårdsverket som högt och kan anses ha långtidseffekter i vattenmiljö.⁶⁷

I denna rapport redovisas en enkel riskbedömning av de studerade ämnena enligt ECB:s instruktioner i TGD.

Exponering

Predicted Environmental Concentration (PEC) används ofta vid bedömning av nya ämnen eftersom man inte har tillgång till några exponeringsdata för ett ämne innan det kommer i produktion.⁶⁸ Om det däremot, som i den här rapporten, handlar om befintliga kemikalier så kan man istället för PEC-värden använda de verkliga, uppmätta värdena, så kallade Measured Environmental Concentration (MEC*). För ett säkrare resultat bör dessa kombineras/jämföras med PEC-värden eftersom de uppmätta värdena kan variera mycket beroende på till exempel årstid, tid på dygnet och på vilken plats provtagningen skedde.⁶⁹

Effekt

När PNEC ska bestämmas används data från ekotoxikologiska studier för olika organismer. Ofta finns bara akuttoxiska data tillgängliga, till exempel LC₅₀* och ibland finns bara data för en enda art. För att kunna uppskatta PNEC utifrån dessa används riskfaktorer för att sänka PNEC-värdet. Riskfaktorn blir lägre ju mindre osäkerheten är, vilket innebär att studier för flera trofiska nivåer och studier över kronisk toxicitet sänker riskfaktorn. ECB har tagit fram riktlinjer för riskfaktorer, se tabell 3.⁷⁰

Om man till exempel enbart har akuttoxiska data som LC₅₀ så divideras värdet från den känsligaste arten med riskfaktorn 1000. Dessa riskfaktorer är dock bara rekommendationer och ska inte ses som absoluta, de kan ändras om man till exempel upptäcker att ett ämne har

⁶⁴ ECB 2006

⁶⁵ ECB 2006

⁶⁶ EMEA 2006

⁶⁷ Naturvårdsverket 2003

⁶⁸ ECB 2006

⁶⁹ ECB 2006

⁷⁰ ECB 2006

endokrina effekter* eller om man har information från ett närbesläktat ämne som antyder att riskfaktorn bör höjas eller sänkas. När det finns flera olika data för samma organism och samma endpoint* så kan ett medelvärde användas om det inte är något uppenbart som skiljer de olika försöken åt (till exempel olika pH-värde).⁷¹

Tabell 3. Riskfaktorer för beräkning av Predicted No Effect Concentration, rekommenderade av ECB.

Tillgänglig data	Riskfaktor
Minst LC ₅₀ från tre trofnivåer (fisk/ <i>Daphnia</i> /alg)	1000
Ett kroniskt NOEC (fisk eller <i>Daphnia</i> , den känsligaste organismens värde ska användas)	100
Två kroniska NOEC från två olika trofnivåer	50
Kroniska NOEC från minst tre trofiska nivåer	10

Enligt ECB:s standardförfarande när det gäller riskbedömningar ökar alltså riskfaktorn med tio när akuta tester används istället för kroniska. Detta har visats vara en alltför liten skillnad för många läkemedel. Istället rekommenderar man från vissa håll en riskfaktor som är 10 gånger högre än den man vanligen använder när man går från akuta till kroniska tester. Den ovan beskrivna metoden för riskbedömning har uppenbara svagheter. Exempel på detta är att riskfaktorerna inte alltid avspeglar en realistisk skillnad mellan kronisk och akut toxicitet⁷² och att metoden bara visar toxicitet för ett visst antal individer istället för effekt på populations- eller ekosystemnivå som egentligen är det man är intresserad av vid bedömning av ekotoxikologi.⁷³ Trots detta används metoden här eftersom denna sorts toxicitetsdata i princip är de enda som finns tillgängliga för läkemedel.

Det är egentligen enbart om den toxiska skadeeffekten sker med samma verkningsmekanism vid kronisk och som vid akut exponering som man på ett någorlunda pålitligt sätt kan använda sig av standardbedömningar med riskfaktorer. Detta beror på att de akuta testerna är som en ”acceleration” av en kronisk exponeringssituation, där en långvarig exponering ersätts av en intensiv exponering.⁷⁴

Orsaken till att man främst testar miljögifter på organismer i vattenmiljö är att förr eller senare riskerar föroreningarna att hamna där (se kapitel 2. *Spridningsvägar för läkemedel*). Eftersom vattenlevande organismer kan förväntas vara känsligare för främmande ämnen i sin omgivning eftersom de lever i och andas genom vatten.⁷⁵

En kontroversiell fråga när man gör riskbedömningar på det här sättet gäller inverterad (u-formad) dos-responskurva för gifter där den toxiska effekten minskar upp till en viss koncentration för att sedan börja öka igen,⁷⁶ vilket alltså skulle innebära att höga doser inte kan användas för att utreda effekten vid låga doser och att man därmed bör testa toxicitet även vid mycket låga doser. Detta visas i en ny undersökning där ett kräftdjur utsattes för olika koncentrationer av bland annat ibuprofen. Vid koncentrationer på 10-100 ng/l (alltså i samma

⁷¹ ECB 2006

⁷² Cunningham et al 2006

⁷³ Walker et al 2001

⁷⁴ Crane et al 2006

⁷⁵ Bengtsson et al 2005

⁷⁶ Daughton och Ternes 1999

storleksordning som man kan detektera i ytvatten nära reningsverk) visades minskad aktivitet hos testorganismen, medan aktiviteten vid högre koncentrationer (1 µg/l - 1 mg/l) inte skilde sig från kontrollen.⁷⁷

En viktig faktor att ta hänsyn till när man avgör hur skadliga effekter ett ämne kan ge är huruvida ämnet bioackumuleras eller inte. För vissa ämnen finns det studier om bioackumulation, men för många ämnen saknas detta. Det är då vanligt i många länder att man använder sig av $\log K_{ow}^*$, antingen i stället för att göra en särskild studie, eller för att avgöra om man behöver göra en fördjupad studie. Ofta används $\log K_{ow} \geq 3$ som kriterium för att ett ämne bioackumuleras,⁷⁸ men i till exempel EMEA:s riktlinjer för riskbedömning av kemikalier så är det $\log K_{ow} \geq 4$ som gäller för att ett ämne ska gå direkt vidare till noggrannare undersökningar.⁷⁹

Fördelning i matriser

För att göra en korrekt miljöriskbedömning är det viktigt att veta i vilka matriser man kan förvänta sig att hitta de ämnen man är intresserad av. I denna undersökning är detta viktigt för att kunna avgöra om man har provtagit i rätt matris eller om man kan förvänta sig att läkemedlet främst borde finnas i någon matris som man inte har analyserat. De egenskaper som har störst påverkan för hur ett ämne fördelar sig i olika matriser är⁸⁰:

Nedbrytning – om denna sker snabbt hinner inte ämnet komma långt från utsläppskällan. Vilka metaboliter som bildas vid nedbrytning är också viktigt eftersom även dessa kan påverka miljön.

Flyktighet – avgör hur mycket som kommer att transporteras och reagera i atmosfären

Vattenlöslighet – om vattenlösligheten är hög kommer ämnet att återfinnas i vattendrag, om den är låg så kommer ämnet att återfinnas i sediment, jord och även ansamlas i näringskedjor.

Donald Mackay har tagit fram en modell som beskriver i vilka matriser organiska ämnen fördelar sig i miljön vid ett utsläpp.⁸¹ För att göra beräkningar i modellen behövs information om bland annat miljön (volym och sammansättning), kemiska data för ämnena (till exempel ångtryck, fördelningskoefficienter för olika matriser och nedbrytningshastighet) och tillförsel för ämnena. I modellen beräknas fugaciteten för varje ämne. Fugacitet är en kemikalies flyktbenägenhet från en matris. Därefter beräknas fördelningen av ämnet i varje matris. Man kan modellera på flera olika ”nivåer” och i den här används nivå 3 i modellen *Equilibrium Criterion (EQC), version 2.02.*, som finns att ladda hem gratis från Trent University.⁸² Vid modellering på nivå 3 antas att det sker ett utbyte av ämnet i fråga mellan olika matriser, att ämnet bryts ned olika snabbt i olika matriser samt att ämnet ”försvinner” från modellen genom advektion, allt för att komma så nära en verklig miljö som möjligt. Jämvikt* råder alltså inte vid beräkningar på nivå 3, däremot råder steady state*, vilket innebär att förhållandena inte ändras med tiden och man räknar med att det sker en kontinuerlig tillförsel vid en konstant hastighet som gör att input och output i modellen är lika stora.⁸³ Vid modellering i

⁷⁷ De Lange et al 2006

⁷⁸ OECD 2002

⁷⁹ EMEA 2006

⁸⁰ Bengtsson et al 2005

⁸¹ Mackay et al 1996; Mackay 2001

⁸² Trent University 2006

⁸³ Mackay 2001

den här rapporten används inte platsspecifika data. Resultatet av modelleringen visar alltså inte hur ett läkemedel kommer att bete sig vid utsläpp från till exempel just Lunds reningsverk. Modellen är istället en grov förenkling av verkligheten som beskriver hur läkemedlet i en allmän/fiktiv miljö skulle bete sig. I modellen tillsätts alla läkemedel i lika stor mängd för att kunna jämföra till exempel uppehållstid i systemet. Ytterligare information om modelleringen och data som har använts vid modelleringen kan läsas i Mackay 2001 och i bilaga 3.

3.3. Provtagning och analys

Provtagning av vatten och slam vid reningsverken och av lakvatten från deponier utfördes av anställda på plats. Vattenprover förvarades i rena plastburkar från IVL, i kyl eller frys. En flaska med Milli-Q-vatten som exponerades för provtagningsmiljön användes som blank. Slamproverna kom från de anaeroba kamrarna och förvarades i plastburkar i kyl eller frys. En plastburk fylld med kiselgur som utsattes för den omgivande miljön vid provtagning fungerade som blank. De kemiska analyserna utfördes av IVL Svenska miljöinstitutet. Nedan följer en kort sammanfattning av analysmetoderna, för utförligare information se IVL:s rapport.⁸⁴

Antibiotika

Vattenproverna filterades, surgjordes och extraherades med SPE-extraktion. Även filtren extraherades. Slamproverna spikades med internstandard (meclocyklin) och extraherades med jonparextraktion och SPE-extraktion. Proven analyserades med en vätskekromatograf (Agilent 1100) kopplad till en masspektrometer med elektronjonkälla (HPLC-MS).⁸⁵ Detektionsgränser visas i tabell 4.

Tabell 4. Detektionsgränser för antibiotika i den regionala screeningen, TS = torrsubstans.⁸⁶

Ämne	Detektionsgräns vatten	Detektionsgräns slam	Detektionsgräns deponi
Oxitetrazyklin	0,0003 µg/l	3-300 µg/kg TS	0,0003 µg/l
Tetrazyklin	0,0002 µg/l	2-40 µg/kg TS	0,0002 µg/l
Demeklocyklin	0,0003 µg/l	3-300 µg/kg TS	0,0003 µg/l
Klortetrazyklin	0,0005 µg/l	6-600 µg/kg TS	0,0005 µg/l
Doxycyklin	0,0004 µg/l	3-100 µg/kg TS	0,0004 µg/l

Antiinflammatoriska ämnen

Vattenproverna filterades, surgjordes och spikades med internstandard innan de extraherades med SPE-extraktion. Extraktet torkades, evaporerades och löstes sedan i hexan. Slutligen extraherades proven igen och derivatiserades på grund av mycket föroreningar i proven innan de analyserades med gaskromatograf 6890N kopplad till en 5973N masspektrometer (GC-MS). Se tabell 5 för detektionsgränser.⁸⁷

⁸⁴ Andersson et al 2006

⁸⁵ Andersson et al 2006

⁸⁶ Andersson et al 2006

⁸⁷ Andersson et al 2006

Tabell 5. Detektionsgränser för antiinflammatoriska ämnen i den regionala screeningen, TS = torrsubstans. Där detektionsgräns ej är angiven detekterades ämnet i samtliga prover i den nationella screeningen för aktuell matris⁸⁸

Ämne	Detektionsgräns vatten	Detektionsgräns slam	Detektionsgräns deponi
Ibuprofen	0,0023 µg/l	Ej angiven	0,005 µg/l
Naproxen	Ej angiven	2-4 µg/kg TS	0,003 µg/l
Ketoprofen	Ej angiven	4-12 µg/kg TS	0,003 µg/l
Diklofenak	0,001 µg/l	3-15 µg/kg TS	0,002 µg/l

Hormoner

Vattenproverna filtrerades, surgjordes och extraherades med SPE-extraktion. Även filtren extraherades. Slamproverna spikades med internstandard (meclocyklin) och extraherades med jonparextraktion och SPE-extraktion. Proven analyserades med vätskekromatografi (Agilent-1100), för detektion användes en Micromass LCT orthogonal-acceleration time-of-flight masspektrometer.⁸⁹

Hormoner kan ha effekter på biota vid väldigt låga koncentrationer och eftersom konventionella analysmetoder inte alltid kan kvantifiera dessa låga halter så analyserades deras förekomst indirekt genom att använda speciellt designade bioassays* där ämnena testas för effekter direkt på en organism. Bioassay för östrogena effekter genomfördes med en östrogenreceptor inkorporerad i jästsvamp (*Saccharomyces cerevisiae*). Vatten från reningsverk tillsattes till jästen som fick inkubera i mörker i tre dygn. Varje test gjordes i tre exemplar och 17β-östradiol i etanol användes som positiv kontroll på varje platta. Därefter mättes absorbansen för varje prov vid 540 nm. En dos-responskurva gjordes med exponentiell passning till erhållen data och den östrogena effekten, EC₅₀, beräknades med hjälp av kontrollen för de olika hormonerna. Vattenproverna analyserades även med en immunoassay (ELISA) med avseende på etinylöstradiol.⁹⁰ Se tabell 6 för detektionsgränser.

Tabell 6. Detektionsgränser för hormoner i den regionala screeningen.⁹¹ TS = torrsubstans.

Ämne	Detektionsgräns vatten	Detektionsgräns slam	Detektionsgräns deponi
Östriol	0,0001-0,0005 µg/l	1-60 µg/kg TS	0,0001 µg/l
Östradiol	0,0003-0,001 µg/l	1-80 µg/kg TS	0,0003 µg/l
Etinylöstradiol	0,0005-0,002 µg/l	2-260 µg/kg TS	0,0005 µg/l
Noretisteron	0,0007-0,004 µg/l	5-100 µg/kg TS	0,0007-0,002 µg/l
Progesteron	0,0007 µg/l	10-200 µg/kg TS	0,0007 µg/l

⁸⁸ Andersson et al 2006

⁸⁹ Andersson et al 2006

⁹⁰ Andersson et al 2006

⁹¹ Andersson et al 2006

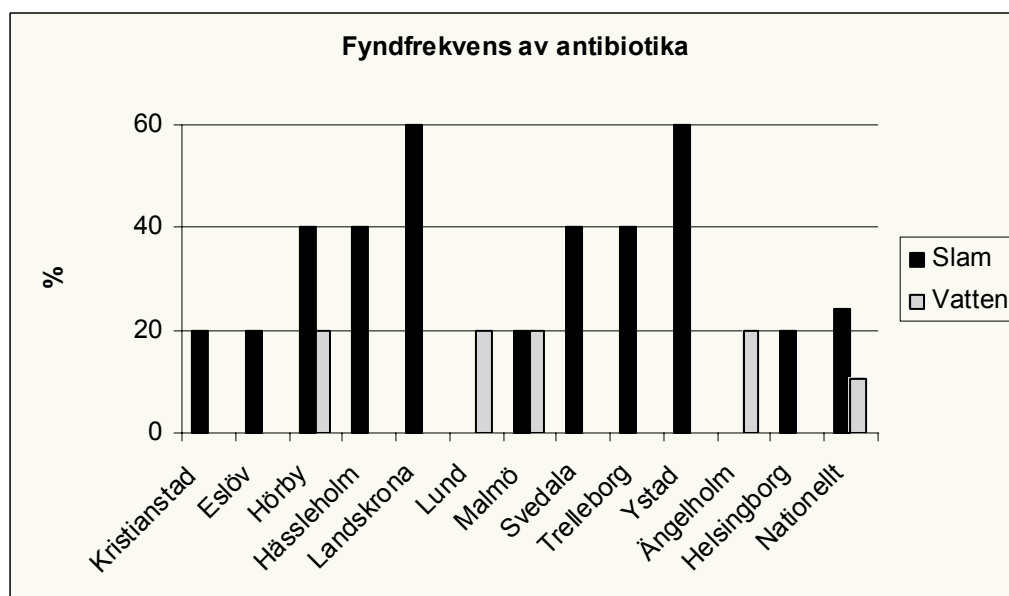
4. Resultat och diskussion

4.1. Resultat för olika provlokaler

En förenklad sammanställning av Skånes resultat, baserad på IVL:s rapport visas i bilaga 4.⁹² Samtliga analysdata finns i bilaga 5-7, och diagram över dessa i bilaga 8-10.

Eftersom det bara togs ett slamprov och ett vattenprov från varje reningsverk i Skåne är det svårt att uttala sig om hur de skiljer sig från varandra. När den sammanlagda fyndfrekvensen från samtliga skånska lokaler studeras för respektive läkemedel så finner man att i slam varierar den mellan cirka 20 - 70 %, med högst fyndfrekvens vid Helsingborgs reningsverk och lägst i Landskrona. Detta avspeglas inte i fyndfrekvens av läkemedel i vatten där den i alla reningsverk varierar mellan cirka 30 - 50 %. Antal personer som försörjs av reningsverket verkar inte spela någon roll för fyndfrekvensen av läkemedel i det renade vattnet. Inte heller vid jämförelse av fyndfrekvens med antal invånare per flödesenhet visas något samband. Orsaken till skillnaden mellan reningsverken står eventuellt att finna i olika reningsmetoder eller olika förbrukningsvanor på olika lokaler, men kan också vara en tillfällighet. Prov vid fler tillfällen krävs för att kontrollera detta.

Om man jämför fyndfrekvens av antibiotika i slam och vatten fördelat på de olika skånska lokalerna med fyndfrekvensen i reningsverk som ingått i regional screening i övriga län ser man att i de flesta proverna har antibiotikan renats från vattnet och istället bundits till slam (figur 2). De lokaler med högst fyndfrekvens i slam har generellt låga eller inga fynd i vatten. Det är svårt att dra några slutsatser vid jämförelse av resultatet från övriga Sverige.

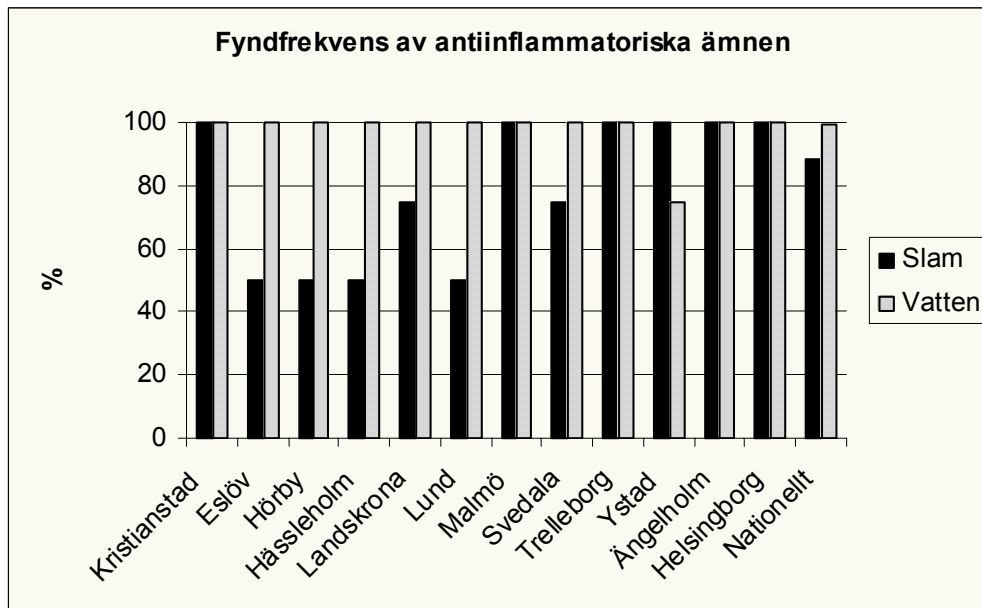


Figur 2. Fyndfrekvens av antibiotika (%) i slam och vatten i de skånska reningsverken jämfört med fyndfrekvensen i slam och vatten i övriga Sverige.

Fyndfrekvensen för antiinflammatoriska ämnen i de olika skånska reningsverken är generellt hög i vatten, medan den varierar en del i slam (figur 3). Enbart Ystad har högre fyndfrekvens i slam än i vatten. Jämfört med resultatet från övriga Sverige ligger de skånska reningsverken i

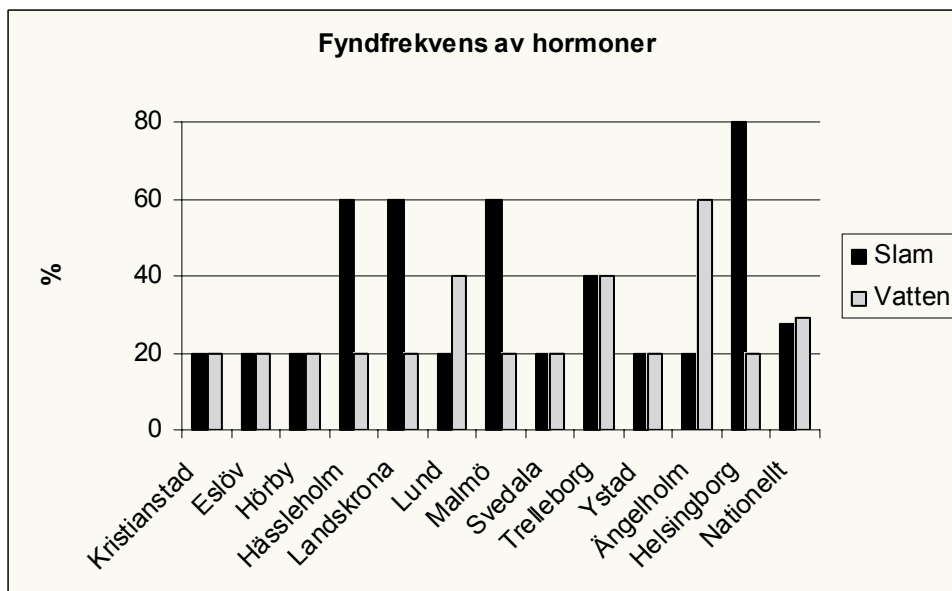
⁹² Andersson et al 2006

samma storleksordning och de skånska lokaler som avviker har generellt lägre fyndfrekvenser i slam.



Figur 3. Fyndfrekvens av antiinflammatoriska ämnen (%) i slam och vatten i de skånska reningsverken jämfört med fyndfrekvensen i slam och vatten i övriga Sverige.

Fyndfrekvensen för hormoner i slam och vatten i de skånska reningsverken är generellt låg (figur 4) (observera: totalt fem ämnen per prov från varje reningsverk, vilket ger att ett ämne motsvarar 20 %). Främst Helsingborg, men även Hässleholm, Landskrona och Malmö skiljer sig genom något högre fyndfrekvenser i slam jämfört med övriga Sverige.



Figur 4. Fyndfrekvens av hormoner (%) i slam och vatten i de skånska reningsverken jämfört med fyndfrekvens i slam och vatten i övriga Sverige.

Det är relativt stor skillnad i fyndfrekvens mellan de två deponierna. För Spillepens deponi i Malmö är den 70 %, medan den endast är ca 15 % för deponin i Helsingborg.⁹³ Detta kan

⁹³ Andersson et al 2006

eventuellt förklaras med att deponin i Malmö tar emot avfall från nästan tre gånger så många invånare som deponin i Helsingborg.⁹⁴ Det är intressant att notera att Spillepengs deponi i Malmö är den enda deponin i hela Sverige (totalt sju stycken) där antibiotika kunde detekteras. Eventuellt kan dock anläggningens egna avloppsvatten ha förorenat deponiproverna.⁹⁵

4.2. Antibiotika

Antibiotika revolutionerade behandlingen av svåra infektioner när det började användas som läkemedel för cirka 60 år sedan. I Sverige säljs ett 60-tal olika antibiotikapreparat som har sitt ursprung i ämnen från svampar och ibland till och med från bakterier. Det finns flera olika grupper av antibiotika, till exempel penicilliner, cefalosporiner och tetracykliner⁹⁶. I 2005 års screening tillhör alla antibiotikapreparat den senare gruppen. Tetracykliner tillverkas av mögelsvampar och verkar genom att hindra bakteriernas produktion av livsnödvändiga proteiner.⁹⁷ Tetracykliner står för cirka 22 % av antibiotikaförbrukningen i Sverige och är alltså en relativt stor grupp antibiotika. Användandet av tetracykliner inom humanvården har legat relativt konstant med en ökning på cirka 5 % sedan 2000.⁹⁸ Det är sedan 1986 förbjudet att i Sverige blanda in antibiotika i foder för att öka tillväxten hos djur, det är bara tillåtet att använda antibiotika för att bota sjukdomar.⁹⁹ Sedan 2006 är det förbjudet inom hela EU att använda antibiotika i tillväxtfrämjande syfte.¹⁰⁰

Ett stort och välkänt problem med användningen av antibiotika är utvecklandet av resistens hos bakterier, vilket gör att antibiotikan förlorar sin effekt. Detta är ur klinisk synvinkel mycket olyckligt.¹⁰¹ Antibiotikaresistens kan också ha stor ekologisk relevans i och med att antibiotika kan påverka sammansättningen av mikroorganismer, genom till exempel funktionsrubbingar, om ämnet sprids i naturen. Det är möjligt att detta händer eftersom kroppen inte klarar av att metabolisera tetracykliner i någon större utsträckning och ämnet kan oförändrat spridas i naturen.¹⁰² Man har funnit antibiotikaresistenta bakterier i miljön, men det verkar dock troligare att dessa finns på grund av utsläpp av resistenta bakterier till miljön snarare än att resistensen har utvecklats i miljön till följd av läkemedelssubstanser där.¹⁰³ Jämfört med många andra länder är utvecklandet av resistenta bakterier låg i Sverige mätt som antal anmälda fall av MRSA (methicillin-resistent *Staphylococcus aureus*),¹⁰⁴ som är bakterier som kan vara resistenta mot ett flertal antibiotika, bland annat tetracykliner.¹⁰⁵ Men MRSA har ändå ökat kraftigt de senaste åren, mellan år 2000 - 2005 har antal anmälda fall i Sverige ökat från cirka 300 till cirka 1000 per år.¹⁰⁶

Antibiotika är mikrobiologiskt aktiv tills den har brutits ned. För tetracykliner kan detta ta lång tid eftersom enzymssystem för nedbrytning av dessa ofta saknas även i mikroorganismer.

⁹⁴ Sysav 2005; NSR 2006

⁹⁵ Andreasson 2006

⁹⁶ Spross 2000

⁹⁷ Spross 2000

⁹⁸ SWEDRES 2005

⁹⁹ Statens Veterinärmedicinska Anstalt 2005

¹⁰⁰ Livsmedelsverket 2006

¹⁰¹ Apoteket 2002

¹⁰² Apoteket 2002

¹⁰³ Ohlsen et al 2003

¹⁰⁴ SWERES 2005

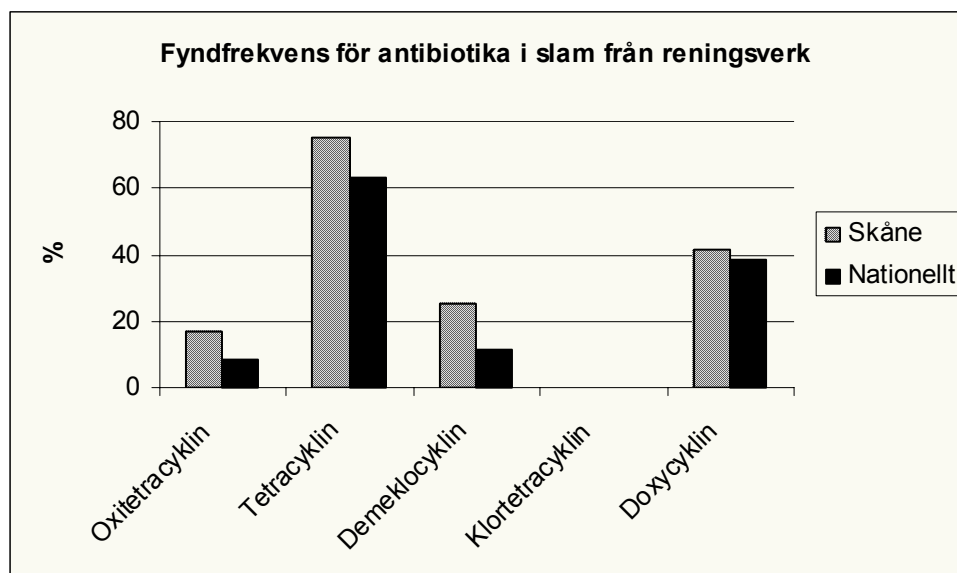
¹⁰⁵ Trzcinski et al 2000

¹⁰⁶ SWEDRES 2005

Det leder till att tetracyklinerna upplagras.¹⁰⁷ Spridning av antibiotika är dessutom ett globalt miljöproblem, man har hittat antibiotikaresistenta bakterier till och med i Antarktis.¹⁰⁸ Framst ser man dock antibiotikaresistens som ett allvarligt hälsoproblem, om resistensen sprids till sjukdomsalstrande bakterier så kan dessa allvarligt hota vår hälsa.¹⁰⁹ Ett annat problem som det inte finns så mycket information om är att antibiotika kan störa reningsprocesser vid reningsverk som bygger på behandling med bakterier.¹¹⁰ Man har visat att antal bakterier och bakteriepopulationer förändras vid påverkan av antibiotika i reningsverk. Nitrifikationsbakterier verkar dock inte vara särskilt känsliga, men för att kunna avgöra detta krävs det mer kroniska tester istället för de kortvariga som hittills gjorts.¹¹¹

Resultat från screeningen

Om man jämför fyndfrekvens för antibiotika i slam från skånska reningsverk med resultatet från övriga svenska reningsverk ser man att fyndfrekvensen för Skåne är något högre (figur 5). Det är dock inte särskilt stora skillnader. Tetracyclin är vanligast förekommande. Klortetracyclin detekterades inte i slam på någon lokal i hela Sverige.



Figur 5. Fyndfrekvens av antibiotika i slam från 12 olika reningsverk i Skåne jämfört med fyndfrekvens i slam från 60 olika reningsverk i övriga Sverige.¹¹²

För utgående vatten har Skåne något färre fynd av antibiotika jämfört med de övriga svenska reningsverken (figur 6). Det antyder att de skånska reningsverken är relativt bra på att rena bort antibiotika från avloppsvattnet. Demekloacyclin detekterades inte i vatten från någon lokal i Sverige och klortetracyclin detekterades inte i vatten från Skåne.¹¹³

¹⁰⁷ Apoteket 2002

¹⁰⁸ Alam och Singh 2002

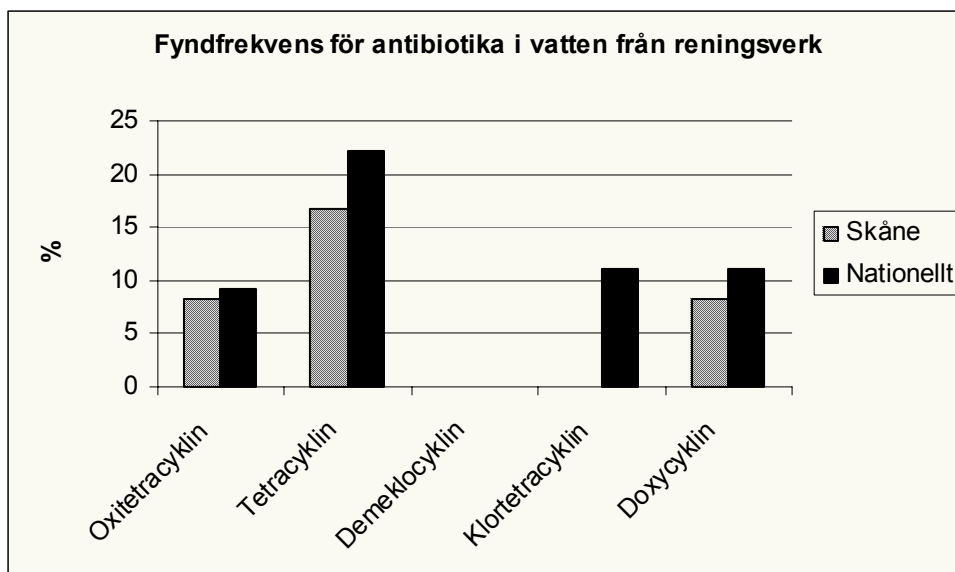
¹⁰⁹ Naturvårdsverket 2003b

¹¹⁰ Isidori et al 2005

¹¹¹ Alexy et al 2004

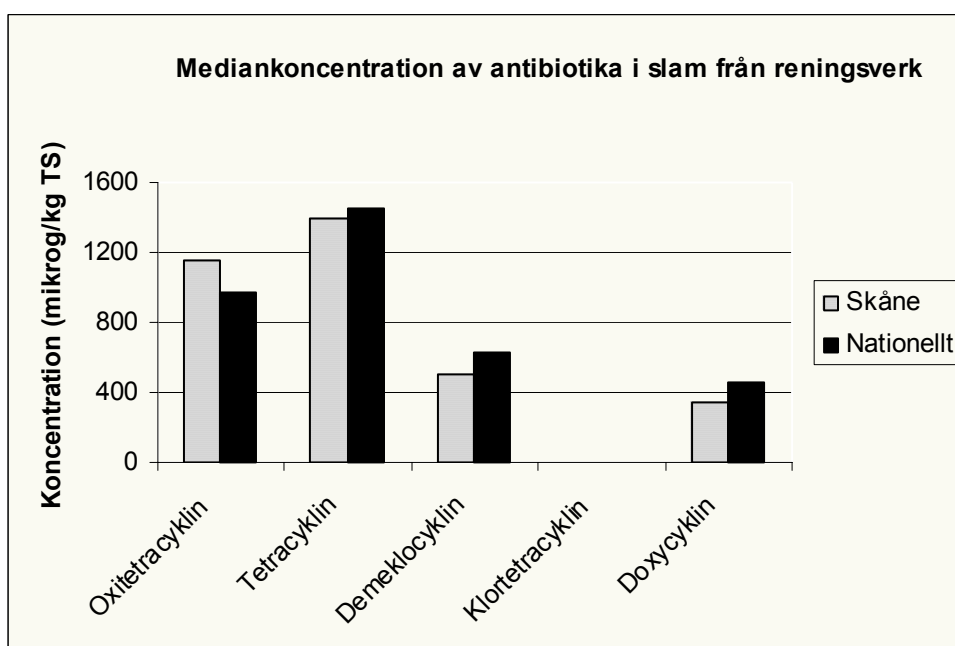
¹¹² Andersson et al 2006

¹¹³ Andersson et al 2006



Figur 6. Fyndfrekvens av antibiotika i utgående avloppsvatten från 12 skånska reningsverk jämfört med fyndfrekvens i slam från 54 reningsverk i övrig regional screening.¹¹⁴

Om man jämför mediankoncentrationer för antibiotika i slam ($\mu\text{g}/\text{kg}$ torrsustans) i de skånska proven med prov från övriga Sverige ser man att koncentrationerna är jämförbara (figur 7), Enbart oxitetrazyklin ligger högre i Skåne än den nationella medianen.



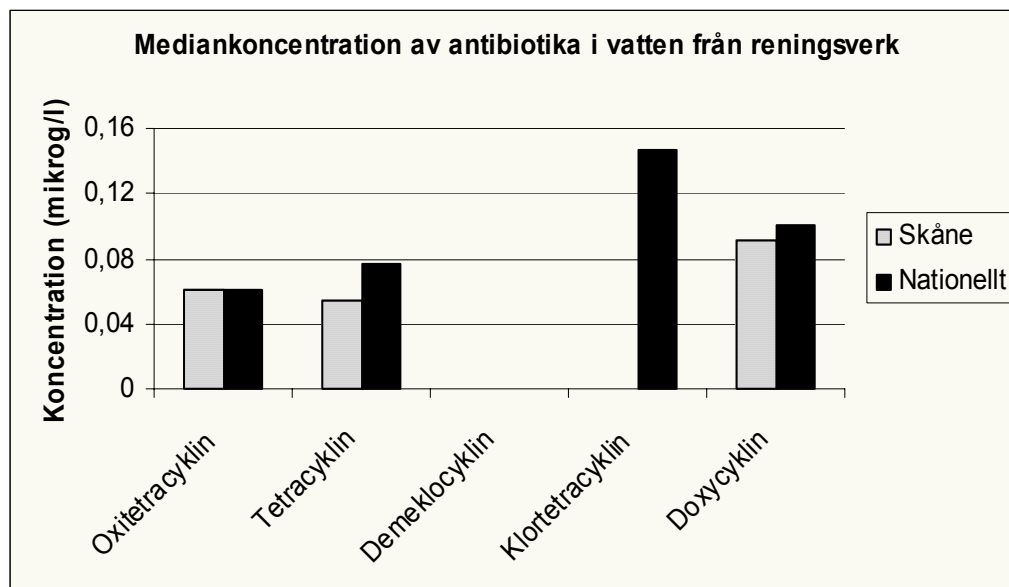
Figur 7. Mediankoncentrationer ($\mu\text{g}/\text{kg TS}$) för antibiotika i slam från 12 skånska reningsverk jämfört med mediankoncentrationer i slam från 60 reningsverk i övrig regional screening.¹¹⁵

Vid motsvarande jämförelse för antibiotika i vatten ($\mu\text{g}/\text{l}$) ser man att koncentrationer från skånska reningsverk är i samma storleksordning som för övriga svenska verk (figur 8). Varken klortetrazyklin eller demeklokyklin detekterades i vatten från Skånes reningsverk.

¹¹⁴ Andersson et al 2006

¹¹⁵ Andersson et al 2006

Tetracyclin, klortetracyclin och doxycyclin detekterades i lakvatten från Spillepens deponi i Malmö i koncentrationerna 0,003 µg/l; 0,005 µg/l; 0,091 µg/l.¹¹⁶



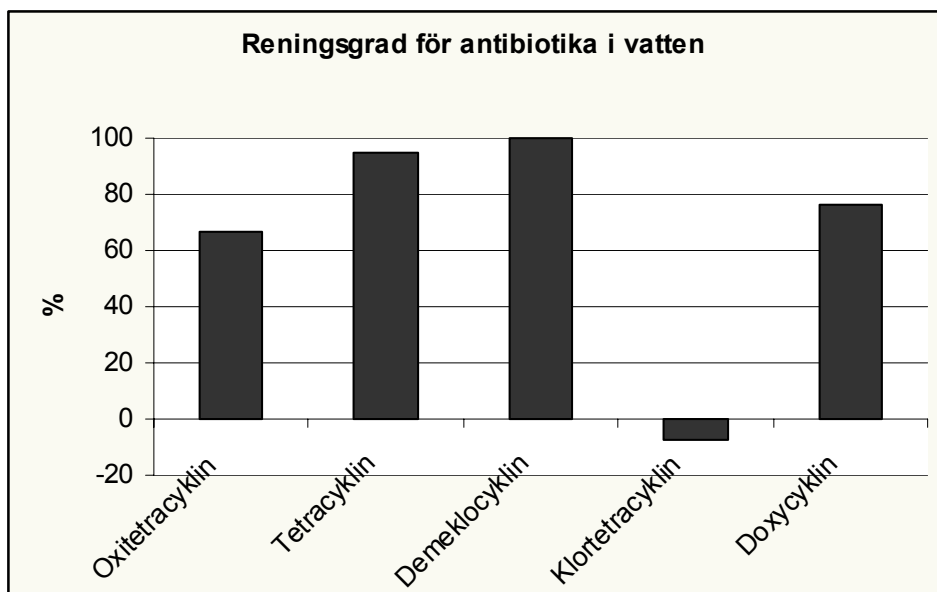
Figur 8. Mediankoncentrationer (µg/l) för antibiotika i utgående vatten från 12 reningsverk i Skåne jämfört med mediankoncentrationer från 54 olika reningsverk i övrig regional screening.¹¹⁷

I övriga läns regionala screeningar deltog 20 av reningsverken i mätningar av läkemedel i ingående, orenat vatten till reningsverk. Med hjälp av dessa data och data för koncentrationer i utgående vatten från samma reningsverk beräknades reningsgraden för antibiotika. Reningsgraden beskriver hur stor andel av ämnet som har eliminerats från vattnet efter passage genom reningsverket. Ämnena behöver alltså inte ha brutits ned, utan kan eventuellt återfinnas i slammet. Man kan konstatera att tetracyclin har relativt hög reningsgrad (även demekloacyclin kan tyckas, men det detekterades enbart i ett prov¹¹⁸). Doxycyclin och oxitetraacyclin renas till 60-80 %, medan mediankoncentrationen av klortetraacyclin däremot ökar i utloppet från reningsverken (figur 9).

¹¹⁶ Andersson et al 2006

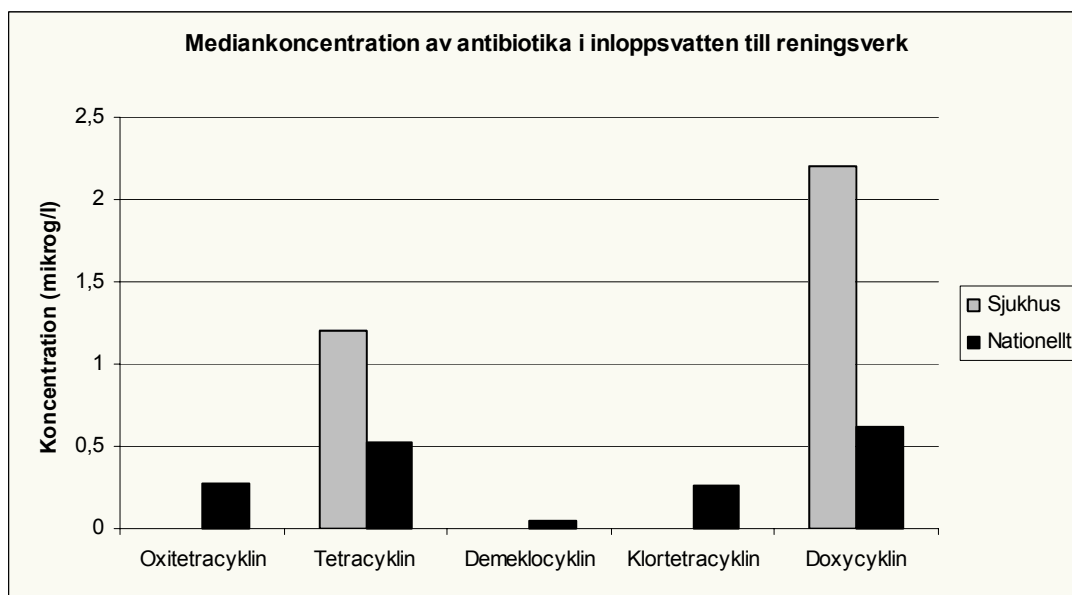
¹¹⁷ Andersson et al 2006

¹¹⁸ Andersson et al 2006



Figur 9. Reningsgrad för antibiotika i vatten i reningsverk, baserat på värden från 20 olika reningsverk i screeningen.¹¹⁹

I screeningen mättes även koncentrationer av läkemedel i sex olika sjukhusavlopp (innan rening i kommunalt reningsverk). I figur 10 visas en jämförelse av mediankoncentrationer i sjukhusavloppen med mediankoncentrationer från övriga inlopp till reningsverk i screeningen, för att undersöka om sjukhusavlopp skiljer sig från övriga avlopp. I proven från de övriga inloppen ingår det dock i vissa fall också avlopp från sjukhus. I sjukhusavloppen detekteras bara två typer av antibiotika, tetracyklin och doxycyklin, och dessa återfinns i högre koncentrationer i sjukhusavloppen jämfört med övriga avlopp.¹²⁰



Figur 10. Mediankoncentration ($\mu\text{g/l}$) av antibiotika i inloppsvatten från sjukhus ($n=6$), jämfört med övriga inloppsvatten i screeningen ($n=20$).¹²¹

¹¹⁹ Andersson et al 2006

¹²⁰ Andersson et al 2006

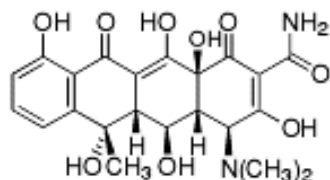
¹²¹ Andersson et al 2006

I den nationella screeningen detekterades klortetracyklin även i ett bakgrundsprov från sjön Tärnan. Oxitetracyklin, tetracyklin och klortetracyklin detekterades dessutom i vattendrag i närheten av djuruppfödning.¹²²

4.2.1. Oxitetracyklin

Egenskaper

Oxitetracyklin har CAS-nummer: 79-57-2¹²³ och det kemiska namnet (4*S*,4*aR*,5*S*,5*aR*,6*S*,12*aS*)-4-dimetylamino-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-oktahydro-3,5,6,10,12,12*a*-hexahydroxi-6-metyl-1,11-dioxo-2-naftacenkarboxamid.¹²⁴ Se figur 11 för strukturformel.



Figur 11. Strukturformel för oxitetracyklin.¹²⁵

Oxitetracyklin används i Sverige för behandling av bland annat svår akne, svinkoppor och infekterade sår.¹²⁶ Det används också i stor utsträckning inom veterinärmedicinen utomlands för att öka tillväxten hos djur och för att hålla dem friska.¹²⁷ År 2005 såldes 250 kg (ca 300 000 DDD¹²⁸) oxitetracyklin.¹²⁹

Oxitetracyklin metaboliseras inte i någon större utsträckning, 10-25 % utsöndras i aktiv form med urinen och upp till 50 % utsöndras i aktiv form med avföringen.¹³⁰ Reningsgraden i reningsverken i screeningen är cirka 67 % för oxitetracyklin.¹³¹ Ämnet har en halveringstid i jord och sediment på cirka 20-80 dagar och det verkar ha låg rörlighet i jord,¹³² uppgifter om K_{oc} * varierar mycket, mellan cirka 100¹³³ och 28000–93000.¹³⁴ Andra uppgifter om halveringstid i sediment är upp till cirka 140 dagar och för bionedbrytning i anoxisk miljö är halveringstiden upp till 420 dagar.¹³⁵ Log K_{ow} -värdet på 1,22¹³⁶ visar att oxitetracyklin inte har särskilt starka lipofila egenskaper. Trots detta så binds oxitetracyklin starkt till jord, detta kan bero på att det bildas jonbindningar mellan metalljoner, jorden och oxitetracyklin som minskar rörligheten för ämnet.¹³⁷ Det är troligtvis dessa bindningar som gör att oxitetracyklin återfinns i slammet i reningsverken. Som andra tetracykliner har oxitetracyklin lågt ångtryck och hög löslighet i vatten.¹³⁸ Det låga ångtrycket innebär att man inte behöver befara att ämnet sprids till atmosfären i någon större utsträckning.

¹²² Andersson et al 2006

¹²³ HSDB 2006

¹²⁴ ChemIDplus 2006

¹²⁵ Fass 2006, "Oxitetracyklin"

¹²⁶ Fass 2006 "oxitetracyklin"

¹²⁷ Sarmah et al 2006

¹²⁸ Apoteket 2006

¹²⁹ Jönsson 2006 (pers kom)

¹³⁰ Läke medelsverket 2004b

¹³¹ Andersson et al 2006

¹³² Sarmah et al 2006

¹³³ Läke medelsverket 2004

¹³⁴ Sarmah et al 2006

¹³⁵ Halling-Sørensen et al 1998

¹³⁶ Boleas et al 2005

¹³⁷ Boleas et al 2005

¹³⁸ Sarmah et al 2006

En bioackumulationsfaktor på 2 indikerar att oxitetracyklin inte bioackumuleras i någon hög utsträckning i akvatiska organismer.¹³⁹ I en studie av effekten av oxitetracyklin på jordorganismer (ej bakterier) så verkar ämnet ha låg toxicitet för dessa. Effekt på reproduktion och tillväxt undersöktes, men EC₅₀* understeg aldrig 2*10⁶ µg/kg.¹⁴⁰ Ekotoxicitetsstudier på mikroorganismer saknas i stort sett och man kan inte utesluta att det föreligger en risk för dessa i reningsverk och avloppsvatten.¹⁴¹

Ekotoxikologiska data för ämnet som används vid riskbedömning visas i tabell 7. Den organism som är känsligast för oxitetracyklin är en cyanobakterie (*Microcystis aeruginosa*) med EC₅₀ = 207 µg/l. Baserat på dessa data bedöms oxitetracyklin vara mycket giftigt för vattenlevande organismer i enlighet med föreskrifter från Kemikalieinspektionen.¹⁴²

Tabell 7. Ekotoxikologiska data för oxitetracyklin, känsligaste arten är cyanobakterien (*Microcystis aeruginosa*).

Endpoint	Koncentration	Referens
EC ₅₀ , (<i>Daphnia magna</i>) 21 dygn	46,2*10 ³ µg/l	Wollenberger et al 2000
EC ₅₀ alg (<i>Selenastrum capricornutum</i>)	4,5 *10 ³ µg/l	Halling-Sørensen 2000
EC ₅₀ cyanobakterie (<i>Microcystis aeruginosa</i>)	207 µg/l	Halling-Sørensen 2000
LC ₅₀ fisk (<i>Morone saxatilis</i>) akut	62,5*10 ³ µg/l	Läkemedelsverket 2004

Spridning i miljön

Oxitetracyklin detekterades endast i ett av de skånska vattenproverna (Ängelholm) och i två av slamproverna (Helsingborg och Eslöv). Den uppmätta koncentrationen i vattenprovet är 0,061 µg/l. Ämnet detekterades inte i något av lakvattenproverna.¹⁴³ Jämfört med beräknade PEC (10 µg/l) i förstudien¹⁴⁴ så är den uppmätta koncentrationen betydligt lägre. I den nationella screeningen detekterades oxitetracyklin i ytvatten närbeläget betande boskap (0,01 µg/l).¹⁴⁵ Halterna från den skånska screeningen är i samma storleksordning som i andra reningsverk. I en undersökning i Kanada studerades koncentration oxitetracyklin i vatten från reningsverk där det detekterades i vattnet till 0,22 µg/l,¹⁴⁶ och i en undersökning i USA detekterades ämnet upp till 0,1 µg/l.¹⁴⁷ Vid andra undersökningar har oxitetracyklin även detekterats i vatten i närheten av svinfarmar (upp till 0,3 µg/l) och i havsbottensediment utanför fiskodlingar (upp till 4000 µg/kg).¹⁴⁸

Mackays fugacitetsmodell visar att ungefär hälften av det oxitetracyklin som tillförts modellen kommer att finnas i vatten och hälften i sediment (figur 12). Koncentrationen är cirka två tiopotenser högre i sediment jämfört med vatten (uttryckt i g/m³). Ämnet kommer främst att elimineras genom nedbrytning i vatten, men till viss del även genom advektion i vatten. I sediment sker varken advektion eller nedbrytning i någon stor utsträckning, vilket innebär att ämnet kan komma att upplagras där. Oxitetracyklin har en uppehållstid på 469

¹³⁹ Le Bris och Pouliquen 2004

¹⁴⁰ Baguer et al 2000

¹⁴¹ Läkemedelsverket 2004

¹⁴² KIFS 2005:7

¹⁴³ Andersson et al 2006

¹⁴⁴ Jönsson 2006 (pers kom)

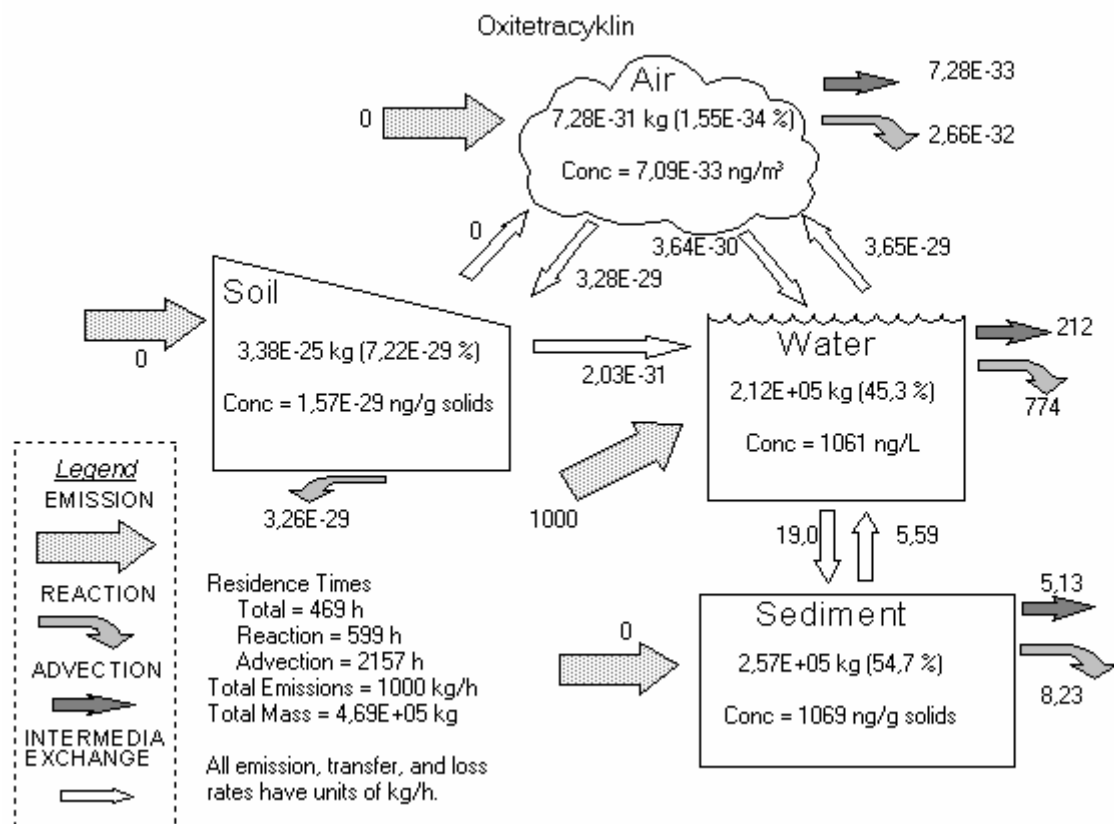
¹⁴⁵ Andersson et al 2006

¹⁴⁶ Gagné et al 2006

¹⁴⁷ Yang och Carlson 2004

¹⁴⁸ Sarmah et al 2006

timmar i modellen, vilket är relativt kort jämfört med övriga antibiotika, men i mellanläge jämfört med samtliga läkemedel i screeningen (mellan 4-1680 timmar).



Figur 12. Fördelning av oxitetracyclin i olika matriser enligt Mackays fugacitetsmodell, störst andel hamnar i sedimenten och koncentrationen blir även högst där, uttryckt i g/m³. Oxitetracyclin elimineras främst genom nedbrytning.

Riskbedömning

Vid beräkningar av riskkvoten för oxitetracyclin används maxvärdet i den skånska screeningen: 0,061 µg/l¹⁴⁹ som MEC och för att beräkna PNEC används den känsligaste arten: *Microcystis aeruginosa*, en alg, med EC₅₀ = 207 µg/l¹⁵⁰ (tabell 8). Dessa toxicitetsdata visar att oxitetracyclin inte utgör någon risk för den akvatiska miljön vid skånska reningsverk. Eftersom ämnet inte detekterades i lakvatten från de två skånska deponierna och detektionsgränsen är lägre än använd MEC¹⁵¹ så utgör inte heller där oxitetracyclin någon risk för akvatisk miljö.

Tabell 8. Beräkning av riskkvot för oxitetracyclin. Riskkvoten är lägre än ett, baserat på den känsligaste organismen (cyanobakterie) med EC₅₀ = 207 µg/l.¹⁵²

Känsligaste organism	Koncentration	Risikfaktor	PNEC	MEC/PNEC
<i>Microcystis aeruginosa</i>	207 µg/l	1000	0,207 µg/l	0,061/0,207 = 0,3

Diskussion

Mackays fugacitetsmodell visar att ämnet till stor del kommer att spridas i vatten och därför har screeningen utförts i lämplig matris och riskbedömningen med lämpliga organismer. En

¹⁴⁹ Andersson et al 2006

¹⁵⁰ Halling-Sørensen 2000

¹⁵¹ Andersson et al 2006

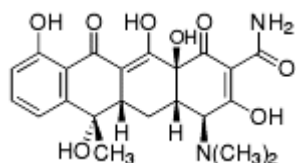
¹⁵² Halling-Sørensen 2000

stor del kommer också att finnas i sediment och det vore önskvärt med mer effektdata för sedimentlevande organismer. Mackaymodellen utfördes enbart med utsläpp till vatten. Om slam sprids på åkrar så som många kommuner har för avsikt att göra, se bilaga 2, så visar modellering att ämnet binds relativt hårt till jorden och att koncentrationen kommer att vara relativt hög där. Det skulle därför vara önskvärt med effektdata för terrestra organismer för att kunna göra en förbättrad riskbedömning. Detta saknas i stor utsträckning, men det finns dock en undersökning, nämnd ovan, där oxitetracyklin testades på mask. En riskbedömning baserat på data från studien ($EC_{50} = 2 \cdot 10^6$)¹⁵³, en riskfaktor på 1000 och maxhalten i slam som MEC (1400 µg/kg TS)¹⁵⁴ visar inte på någon risk för terrestra organismer. Trots att riskkvoterna är låga är det svårt att utesluta risker för miljö och hälsa eftersom effektdata saknas för många organismgrupper och eftersom antibiotikaspridning bidrar till utvecklandet av resistens hos bakterier.

4.2.2. Tetracyklin

Egenskaper

Tetracyklin har CAS-nummer: 60-54-8¹⁵⁵ och det kemiska namnet (4*S*,4*aS*,5*aS*,6*S*,12*aS*)-4-Dimetylamino-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-oktahydro-3,6,10,12,12*a*-pentahydroxi-6-metyl-1,11-dioxo-2-naftacenkarboxamid.¹⁵⁶ Se figur 13 för strukturformel.



Figur 13. Strukturformel för tetracyklin.¹⁵⁷

Tetracyklin är ett antibiotikum som används för att bota bland annat lunginflammation, klamydia, borrelia och akne.¹⁵⁸ Det används också inom veterinärmedicinen utomlands för att bota och förebygga sjukdomar och för att öka tillväxten hos bland annat gris.¹⁵⁹ I Sverige såldes 831 kg tetracyklin 2005¹⁶⁰ (831 103 DDD¹⁶¹).

Cirka 60 % av ämnet utsöndras via urinen i aktiv form.¹⁶² Enligt en studie från sju olika reningsverk i Wisconsin, USA, med olika storlek och reningsmekanismer renas tetracyklin till cirka 70 -100 %, ¹⁶³ vilket stämmer väl överrens med reningsgraden i screeningen på cirka 95 %.¹⁶⁴ Men eftersom tetracyklin har ett antal aktiva metaboliter så kan problemen ändå kvarstå. Anhydrotetracyklin är en biologiskt aktiv metabolit till tetracyklin som dessutom är mer toxisk än ursprungssubstansen, med EC_{50} -värden för bakterier i slam som är tre gånger lägre än det för tetracyklin.¹⁶⁵ Denna metabolit bildas dock enbart vid sura förhållanden (pH < 2,0). Vid pH 2,0-6,0 bildas istället 4-epitetracyklin som är en biologiskt inaktiv metabolit och den

¹⁵³ Baguer et al 2000

¹⁵⁴ Andersson et al 2006

¹⁵⁵ ChemIDplus 2006

¹⁵⁶ Fass 2006, "tetracyklin"

¹⁵⁷ Fass 2006, "tetracyklin"

¹⁵⁸ Fass 2006, "tetracyklin"

¹⁵⁹ Sarmah et al 2006

¹⁶⁰ Jönsson 2006 (pers kom)

¹⁶¹ Apoteket 2006

¹⁶² Fass 2006, "tetracyklin"

¹⁶³ Karthikeyan och Meyer 2006

¹⁶⁴ Andersson et al 2006

¹⁶⁵ Sarmah et al 2006

vanligaste metaboliten för tetracyklin. 4-epitetracyklin är dock en reversibel metabolit och kan därför tillbakabildas till tetracyklin igen. Detta kan vara en förklaring till att tetracyklin detekteras relativt frekvent i svenska reningsverk jämfört med andra antibiotika. Det skulle också kunna bero på en relativt hög konsumtion av ämnet eller orsakas av att lymecylin bryts ned till tetracyklin.¹⁶⁶ I alkaliska lösningar bryts tetracyklin ner till olika iso-tetracykliner som jämfört med ursprungssubstansen har väldigt låg biologisk aktivitet.¹⁶⁷ Fotonedbrytning är en känd nedbrytningsmekanism för tetracyklin. Halveringstiden är 15-30 dagar i vatten, den kortare tiden gäller om vattnet är syresatt.¹⁶⁸

Det visar sig att trots ett lågt K_{ow} -värde ($\log K_{ow} = -1,37$ ¹⁶⁹) och en relativt hög vattenlöslighet så adsorberas tetracyklin starkt till slam ($K_{oc} = 40000$),¹⁷⁰ vilket är en viktig elimineringsfunktion i reningsverk, som visar sig i resultatet av screeningen som högre fyndfrekvens i slam än i vatten. Troligtvis kan antibiotika som är bundet till partiklar återlösas till vattnet¹⁷¹ vilket skulle innebära att ämnets koncentration kan öka i vattnet efter passage genom reningsverk. Bionedbrytning verkar inte spela någon roll för elimineringen, det är viktigt att tänka på att adsorberad tetracyklin kan bli tillgängligt i vattnet igen om de lokala förutsättningarna ändras.¹⁷² K_{ow} -värdet indikerar att bioackumulation inte är aktuellt för tetracyklin.

Tetracyklin klassificeras enligt ekotoxikologiska data som ”giftigt för vattenlevande organismer”¹⁷³ (tabell 9). Den känsligaste organismen är *Microcystis aeruginosa* (cyanobakterie), med $EC_{50} = 90 \mu\text{g/l}$.¹⁷⁴

Tabell 9. Ekotoxikologiska data för tetracyklin. Cyanobakterien *Microcystis aeruginosa* är den känsligaste organismen.

Endpoint	Koncentration	Referens
EC_{50} (<i>Daphnia magna</i>) 21 d	$46,2 \cdot 10^3 \mu\text{g/l}$	Wollenberger et al 2000
LC_{50} fisk (<i>Salvelinus namaycush</i>) akut	$22 \cdot 10^4 \mu\text{g/l}$	Läkemedelsverket 2004
EC_{50} alg (<i>Selenastrum capricornutum</i>) 3 d	$2,2 \cdot 10^3 \mu\text{g/l}$	Halling-Sørensen 2000
EC_{50} cyanobakterie (<i>Microcystis aeruginosa</i>) 7 d	$90 \mu\text{g/l}$	Halling-Sørensen 2000

Tetracyklin har också visat sig vara genotoxiskt. I en studie på däggdjursceller *in vitro** framkom att tetracyklin vid en koncentration på $10^4 \mu\text{g/l}$ ökade mutationshastigheten i cellerna.¹⁷⁵

Spridning i miljön

Tetracyklin detekterades i två av de skånska vattenproverna och i nio av slamproverna. Den högst uppmätta koncentrationen i avloppsvattnet är $0,071 \mu\text{g/l}$ (Hörby). Ämnet detekterades i lakvatten från Spillepeng i Malmö med en koncentration på $0,003 \mu\text{g/l}$.¹⁷⁶ Jämfört med beräknat PEC i förstudien ($28 \mu\text{g/l}$) ligger screeningens uppmätta värden betydligt lägre. Skånes värden ligger inte heller högre än uppmätta värden från reningsverk i andra studier,

¹⁶⁶ Andersson et al 2006

¹⁶⁷ Kühne et al 2000

¹⁶⁸ Kühne et al 2000

¹⁶⁹ HSDB 2006

¹⁷⁰ Sarmah et al 2006

¹⁷¹ Hamscher 2002

¹⁷² Kim et al 2005

¹⁷³ KIFS 2005:7

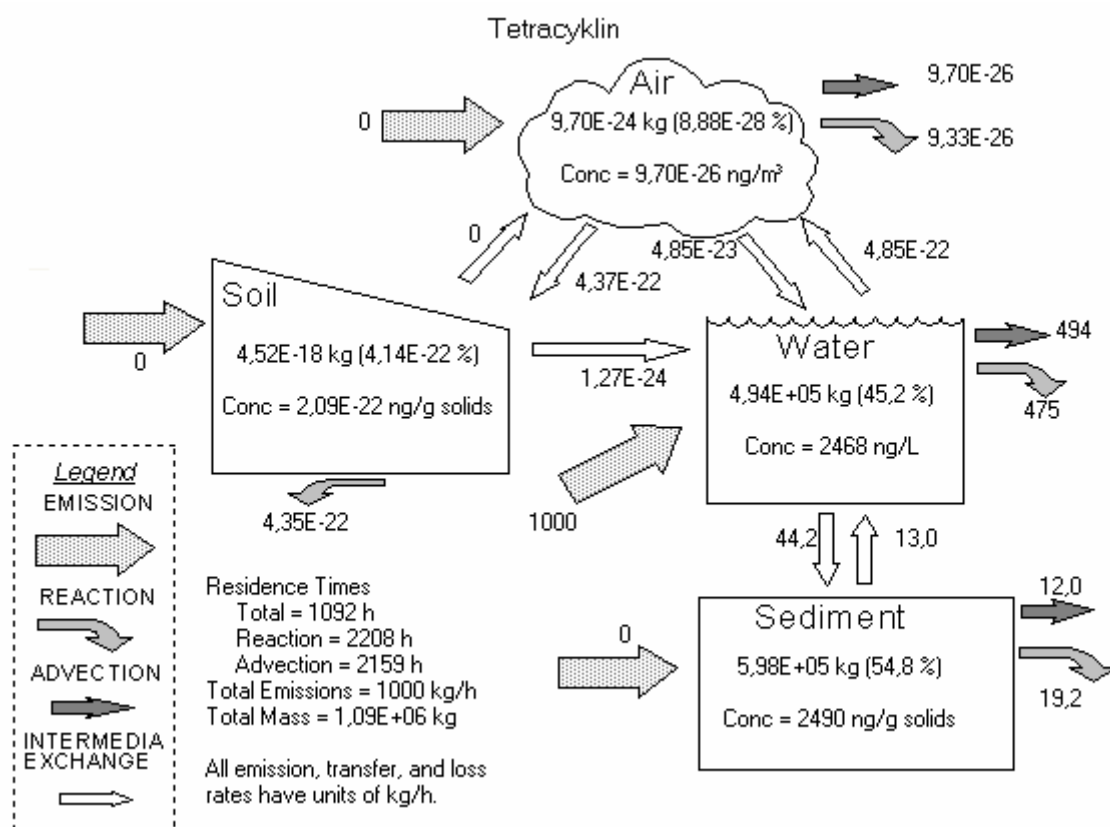
¹⁷⁴ Halling-Sørensen 2000

¹⁷⁵ Tsutsui et al 1976

¹⁷⁶ Andersson et al 2006

där tetracyklin detekterats till 0,56 µg/l i utgående vatten.¹⁷⁷ I den nationella screeningen var tetracyklin det enda antibiotikumet som detekterades i gödsel (400 µg/kg torrsvikt).¹⁷⁸

Nedan visas hur tetracyklin sprider sig i miljön enligt Mackays fugacitetsmodell (figur 14). Till största delen kommer ämnet att finnas i sediment, men i ungefär lika stor utsträckning i vatten. Koncentrationen är cirka tre tiopotenser högre i sediment jämfört med vatten (uttryckt i g/m³). Tetracyklin kommer främst att försvinna från systemet genom nedbrytning och advektion i vatten. Nedbrytningshastigheten är relativt låg i sediment och därför tar det lång tid innan ämnet försvinner därifrån (och därför blir också koncentrationen hög där). Uppehållstiden i systemet är 1092 timmar, vilket är den näst högsta av alla läkemedel i screeningen.



Figur 14. Fördelning av tetracyklin i olika matriser enligt Mackays fugacitetsmodell, där störst andel av ämnet finns i sediment. Där är också koncentrationen högst, cirka tre tiopotenser högre än i vattnet, uttryckt i g/m³. Ämnet kommer att elimineras från modellen i ungefär lika stor utsträckning på grund av nedbrytning som av advektion.

Riskbedömning

Vid beräkningar av riskkvot för tetracyklin används maxvärdet i den skånska screeningen 0,071 µg/l¹⁷⁹ som MEC (tabell 10). För beräkning av PNEC används EC₅₀ = 90 µg/l för *Microcystis aeruginosa*¹⁸⁰ (cyanobakterie) som är den känsligaste organismen. Dessa data visar att tetracyklin inte utgör någon risk för den akvatiska miljön. Eftersom koncentrationen i

¹⁷⁷ Batt et al 2006

¹⁷⁸ Andersson et al 2006

¹⁷⁹ Andersson et al 2006

¹⁸⁰ Halling-Sørensen 2000

lakvatten från Spillepens deponi i Malmö är lägre än använd MEC¹⁸¹ så utgör tetracyclin inte heller där någon risk för den akvatiska miljön.

Tabell 10. Beräkningar för riskbedömning av tetracyclin. Känsligaste organismen är en cyanobakterie, med EC₅₀ = 90 µg/l.¹⁸² Riskkvoten blir lägre än ett.

Känsligaste organism	Koncentration	Risikfaktor	PNEC	MEC/PNEC
<i>Microcystis aeruginosa</i>	90 µg/l	1000	0,09 µg/l	0,071/0,09 = 0,8

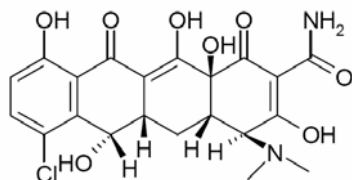
Diskussion

Tetracyclin kommer enligt Mackays fugacitetsmodell främst att förekomma i sediment och vatten. Det är alltså relevant med miljödata från slam och vatten. För en bättre riskvärdering hade man även önskat effektdata för sedimentlevande organismer på grund av förväntade höga koncentrationer i sediment. Även effektdata för terrestra organismer är önskvärt eftersom ämnet detekterades i flera gödselprov i den nationella screeningen.¹⁸³ Sådana data finns dock inte att tillgå så riskbedömningen har därmed tydliga brister. Trots att riskkvoten är lägre än 1 så kan man inte utesluta risk för bottenlevande eller terrestra organismer. Tetracyclin och andra antibiotika som används inom veterinärmedicinen tillförs miljön också genom att gödsel som kommer från antibiotikabehandlade djur sprids på åkrar.¹⁸⁴ Man har detekterat tetracyclin i halter upp till cirka 200 µg/kg jord efter gödsling med urin från boskap,¹⁸⁵ och ämnet verkar inte brytas ned i någon hög utsträckning i den aktuella miljön. Detta bidrar ytterligare till osäkerheten av riskbedömningen för terrestra organismer.

4.2.3. Demekloicyclin

Egenskaper

Demekloicyclin har CAS-nummer: 127-33-3 och det kemiska namnet 7-kloro-4-(dimetyl-amino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,6,10,12,12a-pentahydroxy-1,11-dioxo-2-naftacenkarboxamid,¹⁸⁶ se figur 15 för strukturformel.



Figur 15. Strukturformel för demekloicyclin.¹⁸⁷

Demekloicyclin får inte användas i Sverige idag¹⁸⁸ och det är mycket svårt att hitta information om egenskaper och ekotoxikologiska studier. Ämnet är inte heller upptaget i Fass. I screeningen detekterades demekloicyclin i endast ett vattenprov (ingående vatten), men i sju slamprov¹⁸⁹, vilket tyder på att ämnet har hög affinitet för partiklar, precis som övriga tetracycliner. Det låga ångtrycket och den höga vattenlösligheten för demekloicyclin ($9 \cdot 10^{-20}$ Pa¹⁹⁰

¹⁸¹ Andersson et al 2006

¹⁸² Halling-Sørensen 2000

¹⁸³ Andersson et al 2006

¹⁸⁴ Aga et al 2005

¹⁸⁵ Hamscher et al 2002

¹⁸⁶ ChemIDplus 2006

¹⁸⁷ Andersson et al 2006

¹⁸⁸ Woldegiorgis 2006 (pers. kom.)

¹⁸⁹ Andersson et al 2006

¹⁹⁰ PhysProp 2006

respektive 1520 mg/l¹⁹¹) pekar på att ämnet främst kommer att finnas i vattenfasen och inte avges till luften om det släpps ut miljön.

Spridning i miljön

Trots att det inte är tillåtet att använda demekloxyklin i Sverige så detekteras ämnet i tre slamprov i Skåne, men inte i något av de skånska vattenproverna. Ämnet detekterades inte heller i något av proverna från lakvatten. I den nationella screeningen är demekloxyklin den enda antibiotikan som detekterades i ett av de tre sedimentprover som analyserades.¹⁹² Fugacitetsmodellering för demekloxyklins spridning i miljön kunde inte genomföras på grund av brist på data. Men det verkar rimligt att ämnet fördelar sig som övriga tetracykliner som alla får relativt lika resultat av modelleringen.

Riskbedömning

För demekloxyklin saknas ekotoxikologisk data och någon riskbedömning kan inte genomföras.

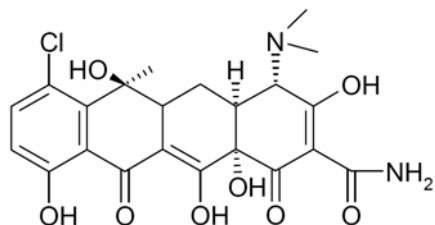
Diskussion

Det är anmärkningsvärt att demekloxyklin detekteras i slam trots att det är förbjudet att använda detta läkemedel. Demekloxyklin detekterades inte i något vattenprov i hela Sverige. Det innebär inte att ämnet inte finns i avloppsvatten och det innebär inte heller att man kan utesluta att effekter uppstår.

4.2.4. Klortetracyklin

Egenskaper

Klortetracyklin har CAS-nummer 57-62-5 och det kemiska namnet, 7-kloro-4-(dimetylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-oktahydro-3,6,10,12,12a-pentahydroxy-6-metyl-1,11-dioxo-, (4S,4aS,5aS,6S,12aS)- 2-naftacenkarboxamid,¹⁹³ se figur 16 för strukturformel för ämnet.



Figur 16. Strukturformel för klortetracyklin.¹⁹⁴

I Sverige finns inget försäljningstillstånd för klortetracyklin, men det används inom veterinärmedicinen som ett licensläkemedel och ingår i statistiken för tetracykliner. På grund av att det inte finns något försäljningstillstånd så finns ingen information om ämnet i Fass.¹⁹⁵ Eftersom klortetracyklin inte ingår i någon godkänd produkt i Sverige så anser Läkemedelsverket att det inte är intressant att göra miljöriskbedömningar över ämnet.¹⁹⁶

¹⁹¹ PhysProp 2006

¹⁹² Andersson et al 2006

¹⁹³ ChemIDplus 2006

¹⁹⁴ Andersson et al 2006

¹⁹⁵ Hellström and Kreuger 2005

¹⁹⁶ Läkemedelsverket 2004

Enligt en studie renas klortetracyklin i reningsverk till cirka 80 % med aktivslamrening,¹⁹⁷ vilket skiljer sig från resultatet i screeningen där ämnet ökar med cirka 7 % (ämnet detekterades dock enbart i två prov).¹⁹⁸ Halveringstiden i vatten under aeroba förhållanden varierar mellan cirka 25-65 dagar, med kortast halveringstid om nedbrytning får ske under inverkan av ljus.¹⁹⁹ En dansk studie rapporterar att klortetracyklin har en halveringstid i jord på cirka 25-35 dagar. En annan studie visar på att det inte sker någon nedbrytning alls i jord och man drar slutsatsen att klortetracyklin är persistent i miljön.²⁰⁰ I samma undersökning fann man också koncentrationer av klortetracyklin i jordar som gödslats på upp till $1,44 \cdot 10^3$ µg/kg, vilket överstiger gränsen för *minimum inhibitory concentration*, MIC*, för vissa bakterier i den aktuella miljön.

Det låga K_{ow} -värdet ($\log K_{ow} = -0,62$)²⁰¹ indikerar att ämnet är hydrofilt och därför borde vara lätttröligt i jord. Ämnet adsorberar trots detta hårt till jord och risken för att det ska nå grundvattnet borde därför inte vara så stor.²⁰² $\log K_{ow}$ för klortetracyklin antyder också att ämnet inte har potential att bioackumuleras, men ämnet kan komplexbinda till kalcium och deponeras i benvävnad och därmed ackumuleras i organismer.²⁰³

Ekotoxikologisk data för klortetracyklin (tabell 11) klassificerar ämnet som mycket giftigt för vattenlevande organismer.²⁰⁴ Den känsligaste organismen är *Microcystis aeruginosa* (cyanobakterie), med $EC_{50} = 50$ µg/l.²⁰⁵

Tabell 11. Ekotoxikologiska data för klortetracyklin, där den känsligaste arten är en cyanobakterie (*Microcystis aeruginosa*).

Endpoint	Koncentration	Referens
EC_{50} andmat (<i>Lemna gibba</i>) 7d	219 µg/l	Brain et al 2004
EC_{50} grönalga (<i>Selenastrum capricornutum</i>) 3d	$3,1 \cdot 10^3$ µg/l	Halling-Sørensen 2000
EC_{50} cyanobakterie (<i>Microcystis aeruginosa</i>) 7 d	50 µg/l	Halling-Sørensen 2000
EC_{50} (<i>Daphnia magna</i>) 3d	88000 µg/l	Ecotox EPA 2006

Spridning i miljön

Förbudet mot försäljning av klortetracyklin i Sverige avspeglas i resultatet från den skånska screeningen där man inte detekterade ämnet i vare sig slam eller vatten från reningsverk, däremot detekterades ämnet i ett prov från Spillepens deponi med en koncentration på 0,005 µg/l,²⁰⁶ vilket till exempel skulle kunna orsakas av kasserade veterinärläkemedel. I screeningen i övriga Sverige detekterades klortetracyklin i sex av vattenproverna, med en maxhalt på 0,68 µg/l. Det detekterades också, som enda antibiotikum, i bakgrundsprov från sjön Tärnan. Klortetracyklin detekterades också i ytvatten nära betande boskap.²⁰⁷

¹⁹⁷ Yang et al 2005

¹⁹⁸ Andersson et al 2006

¹⁹⁹ Søeborg et al 2004

²⁰⁰ Hamscher et al 2002

²⁰¹ ChemIDplus 2006

²⁰² Carlson och Mabury 2006

²⁰³ Hellström och Kreuger 2005

²⁰⁴ KIFS 2005:7

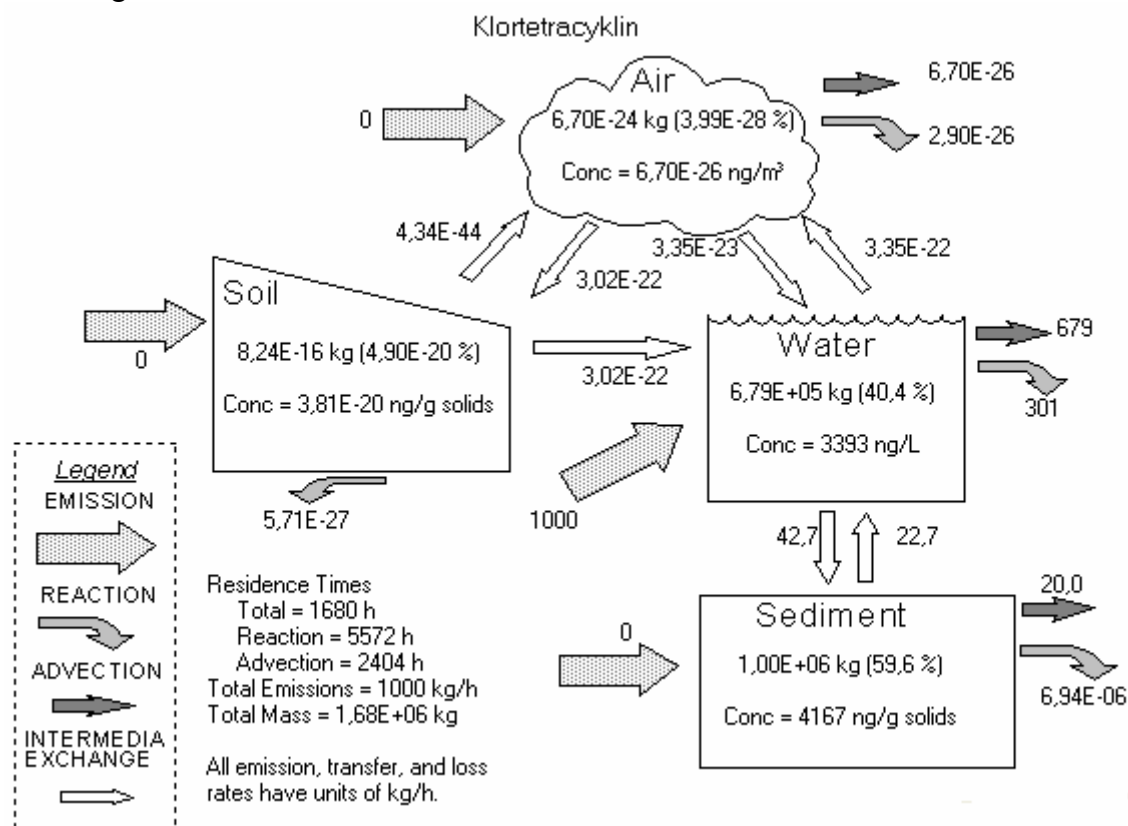
²⁰⁵ Halling-Sørensen 2000

²⁰⁶ Andersson et al 2006

²⁰⁷ Andersson et al 2006

För klortetracyklin gjordes ingen PEC-beräkning i förstudien eftersom beslutet att analysera klortetracyklin togs efter förstudiens genomförande. Däremot har klortetracyklin detekterats i reningsverk i andra undersökningar i halter upp till 0,05 µg/l.²⁰⁸ Man har också detekterat klortetracyklin i koncentrationer på upp till cirka 7 µg/kg i jord på åkrar som gödslats med urin från boskap.²⁰⁹

Mackays fugacitetsmodell visar fördelningen som klortetracyklin får i olika matriser när ämnet kommer ut i miljön, se figur 17. Modellen visar, precis som förväntat att mycket av ämnet kommer att finnas i vatten. På grund av att ämnet binder till partiklar så förekommer det i stor utsträckning även i sediment. Koncentrationen av ämnet kommer att vara cirka tre tiopotenser högre i sediment jämfört med i vatten (i g/m³). Klortetracyklin kommer främst att försvinna från systemet genom advektion i vatten, medan resten bryts ned i vatten. Den totala uppehållstiden i systemet är 1680 timmar, vilket är den längsta av alla läkemedel i screeningen.



Figur 17. Fördelning av klortetracyklin i olika matriser enligt Mackays fugacitetsmodell. Störst andel av ämnet finns i sedimenten där också koncentrationen är högst, cirka tre tiopotenser högre än i vattnet, uttryckt i g/m³. Klortetracyklin elimineras främst från modellen genom advektion i vatten.

Riskbedömning

Det finns inte effektdata från tre trofiska nivåer och därför kan ingen riskbedömning enligt TGD:s riktlinjer genomföras. En riskkvot beräknas trots detta baserad på tillgänglig data (tabell 12). Som MEC används koncentrationen i lakvatten från Spillepens deponi: 0,005 µg/l²¹⁰ och för att beräkna PNEC används EC₅₀ = 50 µg/l från den känsligaste arten, *Microcystis aeruginosa* (cyanobakterie).²¹¹ Beräkningarna visar att det inte finns någon risk för den

²⁰⁸ Yang och Carlson 2004

²⁰⁹ Hamscher et al 2002

²¹⁰ Andersson et al 2006

²¹¹ Halling-Sørensen 2000

akvatiska miljön vid skånska deponier och inte heller vid reningsverk eftersom detektionsgränsen för dessa är lägre än använd MEC.²¹²

Tabell 12. Beräkning av riskkvot för klortetracyklin. Riskkvoten blir lägre än ett, baserat på $EC_{50} = 50 \mu\text{g/l}$ för cyanobakterie.²¹³

Känsligaste organism	Koncentration	Risikfaktor	PNEC	MEC/PNEC
<i>Microcystis aeruginosa</i>	50 $\mu\text{g/l}$	1000	0,05 $\mu\text{g/l}$	0,005/0,05 = 0,1

Diskussion

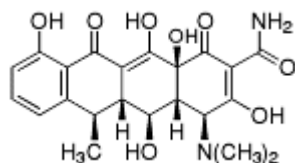
Observera att riskbedömningen är gjord med otillräcklig datamängd. Riskkvoten hamnar dock i samma storleksordning som för övriga tetracykliner. Klortetracyklin detekteras inte i reningsverk i Skåne. Detta är väntat eftersom ämnet inte används som humanläkemedel. Eftersom det däremot används inom veterinärmedicinen så vore det relevant att ha tillgång till miljö- och effektdata även från miljöer som åkrar, hagar och vattendrag.

Trots att ämnet inte detekteras i vatten eller slam från skånska reningsverk så innebär det inte med säkerhet att det inte finns där, det innebär heller inte att inte effekter kan uppstå.

4.2.5. Doxycyklin

Egenskaper

Doxycyklin har CAS-nummer: 564-25-0 och det kemiska namnet (4*S*,4*aR*,5*S*,5*aR*,6*R*,12*aS*)-4-Dimetylamino-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-oktahydro-3,5,10,12,12*a*-penta-hydroxi-6-metyl-1,11-dioxo-2-naftacenkarboxamid.²¹⁴ Se figur 18 för strukturformel.



Figur 18. Strukturformel för doxycyklin.²¹⁵

Doxycyklin används mot många olika sorters bakterier och behandlar till exempel sjukdomar som lunginflammation, underlivsinfektioner och bihåleinflammation när inte vanligt penicillin hjälper. Det kan också användas av personer som är allergiska mot vanligt penicillin och i förebyggande behandling mot malaria.²¹⁶

År 2005 såldes 705 kg doxycyklin²¹⁷ (7 046 802 DDD²¹⁸). Efter intag metaboliseras ungefär hälften av ämnet. Cirka 40 % utsöndras som aktiv substans med urinen och cirka 5 % med avföring, övrigt utsöndras inaktivt som konjugat.²¹⁹ En undersökning från fem svenska reningsverk visar att doxycyklin renas till 70 % i reningsverk.²²⁰ Detta är dock ett medianvärde från olika prover och vissa analysresultat visade väldigt höga halter av doxycyklin. I sju av tjugo prover var halterna i det renade vattnet högre än i ingående vatten till reningsverken. Detta förklaras av att doxycyklin kan ha varit bundet till partiklar i högre utsträckning i

²¹² Andersson et al 2006

²¹³ Halling-Sørensen 2000

²¹⁴ ChemIDplus 2006 "doxycycline"

²¹⁵ Fass 2006, "doxycyklin"

²¹⁶ Sjukvårdsrådgivningen 2006, "doxycyklin"

²¹⁷ Jönsson 2006 (pers kom)

²¹⁸ Apoteket 2006

²¹⁹ Fass 2006, "doxycyklin"

²²⁰ Lindberg et al 2005

ingående vatten än i utgående. I reningsverken i screeningen renas doxycyklin till 76 %.²²¹ Screeningens resultat visar också att ämnet binds till partiklar med en högre fyndfrekvens i slam än i vatten trots att ämnet borde vara hydrofilt ($\log K_{ow} = -3,66$ ²²²). K_{ow} visar att det inte borde föreligga någon risk för ämnet att bioackumuleras. Enligt Naturvårdsverket har doxycyklin en hög stabilitet i miljön, med en halveringstid som är längre än 365 dagar.²²³

Doxycyklin bedöms som skadligt för vattenlevande organismer²²⁴ baserat på ekotoxikologisk data för ämnet (tabell 13). Den känsligaste arten är vattenväxten *Lemna gibba* (andmat) med $EC_{10} = 55 \mu\text{g/l}$.²²⁵

Tabell 13. Ekotoxikologiska data för doxycyklin. Den känsligaste organismen är vattenväxten andmat (*Lemna gibba*), med kroniskt $EC_{10} = 55 \mu\text{g/l}$.

Endpoint	Koncentration	Referens
IC ₅₀ alg (<i>Chlorella vulgaris</i>) 48 h	15,2*10 ³ µg/l	Fernández et al 2004
LC ₅₀ (<i>Daphnia magna</i>) 48 h	156,14*10 ³ µg/l	Fernández et al 2004
LC ₅₀ fisk (<i>Danio rerio</i>) 96 h	>50*10 ³ µg/l	Fernández et al 2004
EC ₁₀ andmat (<i>Lemna gibba</i>) kroniskt	55 µg/l	Brain et al 2004

Spridning i miljön

Doxycyklin detekterades i slam från fem olika skånska lokaler, men enbart från en lokal i vatten (Malmö). Koncentrationen i vattenprovet är 0,091 µg/l. Ämnet detekterades även i lakvattenprov från Spillepengs deponi i en koncentration på 0,091 µg/l.²²⁶ I förstudien beräknades PEC för doxycyklin till 14 µg/l, alltså betydligt högre än de i screeningen uppmätta koncentrationerna. Screeningens koncentrationer av doxycyklin ligger inom samma storleksområde som för andra mätningar av ämnet i avloppsvatten. Ämnet detekterades i utgående avloppsvatten från fem olika svenska reningsverk vid flera tillfällen i koncentrationer på 0,06-0,9 µg/l.²²⁷

För doxycyklin görs ingen fugacitetsmodellering på grund av att antagna data är samma som för klortetracyklin, se kapitel 4.2.4. *Klortetracyklin* för att förstå hur doxycyklin sprider sig i miljön.

Riskbedömning

Beräkningar för riskbedömning visas i tabell 14. Som MEC används maxvärdet (lika för deponi och reningsverk) 0,091 µg/l²²⁸ och för att beräkna PNEC används $EC_{50} = 15,2*10^3 \mu\text{g/l}$ från *Chlorella vulgaris*²²⁹ (alg). Beräkningarna visar att doxycyklin inte utgör någon risk för den akvatiska miljön. Om man istället räknar med EC_{10} -värdet för *Lemna gibba* (andmat) så blir riskkvoten 1,65, vilket visar på en förhöjd risk för den akvatiska miljön. Denna bedömning är dock inte i enlighet med riktlinjerna i TGD, som ska baseras på EC_{50} .

²²¹ Andersson et al 2006

²²² Jjemba 2006

²²³ Naturvårdsverket 2003b

²²⁴ KIFS 2005:7

²²⁵ Brain et al 2004

²²⁶ Andersson et al 2006

²²⁷ Lindberg et al 2005

²²⁸ Andersson et al 2006

²²⁹ Fernández et al 2004

Tabell 14. Vid riskbedömning av doxycyklin blir riskkvoten större än ett, baserat på den känsligaste organismen, andmat, med ett kroniskt $EC_{10} = 55 \mu\text{g/l}$.²³⁰ Vid användning av känsligaste EC_{50} -värdet = $15,2 \cdot 10^3 \mu\text{g/l}$ ²³¹ (alg) istället (enligt TGD:s riktlinjer), blir riskkvoten betydligt lägre än ett.

Känsligaste organism	Koncentration	Risikfaktor	PNEC	MEC/PNEC
<i>Lemna gibba</i>	55 $\mu\text{g/l}$	1000	0,055 $\mu\text{g/l}$	0,091/0,055 = 1,65
<i>Chlorella vulgaris</i>	$15,2 \cdot 10^3 \mu\text{g/l}$	1000	15,2 $\mu\text{g/l}$	0,091/15,2 = 0,006

Diskussion

Doxycyklin är det enda antibiotikumet med en riskkvot större än ett. Denna bedömning är dock inte gjord enligt TGD:s riktlinjer där EC_{50} bör användas. Man bör ändå påvisa den stora skillnaden i riskkvot, som kan bero på att det är en annan art som testas men också på att det är känsligare att testa EC_{10} jämfört med EC_{50} . Den ovan nämnda studien av Hamscher (2002) tyder på att antibiotika som är bundet till slam och partiklar kan återlösas i vatten. Detta gör att riskbedömningen blir osäker eftersom det är troligt att koncentrationen i vattnet på grund av detta varierar med tiden.

4.3. Antiinflammatoriska ämnen

De antiinflammatoriska ämnena som ingår i screeningen lindrar smärta, feber och inflammationer (antiinflammatoriska) och verkar alla på samma sätt. De antiinflammatoriska ämnena kallas cox-hämmare eftersom de hämmar ett enzym i kroppen som heter cyklooxygenas (förkortas cox). Det är detta enzym som bidrar till att det bildas prostaglandiner som i sin tur är det ämne som framkallar smärta, inflammation och feber. Cox-hämmare kallas ofta för NSAID* (Non Steroid Anti Inflammatory Drugs). I Sverige är ibuprofen, ketoprofen och diklofenak receptfria läkemedel, medan naproxen är receptbelagt.²³²

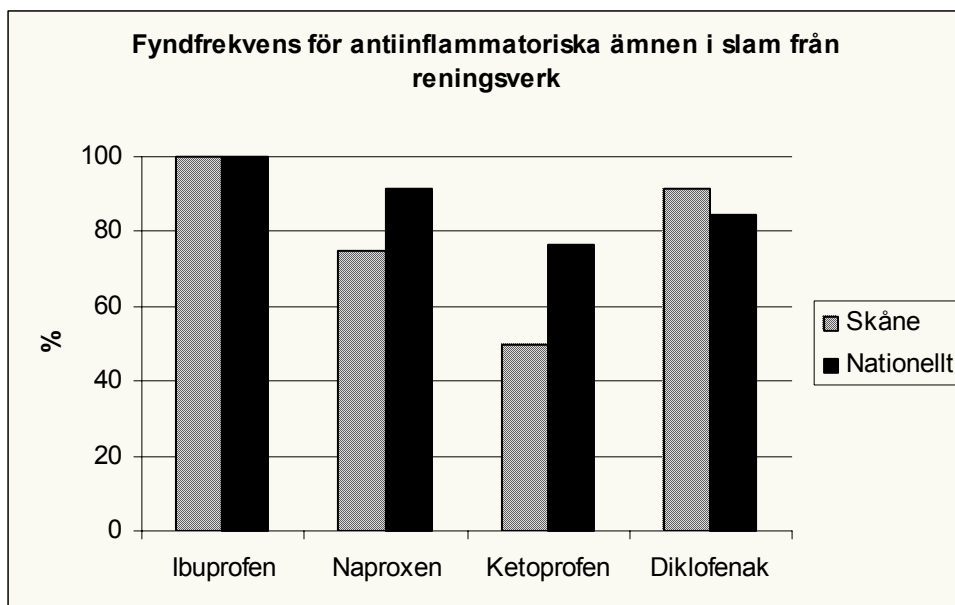
Resultat från screening

Om man jämför fyndfrekvens för antiinflammatoriska ämnen i slam från skånska reningsverk med fyndfrekvenser i slam från hela Sverige ser man att samtliga antiinflammatoriska ämnen detekterades i slam. De har dessutom relativt höga fyndfrekvenser jämfört med andra läkemedelsgrupper (figur 19). Ibuprofen detekterades i slam från samtliga skånska reningsverk. I slam följer de skånska fyndfrekvenserna de nationella väl, men med en avvikelse i form av färre fynd av ketoprofen i Skåne.

²³⁰ Brain et al 2004

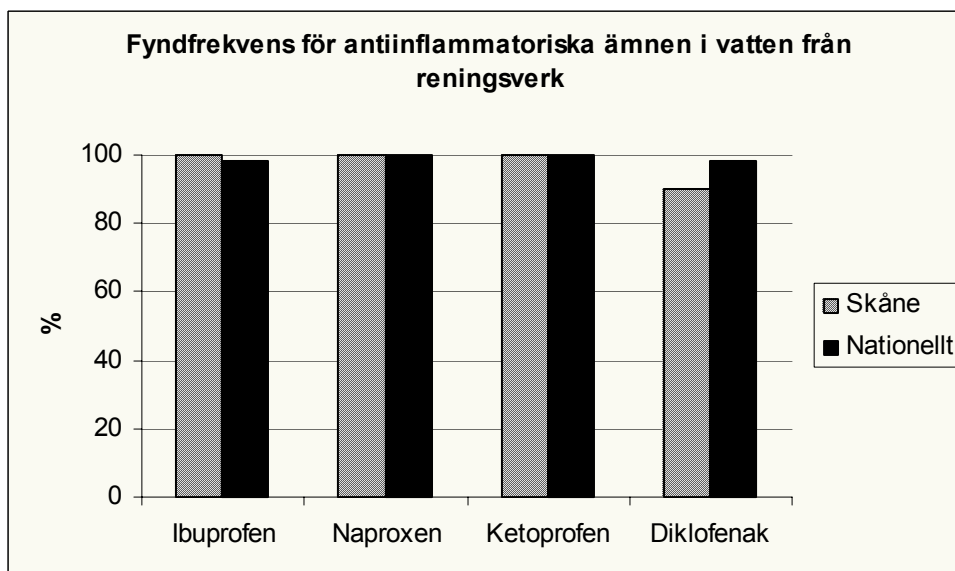
²³¹ Fernández et al 2004

²³² Sjukvårdsrådgivningen 2005, ”antiinflammatoriska”, ”cox”



Figur 19. Fyndfrekvens av antiinflammatoriska ämnen i slam från 12 reningsverk i Skåne jämfört med fyndfrekvensen i slam från 59 reningsverk i övrig regional screening.²³³

Vid jämförelse av fyndfrekvens för antiinflammatoriska ämnen i utgående vatten från skånska reningsverk med fyndfrekvenser från hela Sverige ser man att även i denna matris detekteras samtliga antiinflammatoriska ämnen i Skåne (figur 20). Samtliga ämnen, utom diklofenak, detekterades i samtliga prover i den skånska screeningen. Fyndfrekvenserna i Skåne följer väl fyndfrekvenser från övriga Sverige.

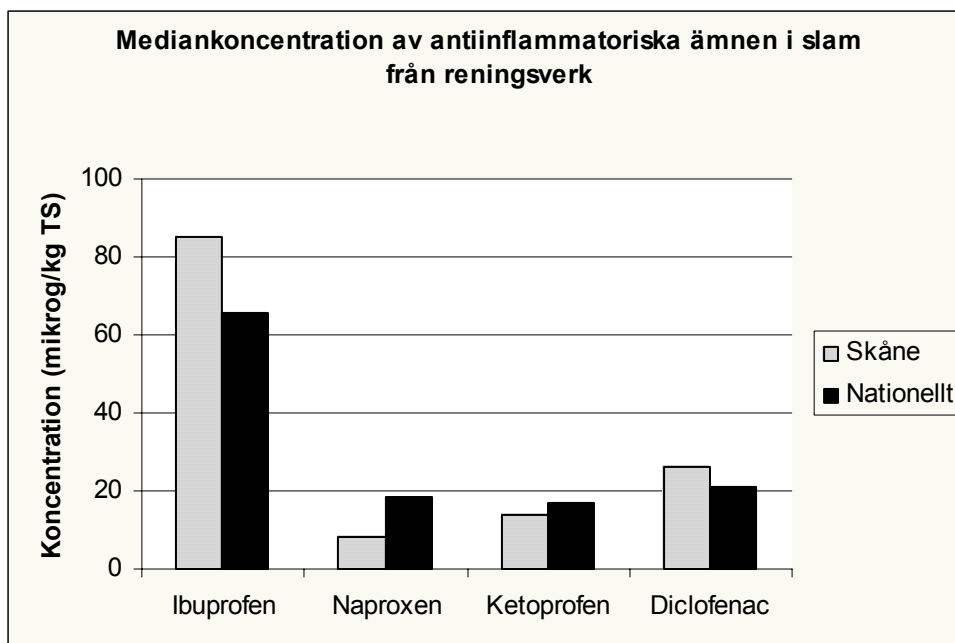


Figur 20. Fyndfrekvens av antiinflammatoriska ämnen i utgående vatten från 12 reningsverk i Skåne jämfört med fyndfrekvensen i vatten från 54 reningsverk i övrig regional screening.²³⁴

Mediankoncentrationer för antiinflammatoriska ämnen i slam i skånska reningsverk följer det nationella mönstret, men med en något förhöjd halt av ibuprofen (figur 21).

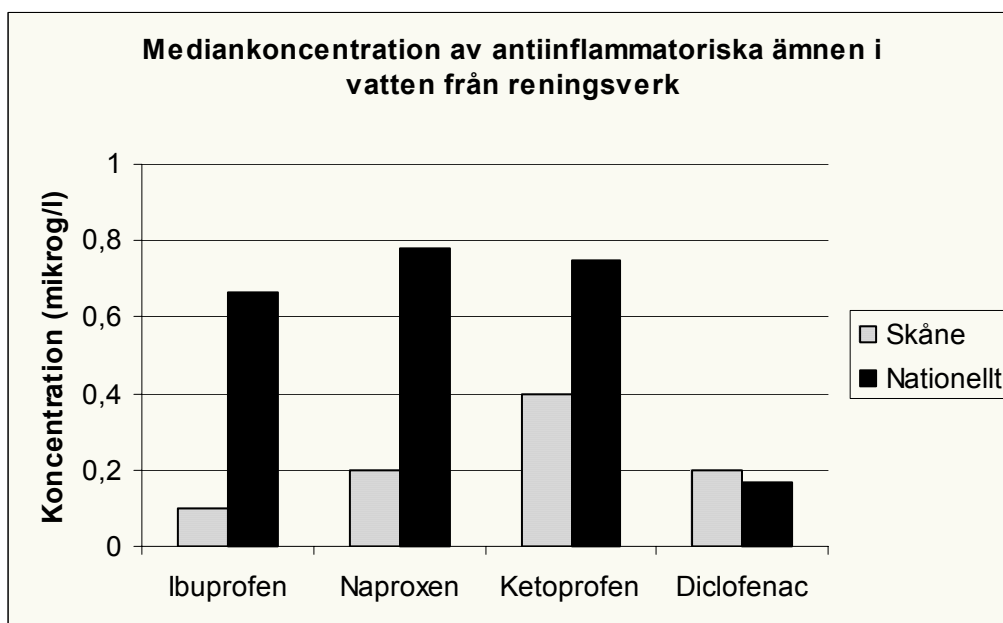
²³³ Andersson et al 2006

²³⁴ Andersson et al 2006



Figur 21. Mediankoncentration ($\mu\text{g/kg TS}$) av antiinflammatoriska ämnen i slam från 12 reningsverk i Skåne jämfört koncentrationen i slam från 59 reningsverk i övrig regional screening.²³⁵

Mediankoncentrationer för antiinflammatoriska ämnen i utgående vatten i skånska reningsverk ligger klart lägre än för övriga svenska verk (figur 22), med undantag för diklofenak där koncentrationerna är jämförbara. Ibuprofen ($0,3 \mu\text{g/l}$) och ketoprofen ($0,1 \mu\text{g/l}$) detekterades också i lakvatten från Spillepengs deponi i Malmö.²³⁶



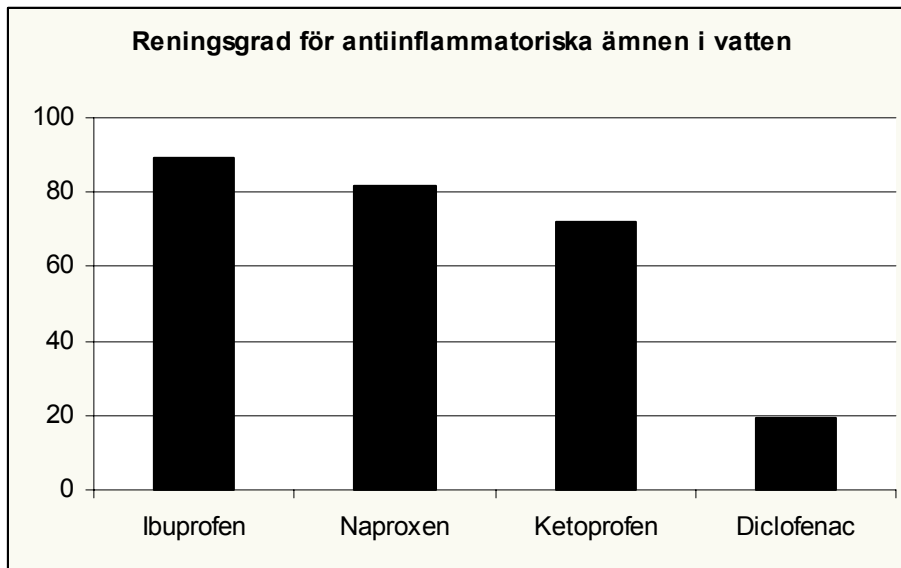
Figur 22. Mediankoncentration ($\mu\text{g/l}$) av antiinflammatoriska ämnen i utgående vatten från 12 skånska reningsverk jämfört med koncentrationen i vatten från 54 reningsverk i övrig regional screening.²³⁷

²³⁵ Andersson et al 2006

²³⁶ Andersson et al 2006

²³⁷ Andersson et al 2006

I övriga läns regionala screeningar deltog 20 av reningsverken med mätningar av läkemedel i ingående, orenat vatten till reningsverk. Med hjälp av dessa data, och data för utgående vatten från samma reningsverk, beräknades reningsgraden för antiinflammatoriska ämnen. Reningsgraden beskriver hur stor andel av ämnet som har eliminerats från vattnet efter passage genom reningsverket. Ämnena behöver alltså inte ha brutits ned, utan kan eventuellt återfinnas i slammet. Reningsgraden för de antiinflammatoriska ämnena i screeningen visas i figur 23. Trots mycket höga fyndfrekvenser av ämnena så elimineras samtliga, utom diklofenak, från vattnet med minst 70 %.²³⁸ Detta innebär inte nödvändigtvis en total eliminering, ämnena kan återfinnas i slam, vilket de höga fyndfrekvenserna i slam tyder på.

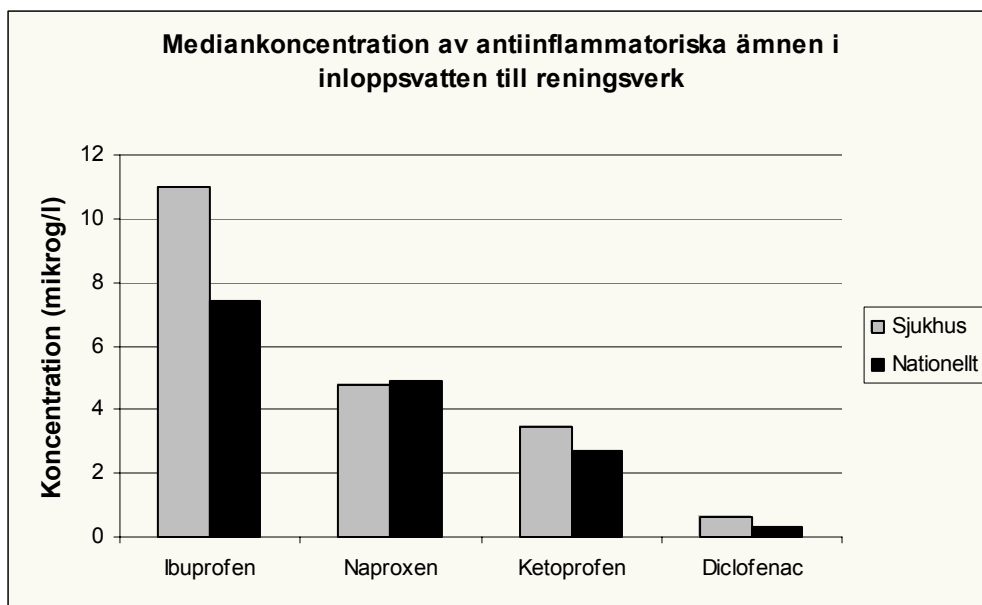


Figur 23. Reningsgrad för antiinflammatoriska ämnen i vatten i reningsverk, baserat på 20 reningsverk i Sveriges regionala screening.²³⁹

Jämförelsen av avloppsvatten från sjukhus och övriga avlopp in till reningsverk visas i figur 24 nedan. Koncentrationerna i sjukhusavloppen följer samma mönster som övriga avlopp, eventuellt med en förhöjd koncentration av ibuprofen.

²³⁸ Andersson et al 2006

²³⁹ Andersson et al 2006



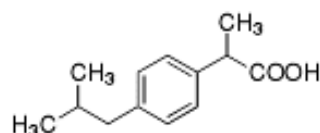
Figur 24. Mediankoncentration av antiinflammatoriska ämnen i vatten från sex sjukhusavlopp jämfört med övriga inloppsvatten till reningsverk (n=20) i screeningen.²⁴⁰

I den nationella screeningen analyserades också bakgrundsprover från olika sjöar. Samtliga antiinflammatoriska ämnen detekterades i Lilla Öresjön. Detta tror man orsakas av kringliggande sommarstugor som inte är kopplade till något reningsverk. De antiinflammatoriska ämnena, utom ibuprofen, detekterades dessutom i låga halter i en dricksvattenkälla i Kristinehamn. Samtliga antiinflammatoriska ämnen detekterades i den nationella screeningen i prover tagna i anknytning till djuruppfödning i till exempel gödsel och diken.²⁴¹

4.3.1. Ibuprofen

Egenskaper

Ibuprofen har det kemiska namnet 2-(4-isobutylfenyl)propionsyra och CAS-nummer: 15687-27-1.²⁴² Se figur 25 för strukturformel.



Figur 25. Strukturformel för ibuprofen.²⁴³

Ibuprofen används bland annat för akuta smärttillstånd, mot feber och vid reumatisk verk.²⁴⁴

Ibuprofen elimineras i stor utsträckning från vatten i reningsverk jämfört med andra läkemedelssubstanter. Reningsgraden ligger ofta mellan 66-100 %²⁴⁵ och reningen verkar främst ske genom biologiska processer.²⁴⁶ Reningsgraden stämmer väl överrens med resultaten från screeningen där ibuprofen renades från vattnet med cirka 90 %. Trots detta är ibuprofen ett

²⁴⁰ Andersson et al 2006

²⁴¹ Andersson et al 2006

²⁴² ChemIDplus 2006, "ibuprofen"

²⁴³ Fass 2006, "ibuprofen"

²⁴⁴ Fass 2006, "ibuprofen"

²⁴⁵ Tauxe-Wuersch et al 2005; Lindqvist et al 2005; Ternes 1998

²⁴⁶ Winkler et al 2001

läkemedel som vanligen återfinns i höga halter och i stora andelar av proverna vid olika undersökningar.²⁴⁷ Detta visar även den regionala screeningen med höga fyndfrekvenser både i slam och i vatten. Man har till och med funnit detekterbara halter av ämnet ute till havs, med högst koncentration utanför Tromsö (3,08 µg/l).²⁴⁸ Detta kan bero på att ibuprofen säljs i väldigt stora kvantiteter, år 2005 var det det fjärde mest sålda receptfria läkemedelssubstansen i Sverige²⁴⁹ med en försäljning på 70149 kg²⁵⁰ (DDD mer än 58 457 534,²⁵¹ eller 68200 kg år 2002²⁵²).

I luften bryts ibuprofen ned med hjälp av hydroxylradikaler och halveringstiden för ibuprofen i luft är cirka 32 timmar. Även torr- och våtdeposition kan eliminera ibuprofen från luften.²⁵³ Om ibuprofen finns i marken så förväntas låg rörlighet, baserat på K_{oc} -värdet (3400).²⁵⁴ Detta värde antyder också att ibuprofen i vattenmiljö kommer att bindas till partiklar och sediment. I resultaten från screeningen 2005 visar det sig att ibuprofen är vanligt förekommande i både slam och vatten.²⁵⁵ Biokoncentrationsfaktorn* (BCF) på 3 indikerar att biokoncentreringen i akvatiska organismer kan förekomma.²⁵⁶ BCF beräknades med hjälp av $\log K_{ow}$ som är 3,97²⁵⁷, vilken överstiger den gräns som i många länder används för att avgöra om ett ämne bioackumuleras.²⁵⁸

Ibuprofen har visat sig vara skadligt för svamp och bakterier.²⁵⁹ Ämnet har också testats för toxicitet i blandningar och det har visat sig att effekten kan vara högre för blandningar än för enskilda substanser.²⁶⁰ Baserat på ekotoxikologisk data för ibuprofen (tabell 15) klassificeras ämnet som giftigt för vattenlevande organismer (baserat på *Daphnia magna*).²⁶¹ Den känsligaste organismen är *Gammarus pulex* (kräftdjur) med LOEC* = 0,01 µg/l.²⁶²

Tabell 15. Ekotoxikologiska data för ibuprofen där den känsligaste organismen är ett kräftdjur (*Gammarus pulex*) med LOEC = 0,01 µg/l.

Endpoint	Koncentration	Referens
NOEC fisk (<i>Lepomis macrochirus</i>) 4 d	1*10 ⁴ µg/l	Halling-Sørensen et al 1998
LC ₅₀ fisk (<i>Lepomis macrochirus</i>) 4 d	173*10 ³ µg/l	Halling-Sørensen et al 1998
EC ₅₀ alg (<i>Skeletonema costatum</i>) 4 d	7,1*10 ³ µg/l	Halling-Sørensen et al 1998
EC ₅₀ (<i>Daphnia magna</i>) 2 d	9,06*10 ³ µg/l	Halling-Sørensen et al 1998
EC ₅₀ (<i>Daphnia magna</i>) 2 d	101,2*10 ³ µg/l	Cleuvers 2004
EC ₅₀ nässeldjur (<i>Hydra vulgaris</i>) akut	1 µg/l	Pascoe et al 2003
LOEC kräftdjur (<i>Gammarus pulex</i>) 1,5 h	0,01 µg/l	De Lange et al 2006

²⁴⁷ Tauxe-Wuersch et al 2005; Bound and Voulvoulis 2006; Roberts and Thomas 2006; Andreozzi et al 2003

²⁴⁸ Weigel et al 2004

²⁴⁹ Apoteket 2006b

²⁵⁰ Jönsson 2006 (pers kom)

²⁵¹ Apoteket 2006

²⁵² Läkemedelsverket 2004

²⁵³ HSDB 2006

²⁵⁴ HSDB 2006

²⁵⁵ Andersson et al 2006

²⁵⁶ HSDB 2006, "ibuprofen"

²⁵⁷ HSDB 2006

²⁵⁸ OECD 2002

²⁵⁹ Halling-Sørensen et al 1998

²⁶⁰ Cleuvers 2003

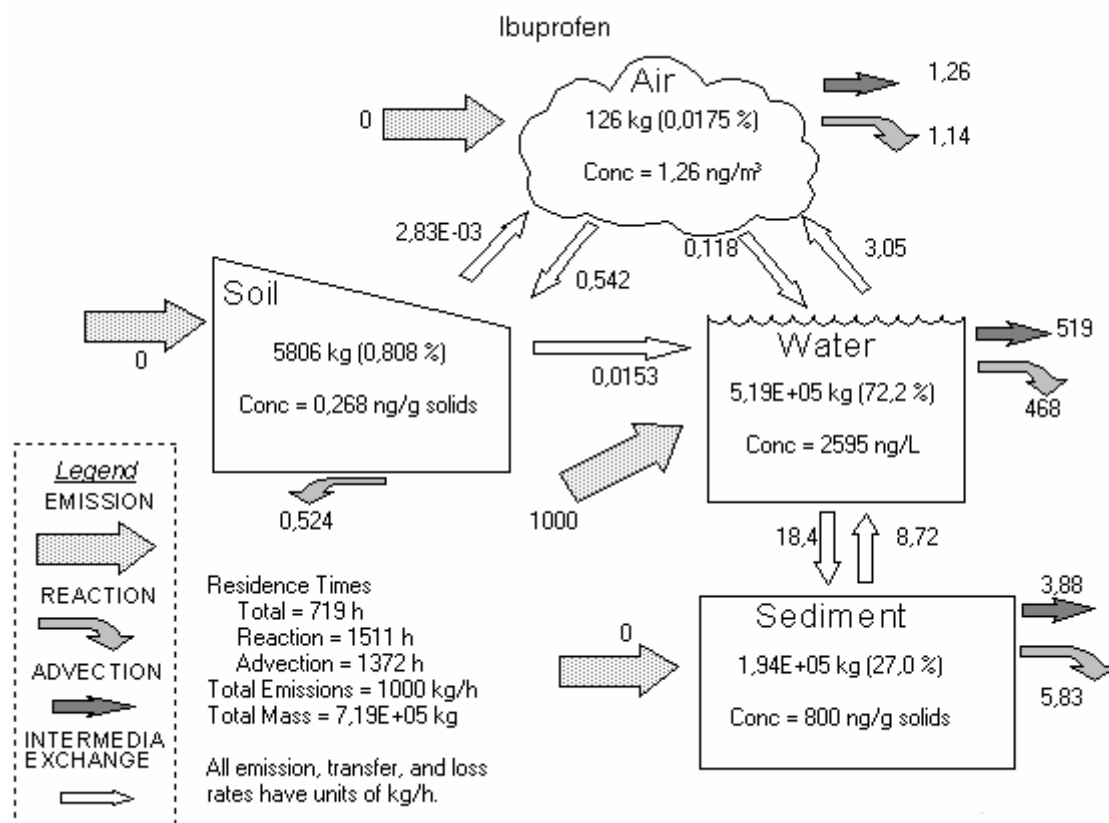
²⁶¹ KIFS 2005:7

²⁶² De Lange et al 2006

Spridning i miljön

Ibuprofen detekterades i samtliga slam- och vattenprov i Skånes reningsverk. Den högst uppmätta halten i vatten är 1,65 µg/l (Ystad). I lakvatten från Spillepens deponi var koncentrationen av ämnet 0,3 µg/l, ämnet detekterades ej i lakvatten från Helsingborgs återvinningsanläggning.²⁶³ I förstudien av Belinda Jönsson beräknades PEC för ibuprofen till 585 µg/l,²⁶⁴ vilket är långt högre än de uppmätta värdena. I flera andra studier över ibuprofen i vatten från reningsverk har ämnet detekterats i koncentrationer på cirka 0,05- 7 µg/l²⁶⁵, vilket visar att resultatet från screeningen ligger på ungefär samma nivå som resultat från andra undersökningar.

Hur ibuprofen fördelas i olika matriser enligt Mackays fugacitetsmodell visas i figur 26. Ämnet kommer främst att finnas i vatten, men en stor andel kommer även att finnas i sedimenten. Koncentrationen i sediment kommer att vara cirka två tiopotenser högre än koncentrationen i vatten (i g/m³). Jorden kommer att tillföras en liten del av ämnet genom deposition från luften. I praktiken är det också möjligt att ibuprofen tillförs jorden genom slamspredning, men det är enbart en liten andel av ämnet som hamnar i slammet i reningsverken (baserat på data från Hässleholmsvatten 2005). Ibuprofen har dock relativt långsam nedbrytningshastighet i jord så om ämnet förekommer där så finns det kvar under en lång tid. Ibuprofen försvinner från systemet främst genom advektion och nedbrytning i vatten, samt i betydligt mindre utsträckning genom nedbrytning och advektion i sediment. Ibuprofen har en uppehållstid i systemet på 719 timmar, vilket är längst av de antiinflammatoriska ämnena.



Figur 26. Fördelning i av ibuprofen i olika matriser enligt Mackays fugacitetsmodell. Störst andel av ämnet finns i vattnet, medan koncentrationen är cirka två tiopotenser högre i sediment jämfört med

²⁶³ Andersson et al 2006

²⁶⁴ Jönsson 2006 (pers kom)

²⁶⁵ Läkemedelsverket 2004

vatten. Ibuprofen kommer att elimineras från systemet i ungefär lika stor utsträckning på grund av advektion som på grund av nedbrytning.

Riskbedömning

För riskbedömningen används effektdata från De Lange et al (2006) som kombineras med riskfaktorn 100 eftersom LOEC anges istället för EC₅₀. Som MEC används maxvärdet i den skånska screeningen: 1,65 µg/l.²⁶⁶ Beräkningar till riskbedömning baseras på den känsligaste organismen, *Gammarus pulex* (kräftdjur) med LOEC = 0,01 µg/l²⁶⁷ (se tabell 16). Beräkningarna ger en mycket hög riskkvot och man kan alltså dra slutsatsen att ibuprofen utgör en risk för den akvatiska miljön vid skånska reningsverk. Om man använder koncentrationen i lakvattnet från Spillepens deponi (0,3 µg/l²⁶⁸) som MEC blir riskkvoten = 3000, och även i lakvatten utgör alltså ibuprofen en risk.

Tabell 16. Beräkningar av riskkvot för ibuprofen. Riskkvoten blir betydligt högre än ett baserat på den känsligaste organismens (kräftdjur) LOEC = 0,01 µg/l.²⁶⁹

Känsligaste organism	Koncentration	Risikfaktor	PNEC	MEC/PNEC
<i>Gammarus pulex</i>	0,01 µg/l	100	10 ⁻⁴ µg/l	1,65/10 ⁻⁴ = 16500

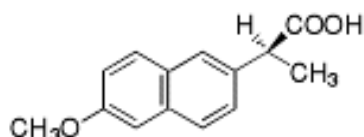
Diskussion

Mackays fugacitetsmodell visar att ibuprofen kommer att ha relativt hög koncentration i sediment. Det vore därför önskvärt att göra en riskbedömning baserad på organismer som lever där. Men ämnet kommer också i stor utsträckning att förekomma i vatten och därför är den aktuella riskbedömningen med effektdata från akvatiska organismer relevant. Ibuprofen har den näst högsta riskkvoten i screeningen och även vid beräkning med effektdata för *Hydra vulgaris* (nässeldjur) istället för som ovan med *Gammarus pulex* (kräftdjur) blir riskkvoten högre än ett.

4.3.2. Naproxen

Egenskaper

Det kemiska namnet för naproxen är (S)-2-(6-metoxi-2-naftyl)propansyra²⁷⁰ och CAS-numret är 22204-53-1²⁷¹, se figur 27 för strukturformel.



Figur 27. Strukturformel för naproxen.²⁷²

Läkemedlet används främst vid akuta smärttillstånd, inflammatoriska ledsjukdomar och migrän.²⁷³ 2005 såldes i Sverige 11999 kg naproxen²⁷⁴ (23 997 217 DDD²⁷⁵). Det innebär en liten minskning sedan 2003.²⁷⁶ Omkring 30 % av naproxen metaboliseras i kroppen till den

²⁶⁶ Andersson et al 2006

²⁶⁷ De Lange et al 2006

²⁶⁸ Andersson et al 2006

²⁶⁹ De Lange et al 2006

²⁷⁰ Fass 2006, "naproxen"

²⁷¹ ChemIDplus 2006 "naproxen"

²⁷² Fass 2006, "naproxen"

²⁷³ Fass 2006, "naproxen"

²⁷⁴ Jönsson 2006 (pers kom)

²⁷⁵ Apoteket 2006

²⁷⁶ Apoteket 2006

inaktiva substansen 6-desmetylnaproxen, medan resterande utsöndras som oförändrad naproxen eller som naproxenkonjugat, främst via urin.²⁷⁷ Naproxen renas från avloppsvatten med cirka 40-90 % i reningsverk. En del av ämnet binds till partiklar i slam, men detta kan inte förklara hela reningsmekanismen som i övrigt är okänd.²⁷⁸ Reningsgraden i screeningen ligger i den högre delen med cirka 82 %.²⁷⁹ Ute i naturen verkar det som om fotonedbrytning och bionedbrytning är troliga elimineringsvägar, men detta är inte heller riktigt utrett.²⁸⁰ Enligt Halling-Sørensen så sker ingen bionedbrytning av naproxen.²⁸¹ Log K_{ow} är 4,4²⁸² vilket tyder på att ämnet kan bioackumuleras.

Ämnet klassificeras utifrån data i tabell 17 som mycket giftigt för vattenlevande organismer.²⁸³ Den känsligaste organismen är *Ceriodaphnia dubia* (räka) med EC₅₀ = 330 µg/l.

Tabell 17. Ekotoxikologiska data för naproxen. Den känsligaste organismen är en räka (*Ceriodaphnia dubia*) med EC₅₀ = 330 µg/l.

Endpoint	Koncentration	Referens
EC ₅₀ alg (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>) 96 h	32*10 ³ µg/l	Isidori et al 2005b
EC ₅₀ djurplankton (<i>Brachionus calyciflorus</i>) 48 h	560 µg/l	Isidori et al 2005b
EC ₅₀ räka (<i>Ceriodaphnia dubia</i>) 7 d	330 µg/l	Isidori et al 2005b

Spridning i miljön

Naproxen detekterades i nio slamprover och i samtliga vattenprover i Skånes regionala screening. Den högst uppmätta halten i vatten är 1,94 µg/l (Trelleborg). Ämnet detekterades även i lakvatten från Spillepens deponi i en koncentration på 0,04 µg/l.²⁸⁴ I förstudien till detta arbete beräknades PEC till 600 µg/l för naproxen,²⁸⁵ vilket klart överstiger de uppmätta värdena. I andra undersökningar har naproxen detekterats i halter upp till 0,52 µg/l,²⁸⁶ och mellan ca 0,2-1,9 µg/l i sju finska reningsverk.²⁸⁷ Resultaten från den skånska screeningen är i samma storleksordning som dessa resultat. 2005 undersöktes orenat och renat dricksvatten från tre vattenverk i Stockholm (undersökningen är ännu ej publicerad). Naproxen detekterades i samtliga vattenprov med en maxhalt på 0,6*10⁻³ µg/l i renat vatten.²⁸⁸

I figur 28 nedan visas hur naproxen fördelar sig i olika matriser enligt Mackays fugacitetsmodell. Ämnet kommer nästan uteslutande att finnas i vatten och sediment, med cirka 80 % i vattnet. Koncentrationen blir klart högst i sediment (cirka två tiopotenser högre än i vatten uttryckt i g/m³). Ämnet kommer främst att försvinna från systemet i vattenfasen, framför allt genom nedbrytning, men också genom advektion. I sediment kommer troligtvis naproxen att finnas kvar under lång tid eftersom det knappast sker vare sig nedbrytning eller advektion,

²⁷⁷ HSDB 2006, "naproxen"

²⁷⁸ Paxéus 2004

²⁷⁹ Andersson et al 2006

²⁸⁰ Tixier et al 2003

²⁸¹ Halling-Sørensen et al 1998

²⁸² Cleuvers 2003

²⁸³ KIFS 2005:7

²⁸⁴ Andersson et al 2006

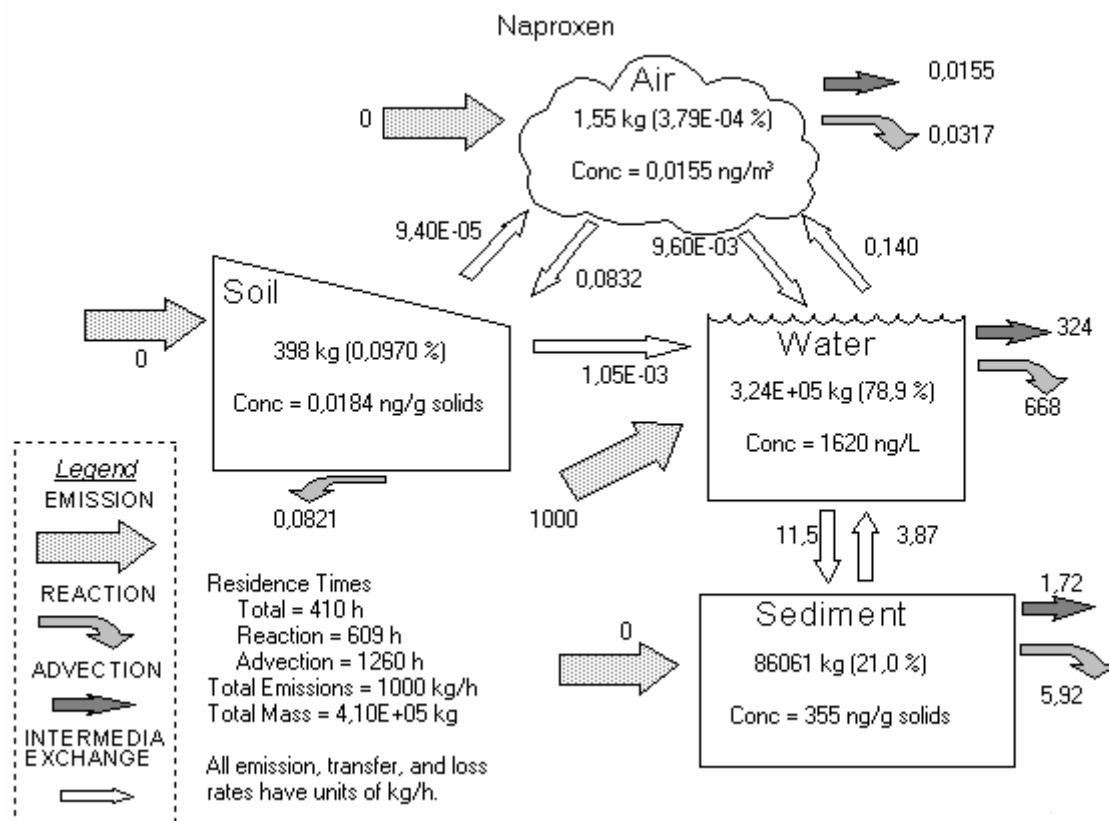
²⁸⁵ Jönsson 2006 (pers kom)

²⁸⁶ Läkemedelsverket 2004

²⁸⁷ Lindqvist et al 2005

²⁸⁸ Wennmalm 2007 (pers kom)

och transporten tillbaka till vattnet är inte heller särskilt stor. Uppehållstiden för naproxen i systemet är 410 timmar, vilket är mitt i intervallet jämfört med övriga läkemedel.



Figur 28. Fördelning av naproxen i olika matriser enligt Mackays fugacitetsmodell. Cirka 4/5 av ämnet finns i vattnet, men koncentrationen blir ändå cirka två tiopotenser högre i sediment. Till största delen försvinner naproxen från systemet genom nedbrytning i vattnet.

Riskbedömning

Vid beräkningar av riskkvot för naproxen (tabell 18) används maxvärdet i den skånska screeningen: 1,94 µg/l²⁸⁹ som MEC och för beräkning av PNEC används EC₅₀ = 330 µg/l från den känsligaste organismen, *Ceriodaphnia dubia*²⁹⁰ (räka). Beräkningar visar att ämnet utgör en risk för den akvatiska miljön. Om koncentrationen i lakvatten från Spillepengs deponi (0,04 µg/l) används som MEC blir riskkvoten lägre än ett och naproxen utgör alltså ingen risk i denna miljö.

Tabell 18. Beräkningar av riskkvot för naproxen. Riskkvoten är större än ett baserat på den känsligaste organismens (räka) EC₅₀ (330 µg/l).²⁹¹

Känsligaste organism	Koncentration	Risikfaktor	PNEC	MEC/PNEC
<i>Ceriodaphnia dubia</i>	330 µg/l	1000	0,33 µg/l	1,94/0,33 = 6

Diskussion

Beräkningarna visar att naproxen utgör en ekologisk risk, särskilt eftersom ämnet troligtvis bioackumuleras. Mackays fugacitetsmodell visar att naproxen främst kommer att förekomma i vattenmiljö och det är därför lämpligt att göra riskbedömningen på akvatiska organismer. Dock kunde man önska sig en riskbedömning inriktad på sedimentlevande organismer på

²⁸⁹ Andersson et al 2006

²⁹⁰ Isidori et al 2005b

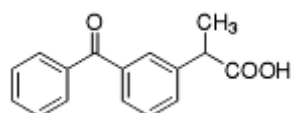
²⁹¹ Isidori et al 2005b

grund av att koncentrationen enligt Mackays fugacitetsmodell förväntas bli hög där, men eftersom data saknas så är detta inte möjligt. Det är extra oroande att ämnet har detekterats i svenskt dricksvatten.²⁹²

4.3.3. Ketoprofen

Egenskaper

Det kemiska namnet för ketoprofen är 2-(3-bensoylfenyl)propansyra och CAS-numret är 22071-15-4.²⁹³ Se figur 29 för strukturformel.



Figur 29. Strukturformel för ketoprofen.²⁹⁴

Ketoprofen används främst vid reumatiska sjukdomar och menstruationssmärtor. 2005 konsumerades i Sverige 1656 kg ketoprofen²⁹⁵ (mer än 11 043 049 DDD²⁹⁶ eller 62700 kg 2002²⁹⁷). Ketoprofen metaboliseras till 85 % och utsöndras via njurarna, främst som konjugat,²⁹⁸ som lätt transformeras tillbaka till den ursprungliga substansen. Ketoprofen har inga kända biologiskt aktiva metaboliter.²⁹⁹

Enligt en svensk undersökning renas ketoprofen med cirka 65 % i reningsverk,³⁰⁰ medan undersökningar från andra reningsverk visar en reningsgrad på endast 15 %.³⁰¹ I screeningen elimineras ketoprofen från avloppsvattnet med 72 %.³⁰² Men det finns data som tyder på att ketoprofen bryts ned relativt snabbt i öppet vatten, dock är den exakta mekanismen för detta inte känd.³⁰³ Log K_{ow} är 3,16³⁰⁴ vilket antyder att ämnet kan bioackumuleras.

Det är svårt att hitta information om ämnet och effektdata består enbart av beräknade QSAR-värden* som visas i tabell 19. Den känsligaste organismen är fisk med $EC_{50} = 32 \cdot 10^3 \mu\text{g/l}$.³⁰⁵ Från dessa data bedöms ketoprofen vara skadligt för vattenlevande organismer.³⁰⁶

Tabell 19. Ekotoxikologiska data för ketoprofen. Effektdata från levande organismer saknas. Den känsligaste organismen enligt QSAR-bedömning är en fisk, med $EC_{50} = 32 \cdot 10^3 \mu\text{g/l}$.

Endpoint	Koncentration	Referens
EC_{50} fisk (QSAR)	$32 \cdot 10^3 \mu\text{g/l}$	Sanderson et al 2003
EC_{50} Daphnid (QSAR)	$248 \cdot 10^3 \mu\text{g/l}$	Sanderson et al 2003
EC_{50} alg (QSAR)	$164 \cdot 10^3 \mu\text{g/l}$	Sanderson et al 2003

²⁹² Wennmalm 2007 (pers kom)

²⁹³ ChemIDplus 2006, "ketoprofen"

²⁹⁴ Fass 2006, "ketoprofen"

²⁹⁵ Jönsson 2006 (pers kom)

²⁹⁶ Apoteket 2006

²⁹⁷ Läkemedelsverket 2004

²⁹⁸ Fass 2006, "ketoprofen"

²⁹⁹ Rx-list 2006, "ketoprofen"

³⁰⁰ Bendz et al 2005

³⁰¹ Tauxe-Wuersch et al 2005

³⁰² Andersson et al 2006

³⁰³ Bendz et al 2005

³⁰⁴ Avdeef et al 2002

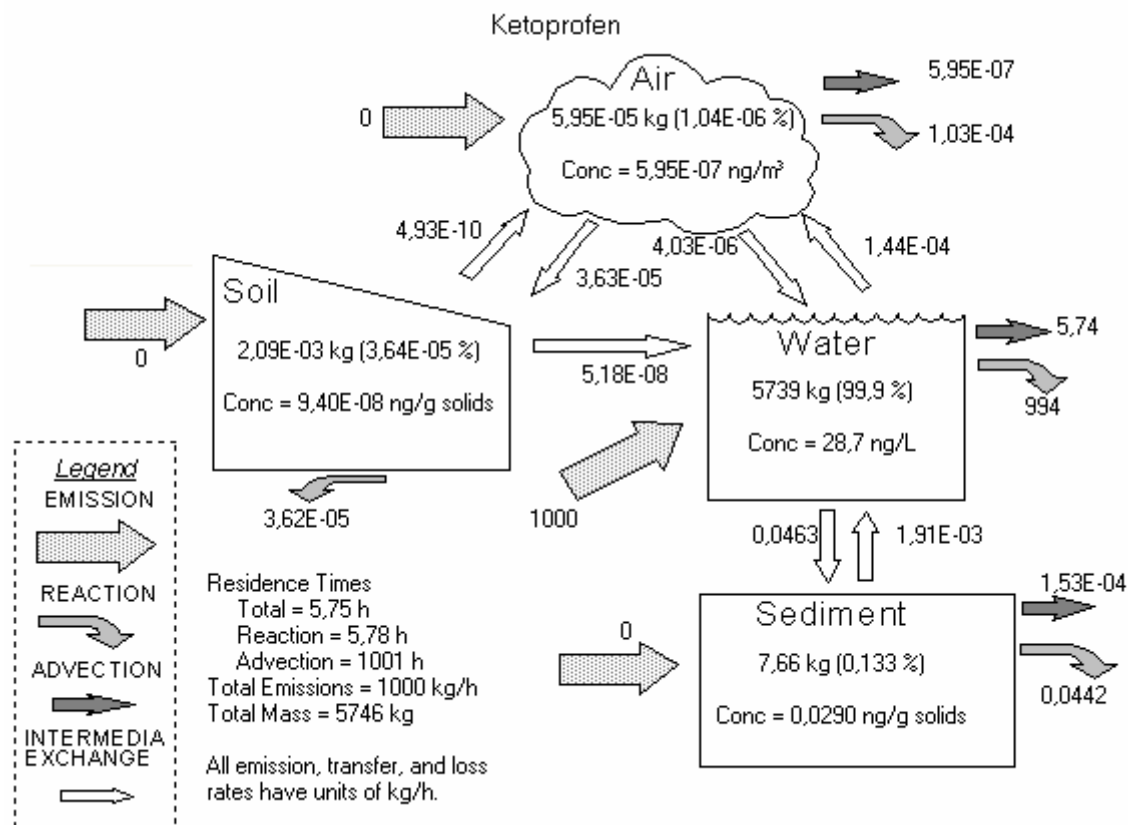
³⁰⁵ Sanderson et al 2003

³⁰⁶ KIFS 2005:7

Spridning i miljön

Ketoprofen detekterades i 6 slamprover och i samtliga vattenprover i Skåne. Den högst uppmätta halten i vatten är 2,27 µg/l (Trelleborg). Ämnet detekterades i också i lakvatten från Spillepeng i en koncentration på 0,1 µg/l.³⁰⁷ PEC för ketoprofen beräknades i förstudien till 74 µg/l,³⁰⁸ vilket är högre än de uppmätta värdena. I en undersökning från sju finska reningsverk detekterades ketoprofen i upp till ca 1,2 µg/l,³⁰⁹ och i en annan undersökning i upp till 0,38 µg/l.³¹⁰ Dessa resultat är något lägre än de från den aktuella screeningen. I andra studier har ämnet detekterats till och med i dricksvatten i koncentrationer upp till 0,003 µg/l.³¹¹

Mackays fugacitetsmodell visa fördelningen av ketoprofen i olika matriser när det kommer ut i miljön, se figur 30. Ketoprofen kommer nästan uteslutande att stanna kvar i vattnet. En liten del avgår dock till sedimenten, där koncentrationen kommer att vara ungefär hälften så hög som i vattnet (i g/m³). Nedbrytning i vatten står för mer än 90 % av elimineringen av ketoprofen. Ketoprofen har en uppehållstid i systemet på cirka 6 timmar, vilket är den näst kortaste tiden av alla läkemedel som ingår i screeningen.



Figur 30. Fördelningen av ketoprofen enligt Mackays fugacitetsmodell. Ämnet förekommer i väldigt stor andel i vatten, det är också där koncentrationen är högst (koncentrationen är ungefär hälften så stor i sediment, uttryckt i g/m³). Ketoprofen kommer främst att försvinna från modellen genom nedbrytning i vatten.

³⁰⁷ Andersson et al 2006

³⁰⁸ Jönsson 2006 (pers kom)

³⁰⁹ Lindqvist et al 2005

³¹⁰ Läkemedelsverket 2004

³¹¹ Rabiet et al 2006

Riskbedömning

Som MEC används maxvärdet från den skånska screeningen: 2,27 µg/l.³¹² Det finns inga experimentella effektdata för ämnet, här används istället data beräknade med QSAR. För beräkning av PNEC används $EC_{50} = 32 \cdot 10^3$ µg/l från fisk som är den känsligaste organismen (tabell 20). Riskkvoten är lägre än ett och risken för akvatisk miljö verkar därför vara liten. Eftersom koncentrationen i lakvatten från Spillepens deponi i Malmö (0,1 µg/l³¹³) är lägre än använd MEC så är alltså risken i denna miljö ännu mindre än vid reningsverk.

Tabell 20. Beräkning av riskkvot för ketoprofen. Den känsligaste organismen enligt QSAR-bedömning är fisk, med $EC_{50} = 32 \cdot 10^3$ µg/l. Beräkning med dessa värden ger en riskkvot lägre än ett. Denna bedömning är dock inte gjord i enlighet med TGD:s riktlinjer och är mycket osäker på grund av att experimentella data saknas.

Känsligaste organism	Koncentration	Risikfaktor	PNEC	MEC/PNEC
fisk	32000 µg/l	1000	32 µg/l	2,27/32 = 0,07

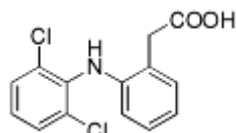
Diskussion

Beräkningen av riskkvot är ytterst osäker eftersom inga experimentella effektdata finns att tillgå. Övriga antiinflammatoriska ämnen som ingår i studien har samtliga fått riskkvoter högre än 1 varför man bör vara extra försiktig med riskkvoten för ketoprofen. Eftersom koncentrationen av ketoprofen enligt modellering kommer att vara lika hög i sediment som i vatten så är det önskvärt med effektdata från organismer som lever i sediment. Det är emellertid svårt att alls finna några effektdata för ketoprofen så detta kan inte genomföras.

4.3.4. Diklofenak

Egenskaper

Diklofenak har det kemiska namnet (o-(2,6-dikloroanilin)fenyl)ättiksyra och CAS-nummer: 15307-86-5³¹⁴, se figur 31 för strukturformel.



Figur 31. Strukturformel för diklofenak.³¹⁵

Diklofenak används främst vid behandling av inflammation och smärta vid reumatiska sjukdomar.³¹⁶ År 2005 såldes i Sverige 3353 kg diklofenak³¹⁷ (mer än 33 526 354 DDD diklofenak eller 3960 kg 2002³¹⁸), och försäljningen har ökat med ca 16 % sedan 2003.³¹⁹ Diklofenak elimineras från kroppen genom metabolism, mindre än 1 % av modersubstansen utsöndras oförändrad. Cirka 65 % av läkemedlet utsöndras genom urinen och 35 % genom gallan.³²⁰ Fem olika metaboliter av diklofenak har identifierats i urin och en av dem, 4'-hydroxy-diklofenak, är svagt farmakologiskt aktiv.³²¹ Reningsgraden för diklofenak i avlopps-

³¹² Andersson et al 2006

³¹³ Andersson et al 2006

³¹⁴ ChemIDplus 2004, "diclofenac"

³¹⁵ Fass 2006, "diclofenac"

³¹⁶ Fass 2006, "diklofenak"

³¹⁷ Jönsson 2006 (pers kom)

³¹⁸ Läkemedelsverket 2004

³¹⁹ Apoteket 2006

³²⁰ Fass 2006, "diklofenak"

³²¹ Rx-list 2006, "diclofenac"

reningsverk varierar mellan olika studier, från 17 %³²² och 69 %³²³ till 100 %³²⁴. Reningsgraden i screeningen är cirka 20 %. Trots att diklofenak metaboliseras väl i kroppen så är det ett av de läkemedel som oftast detekteras vid olika undersökningar i vatten³²⁵ och man har funnit halter på upp till 0,38 µg/l i dricksvattenbrunnar med grundvatten.³²⁶ Resultatet från screeningen visar också på höga fyndfrekvenser av ämnet.³²⁷

Diklofenak förväntas ha låg rörlighet i jord på grund av att $K_{oc} = 830$ ³²⁸, detta värde säger också att diklofenak kommer att adsorberas till partiklar och sediment om det befinner sig i vatten. I resultaten från den regionala screeningen ser man dock att diklofenak är vanligt förekommande i både slam och vatten.³²⁹ Ämnet verkar inte vara bionedbrytbart i jord eller vatten, istället är det fotolys som står för den främsta nedbrytningsprocessen i vatten, halveringstiden uppskattas till 8 dagar.³³⁰ Det är svårt att utifrån beräknade biokoncentrationsfaktorer säga om diklofenak biokoncentreras eftersom det förekommer olika uppgifter i litteraturen, mellan 3 ³³¹ - 2732 ³³². Om den lägre faktorn stämmer så bör ämnet ej biokoncentreras,³³³ men om den högre faktorn är korrekt så är biokoncentring i akvatiska organismer trolig.³³⁴ Log K_{ow} -värdet (4,51)³³⁵ stöder antagandet att ämnet bioackumuleras. Att biokoncentration faktiskt förekommer visades år 2004 när diklofenak blev uppmärksammat som ett allvarligt miljögift. Man sammankopplade då en nästan total utrotning av en av Indiens och Pakistans gamarter med användningen av diklofenak som läkemedel för boskap.³³⁶

I tabell 21 visas ekotoxikologiska data för diklofenak, den känsligaste arten är *Oncorhynchus mykiss* (regnbågslax) med LOEC = 5 µg/l.³³⁷ Giftigheten ska enligt Kemikalieinspektionen bedömas med hjälp av EC_{50} ,³³⁸ detta saknas dock för diklofenak.

Tabell 21. Ekotoxikologiska data för diklofenak. Den känsligaste arten är en regnbågslax (*Oncorhynchus mykiss*) vars LOEC = 5 µg/l.

Endpoint	Koncentration	Referens
NOEC alg (<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>) 4 d	$10 \cdot 10^3$ µg/l	Ferrari et al 2003
NOEC kräftdjur (<i>Cerodaphnia dubia</i>) 7d	1000 µg/l	Ferrari et al 2003
NOEC fisk (<i>Danio rerio</i>) 10 d	4000 µg/l	Ferrari et al 2003
LOEC fisk (<i>Oncorhynchus mykiss</i>) 28 d	5 µg/l	Schwaiger et al 2004

³²² Heberer et al 2002

³²³ Ternes 1998

³²⁴ Thomas and Foster 2004

³²⁵ HSDB 2006, "diclofenac"

³²⁶ Heberer et al 1998

³²⁷ Andersson et al 2006

³²⁸ HSDB 2006

³²⁹ Andersson et al 2006

³³⁰ HSDB 2006, "diclofenac"

³³¹ HSDB 2006

³³² Schwaiger et al 2004

³³³ HSDB 2006, "diclofenac"

³³⁴ Schwaiger et al 2004

³³⁵ HSDB 2006

³³⁶ Oaks et al 2004

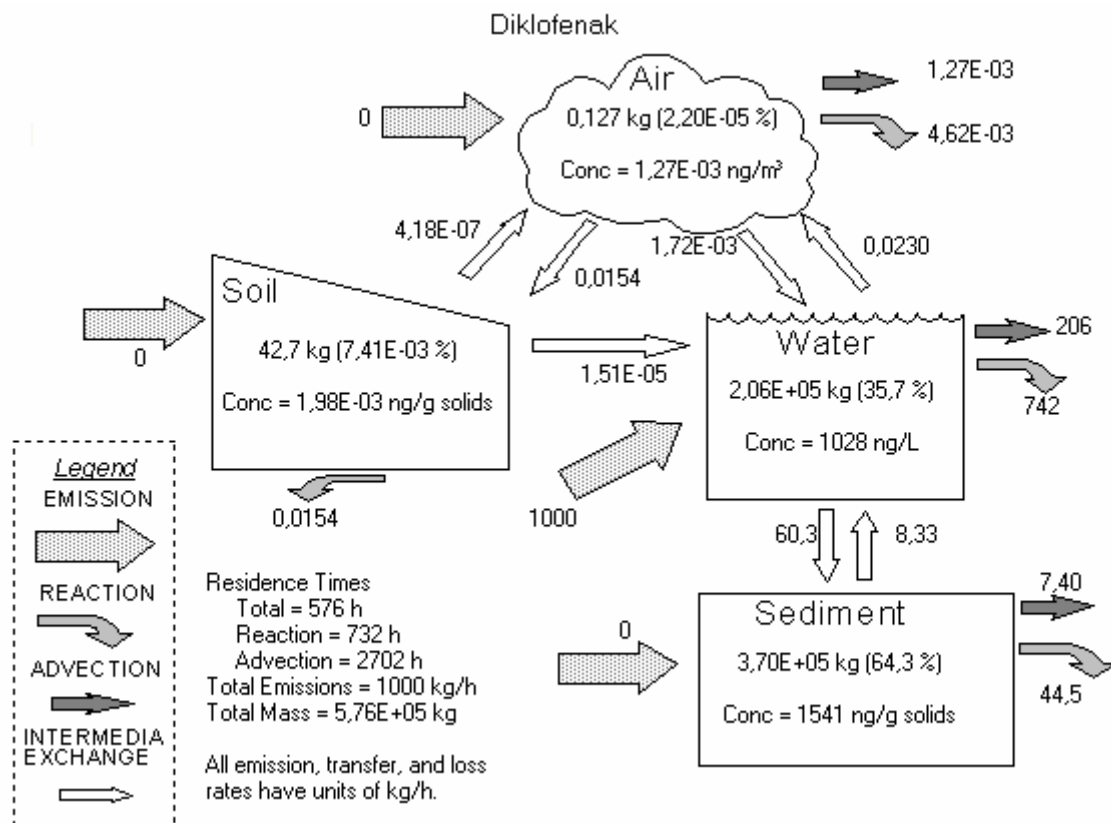
³³⁷ Schwaiger et al 2004

³³⁸ KIFS 2005:7

Spridning i miljön

Diklofenak detekterades i alla skånska slamprover utom ett och i alla vattenprover utom ett. Den högst uppmätta halten i vatten är 0,6 µg/l (Svedala). Ämnet detekterades även i lakvatten från Spillepeng i en koncentration på 0,01 µg/l.³³⁹ I förstudien beräknades PEC till 112 µg/l,³⁴⁰ vilket ligger långt över resultatet från screeningen. Resultaten från screeningen ligger i samma storleksområde som fynd från andra undersökningar. I andra studier av utgående vatten från reningsverk detekteras diklofenak i upp till 0,3 µg/l,³⁴¹ och i Läkemedelsverkets genomgång av sju olika undersökningar var den högst detekterade halten 5,45 µg/l.³⁴²

Resultatet av modellering enligt Mackays fugacitetsmodell visas i figur 32. Diklofenak kommer nästan uteslutande att finnas i vatten och sediment på grund av dess låga ångtryck. Störst andel finns i sediment. Koncentrationen kommer att vara cirka två tiopotenser högre i sediment jämfört med vatten (uttryckt i g/m³). Ämnet kommer främst att försvinna från systemet genom nedbrytning i vatten. Uppehållstiden för diklofenak i systemet är 576 timmar vilket är ungefär mitt i intervallet för nedbrytning jämfört med övriga läkemedel.



Figur 32. Fördelning av diklofenak i olika matriser enligt Mackays fugacitetsmodell. Cirka två tredjedelar av ämnet kommer att finnas i sediment och cirka en tredjedel i vatten. Koncentrationen är cirka två tiopotenser högre i sediment jämfört med vatten, uttryckt i g/m³. Diklofenak kommer främst att elimineras från modellen genom nedbrytning i vatten.

³³⁹ Andersson et al 2006

³⁴⁰ Jönsson 2006 (pers kom)

³⁴¹ Lindqvist et al 2005

³⁴² Läkemedelsverket 2004

Riskbedömning

Vid riskbedömning av diklofenak används LOEC = 5 µg/l från *Oncorhynchus mykiss* (fisk) vid beräkning av PNEC³⁴³ (tabell 22). Som MEC används maxvärdet i den skånska screeningen: 0,6 µg/l.³⁴⁴ Riskkvoten blir högre än ett och därför utgör diklofenak en risk för den akvatiska miljön. Om koncentrationen i lakvatten från Spillepens deponi i Malmö (0,01 µg/l³⁴⁵) istället används som MEC blir riskkvoten lägre än ett och diklofenak utgör alltså ingen risk för akvatiska organismer i aktuell miljö.

Tabell 22. Beräkning av riskkvot för diklofenak. Riskkvoten blir högre än ett baserat på den känsligaste organismens (fisk) LOEC (5 µg/l).³⁴⁶

Känsligaste organism	Koncentration	Risikfaktor	PNEC	MEC/PNEC
<i>Oncorhynchus mykiss</i>	5 µg/l	10	0,5 µg/l	0,6/0,5 = 1,2

Diskussion

För att få en mer relevant bedömning av risken så borde riskbedömningen baseras på ekotoxikologisk data även från sedimentlevande organismer. Detta finns tyvärr inte att tillgå. Riskbedömningen borde också kompletteras med data från terrester miljö eftersom det har visat sig att just diklofenak har haft en förödande effekt för några gamarter i Pakistan. Detta visar hur viktigt det är att undersöka flera matriser och göra en utökad riskbedömning. Det faktum att biokoncentration faktiskt har påvisats för diklofenak gör att faran med ämnet är ännu större än vad riskkvoten visar.

4.4. Hormoner

I början av 90-talet observerades dubbelkönade mörtar utanför kommunala reningsverk i England. Detta blev startskottet för forskning om hormoner som miljöstörande ämnen. Hormonella läkemedel är ofta mycket potenta även i andra organismer än den det är avsett för. Detta beror på att våra hormonsystem evolutionärt sett är mycket gamla och därför är identiska för många arter. Men trots att själva hormonerna är lika mellan olika arter så kan de ha olika funktioner och styra olika fysiologiska processer. Ett exempel på detta är östrogen som hos äggläggande ryggradsdjur som till exempel fiskar och fåglar styr produktionen av ägguleproteiner (vitellogenin), medan denna funktion helt saknas hos placentala däggdjur, till exempel människan, eftersom de saknar äggula. Det råder kunskapsbrist om hormoners olika funktioner i olika organismer och det kan därför vara svårt upptäcka effekterna och därmed svårt att göra en riskbedömning.³⁴⁷ Hormoner är den enda läkemedelsgruppen som det gjorts mer omfattande ekotoxikologiska studier över, särskilt när det handlar om kroniska effekter på fisk. I en reviewartikel av Mills och Chichester (2005) visas på ett flertal undersökningar som övertygar om att hormoner påverkar reproduktionen hos fisk vid mycket låga halter. Trots att denna påverkan är bevisad så är det svårt att hitta information om hur hormoner (och andra hormonstörande ämnen) påverkar reproduktion i en naturlig akvatisk miljö, troligtvis på grund av att det saknas bra metoder för att göra en direkt koppling av en viss kemikalie till effekter på en population.³⁴⁸

Den största andelen av de hormoner som når vår miljö är kroppsegna hormoner, medan andelen hormoner som kommer från läkemedel är relativt liten. Det har dock visat sig att

³⁴³ Schwaiger et al 2004

³⁴⁴ Andersson et al 2006

³⁴⁵ Andersson et al 2006

³⁴⁶ Schwaiger et al 2004

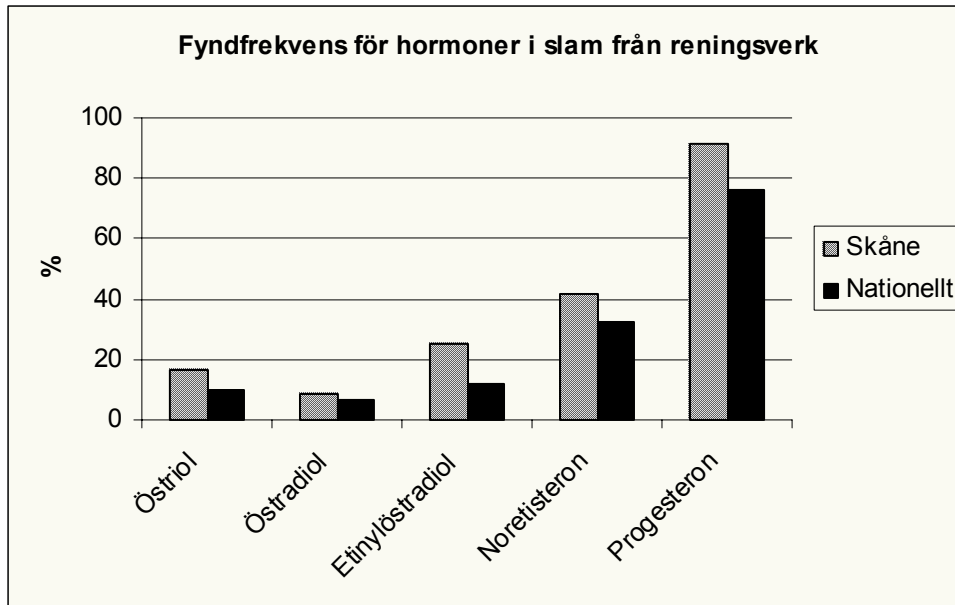
³⁴⁷ Larsson et al 2005

³⁴⁸ Mills och Chichester 2005

syntetiska hormoner bryts ned betydligt långsammare än naturliga.³⁴⁹ Av de hormoner som ingår i denna studie tillhör etinylöstradiol och noretisteron den syntetiska gruppen, medan östriol, östradiol och progesteron är kroppsegna hormoner som är nödvändiga för kroppens funktioner. Även kroppsegna hormoner kan framställas syntetiskt och ingå i läkemedel.³⁵⁰

Resultat från screening

Om man jämför fyndfrekvens av hormoner i slam i skånska reningsverk med övriga svenska reningsverk ser man att Skåne följer det nationella mönstret (figur 33). Skåne har dock generellt något fler fynd av de olika hormonerna i slam.³⁵¹



Figur 33. Fyndfrekvens av hormoner i slam från 12 reningsverk i Skåne jämfört med fyndfrekvensen i slam från 59 reningsverk i övrig regional screening.³⁵²

Fyndfrekvens av hormoner i utgående avloppsvatten från skånska reningsverk visar på något färre fynd av hormoner jämfört med övriga Sverige (figur 34), med undantag för noretisteron. Östradiol och etinylöstradiol detekterades inte alls i vatten från något skånskt reningsverk.³⁵³

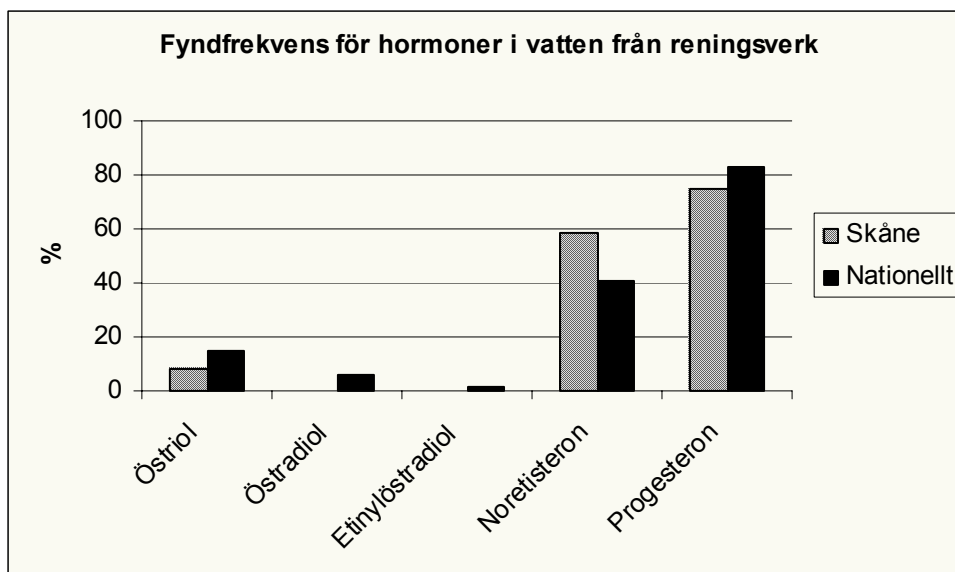
³⁴⁹ Hauffman 2003

³⁵⁰ Nationalencyklopedien 2006

³⁵¹ Andersson et al 2006

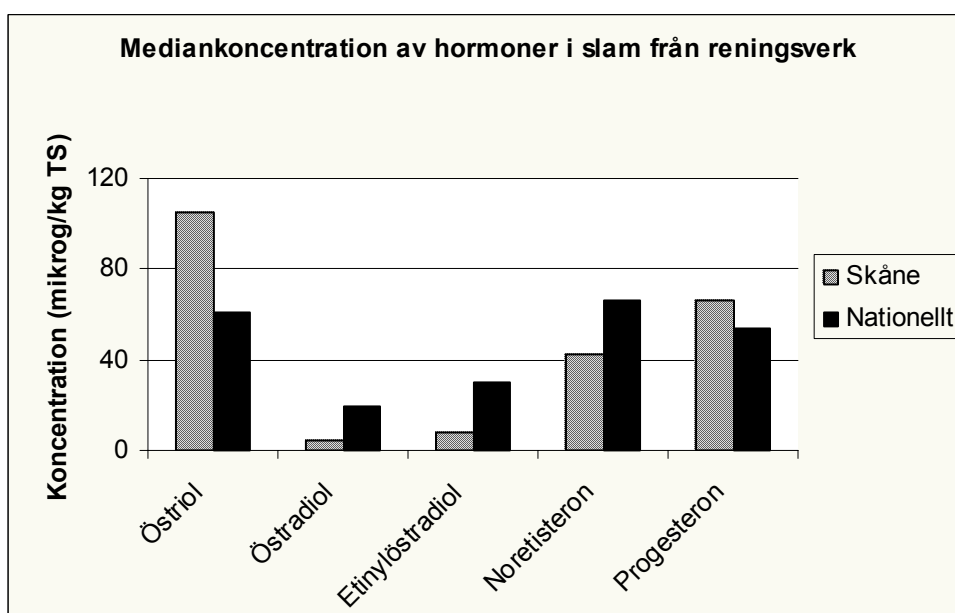
³⁵² Andersson et al 2006

³⁵³ Andersson et al 2006



Figur 34. Fyndfrekvens av hormoner i utgående vatten från 12 reningsverk i Skåne jämfört med fyndfrekvensen i vatten från 54 reningsverk i övrig regional screening.³⁵⁴

Mediankoncentrationer för hormoner i slam i Skånska reningsverk visar att de skånska koncentrationerna av progesteron och särskilt östriol är högre än de nationella värdena (figur 35). För övriga hormoner är koncentrationerna lägre.³⁵⁵



Figur 35. Mediankoncentration (µg/kg TS) av hormoner i slam från 12 reningsverk i Skåne jämfört med koncentrationen i slam från 59 reningsverk i övrig regional screening.³⁵⁶

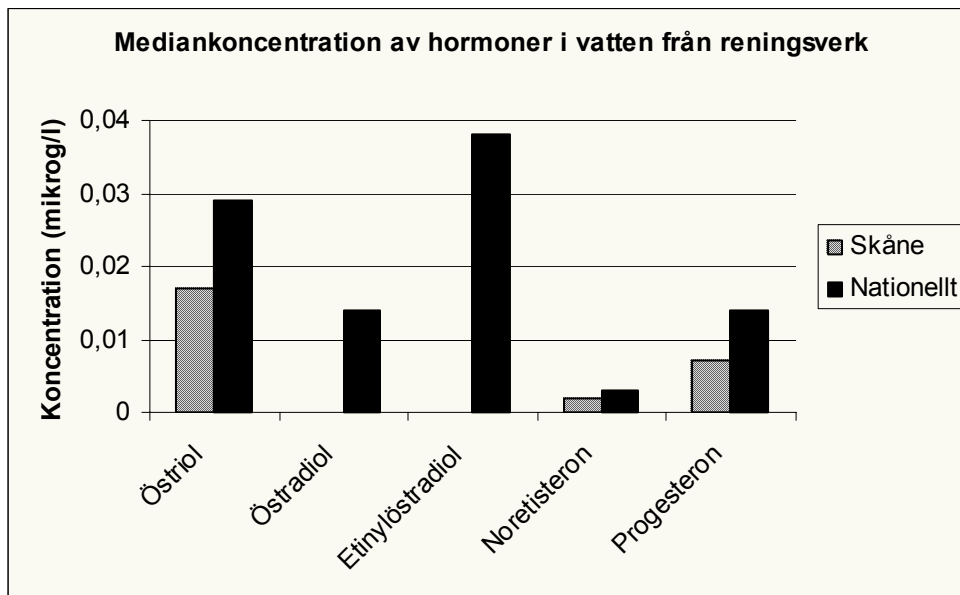
En jämförelse av mediankoncentrationer för hormoner i utgående avloppsvatten visar att halterna av hormoner i de skånska verken är lägre än för övriga reningsverk (figur 36). Noretisteron och progesteron detekterades i lakvattnet från Helsingborgs deponi i koncentrationer på 0,01 µg/l respektive 0,002 µg/l, samt progesteron (0,01 µg/l), etinyl-

³⁵⁴ Andersson et al 2006

³⁵⁵ Andersson et al 2006

³⁵⁶ Andersson et al 2006

östradiol (0,03 µg/l) och noretisteron (0,01 µg/l) i lakvatten från Spillepengs deponi i Malmö.³⁵⁷



Figur 36. Mediankoncentration (µg/l) av hormoner i utgående avloppsvatten från 12 skånska reningsverk jämfört med koncentrationen i vatten från 54 reningsverk i övrig regional screening.³⁵⁸

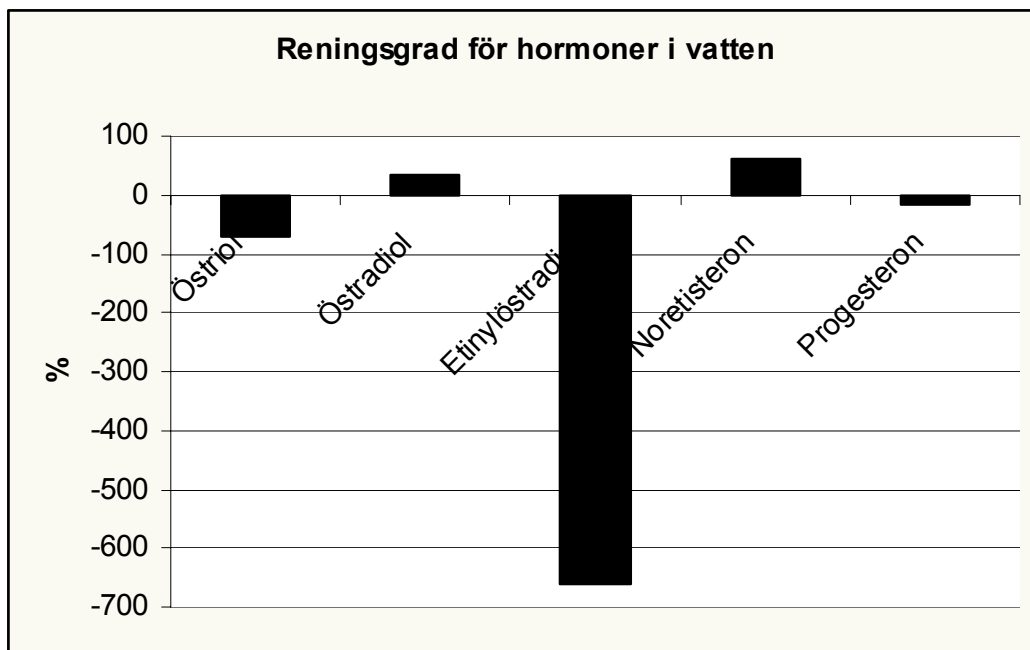
I övriga läns regionala screeningar deltog 20 av reningsverken i mätningar av läkemedel i ingående, orenat vatten till reningsverk. Med hjälp av dessa data och data för utgående vatten från samma reningsverk beräknades reningsgraden för hormoner. Reningsgraden beskriver hur stor andel av ämnet som har eliminerats från vattnet efter passage genom reningsverket. Ämnena behöver alltså inte ha brutits ned, utan kan eventuellt återfinnas i slammet. Det är enbart koncentrationen av östradiol och noretisteron som uppvisar någon minskning efter genomgång i reningsverk (33 % respektive 63 %), se figur 37. Koncentrationer av övriga hormoner ökar, i synnerhet etinylöstradiol som ökar med mer än 600 %.³⁵⁹ Detta skulle kunna bero på att hormoner kan lösas ut från organiskt material (slam) till vattnet. Att detta sker i reningsverk finns ingen information kring, men det förekommer i naturen³⁶⁰ och borde därför kunna vara en förklaring till ökningen i reningsverkens vatten.

³⁵⁷ Andersson et al 2006

³⁵⁸ Andersson et al 2006

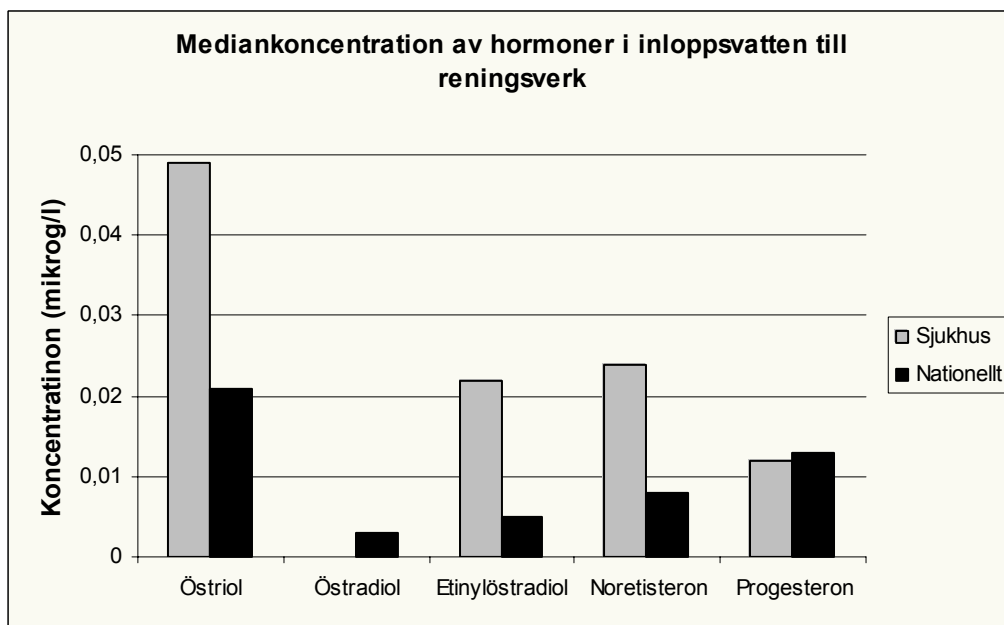
³⁵⁹ Andersson et al 2006

³⁶⁰ Lange et al 2002



Figur 37. Reningsgrad för hormoner i vatten i reningsverk baserat på 20 reningsverk i screeningen. Enbart för noretisteron och östradiol sker en minskning i utgående vatten jämfört med ingående.³⁶¹

I figur 38 visas en jämförelse av koncentrationer av hormoner från sex sjukhusavlopp med alla övriga orenade avlopp. För östriol, etinylöstradiol och noretisteron är koncentrationerna betydligt högre i sjukhusavloppen än i övriga avlopp, men å andra sidan detekteras inte östradiol alls i något sjukhusavlopp.³⁶²



Figur 38. Mediankoncentration (µg/l) av hormoner i vatten från sex sjukhusavlopp jämfört med övriga inloppsvatten till reningsverk (n=20) i screeningen.³⁶³

³⁶¹ Andersson et al 2006

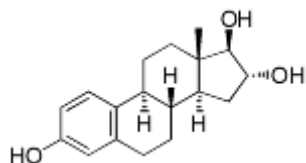
³⁶² Andersson et al 2006

³⁶³ Andersson et al 2006

4.4.1. Östriol

Egenskaper

Östriol har det kemiska namnet Estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α ,17 β -triol³⁶⁴ och CAS-nummer: 50-27-1.³⁶⁵ Se figur 39 för strukturformel.



Figur 39. Strukturformel för östriol.³⁶⁶

Östriol är ett naturligt förekommande hormon, men används också som läkemedel till kvinnor som får besvär när den egna östrogenproduktionen minskar vid menopausen. År 2005 såldes 4 kg östriol³⁶⁷ (2002 = 38 kg³⁶⁸). Efter intag utsöndras östriol främst genom urinen och då huvudsakligen i konjugerad form.³⁶⁹ I reningsverk med aktivslambehandling renas östriol till 95 % enligt en italiensk undersökning,³⁷⁰ och i ett flertal studier är östriol inte ens detekterbart i utgående avloppsvatten.³⁷¹ Detta överensstämmer inte alls med resultatet från screeningen där östriol ökade med cirka 38 % i vattnet efter genomgång i reningsverk. Resultaten av screeningen visar dock också att östriol är relativt ovanligt i både det renade vattnet och i slammet.³⁷² Visserligen är konsumtionen av östriol relativt liten, men eftersom det produceras naturligt så beror troligtvis den låga fyndfrekvensen/koncentrationerna på att ämnet bryts ned relativt lätt. $K_{oc} = 802$ ³⁷³ vilket innebär att ämnet lätt binds till partiklar. Det finns olika uppgifter om hur ämnet biokoncentreras, i en undersökning beräknades med hjälp av en näringsväv-modell biokoncentrationsfaktorn (BCF) till 16 för akvatiska invertebrater.³⁷⁴ BCF beräknades också för olika fiskar och plankton, men BCF för dessa understeg värdet för invertebraterna.³⁷⁵ Ämnet kan enligt Naturvårdsverkets riktlinjer betraktas som ej bioackumulerande till moderat bioackumulerande (gränsen går vid $BCF = 10$).³⁷⁶ För östriol är $\log K_{ow} = 2,81$ ³⁷⁷ vilket antyder att ämnet inte bioackumuleras i någon stor utsträckning.

Man har i en undersökning visat att miljöstörande ämnen med östrogen effekt (de läkemedel som är aktuella här ingick ej i studien), kan ha synergistisk* verkan på biologiska system. Flera ämnen som verkar tillsammans, med samma biologiska mekanism, kan ge 1000 gånger större effekt än ämnena var för sig.³⁷⁸ Denna studie är dock mycket diskuterad och det finns ännu ingen konsensus kring vad som faktiskt gäller.³⁷⁹ Det är svårt att hitta effektdata för

³⁶⁴ Fass 2006, ”estriol”

³⁶⁵ HSDB 2006, ”estriol”

³⁶⁶ Fass 2006, ”estriol”

³⁶⁷ Jönsson 2006 (pers kom)

³⁶⁸ Läkemedelsverket 2004

³⁶⁹ Fass 2006, ”estriol”

³⁷⁰ Baronti et al 2000

³⁷¹ Ying et al 2002

³⁷² Andersson et al 2006

³⁷³ Läkemedelsverket 2004

³⁷⁴ Lai et al 2002

³⁷⁵ Lai et al 2002

³⁷⁶ Naturvårdsverket 2003

³⁷⁷ Lai et al 2002

³⁷⁸ Arnold et al 1996

³⁷⁹ Daughton och Ternes 1999

östriol, i tabell 23 visas vad som är tillgängligt, vilket är LOEL = 0,01 µg/l för *Oryzias latipes* (fisk).³⁸⁰

Tabell 23. Ekotoxikologiska data för östriol. Det finns enbart effektdata för fisk, med LOEL = 0,01 µg/l.

Endpoint	Koncentration	Referens
LOEL fisk (<i>Oryzias latipes</i>) 90 d	0,01 µg/l	Metcalf et al 2001

Spridning i miljön

Östriol detekterades i två slamprover (Hässleholm och Landskrona) och i ett vattenprov (Ängelholm). I vattenprovet var halten 0,017 µg/l. Ämnet detekterades inte i något av lakvattenproverna.³⁸¹ PEC beräknades i förundersökningen till 1,4 µg/l,³⁸² vilket är högre än det uppmätta värdet. I andra undersökningar från reningsverk har östriol detekterats i koncentrationer på upp till 0,099 µg/l,³⁸³ vilket resultatet från screeningen i Skåne inte överstiger. Man har till och med detekterat östriol i dricksvatten i Spanien.³⁸⁴

Fördelningen av östriol i olika matriser enligt Mackays fugacitetsmodell visas i figur 40. Ämnet kommer främst att finnas i vatten, som kommer att ha cirka en tiopotens högre koncentration jämfört med sediment (i g/m³). Ämnet försvinner främst från modellen genom nedbrytning i vatten. På grund av att varken nedbrytning eller advektion sker i någon stor utsträckning i sedimenten så kommer halveringstiden för ämnet att vara längst i sedimenten. Uppehållstiden för östriol i modellen är cirka fyra timmar, vilket är den kortaste tiden av alla läkemedel i screeningen, beroende på relativt korta halveringstider.

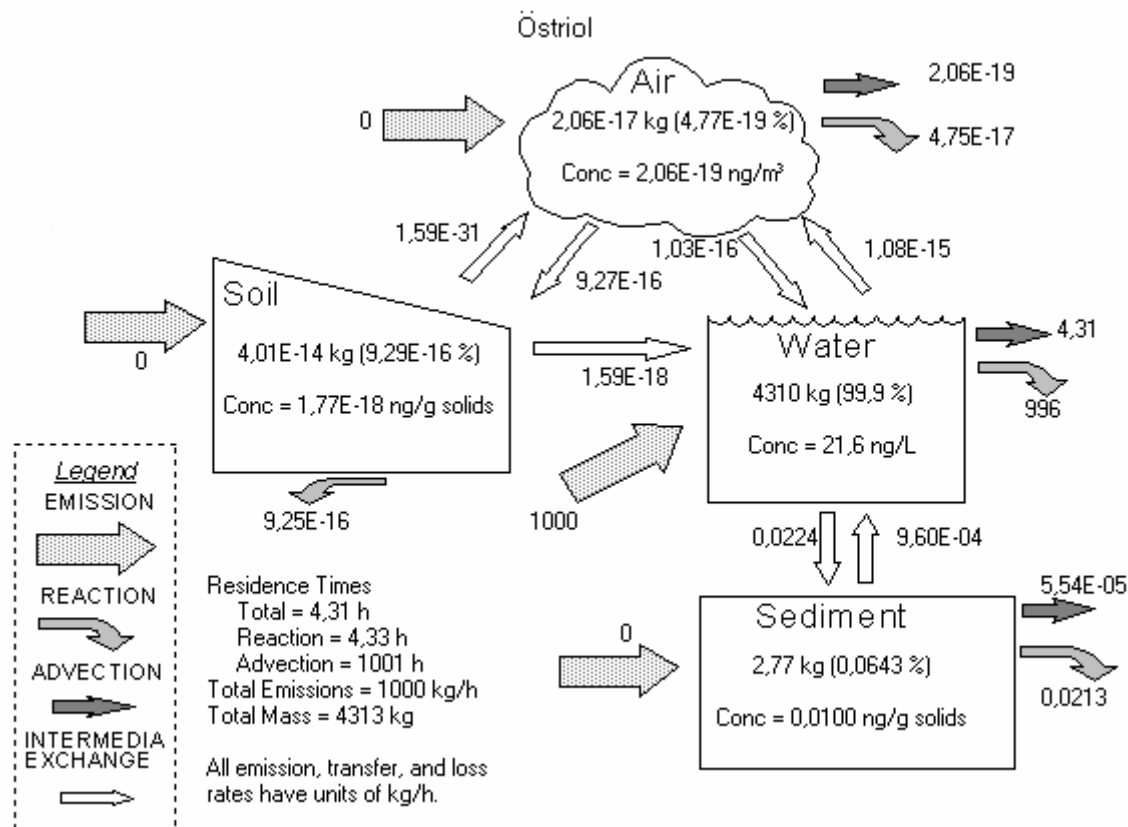
³⁸⁰ Metcalfe et al 2001

³⁸¹ Andersson et al 2006

³⁸² Jönsson 2006 (pers kom)

³⁸³ Schlüsener och Bester 2005

³⁸⁴ McLachlan et al 2001



Figur 40. Fördelning av östriol i olika matriser enligt Mackays fugacitetsmodell. I väldigt stor utsträckning kommer ämnet att finnas i vatten, där också koncentrationen kommer att vara högst (cirka en tiopotens högre än i sediment). Östriol elimineras främst genom nedbrytning i vatten.

Riskbedömning

Det finns för lite effektdata för östriol för att göra en riskbedömning enligt TGD:s riktlinjer. För att ändå få en uppfattning om risken så används den information som finns (tabell 24). LOEL = 0,01 µg/l från *Oryzias latipes*³⁸⁵ (fisk) används vid beräkning av PNEC. Som MEC används värdet som uppmättes i avloppsvatten i den skånska screeningen: 0,017 µg/l.³⁸⁶ Dessa data visar på att östriol i utgående avloppsvatten utgör en stor risk, även i låga koncentrationer, för vattenlevande organismer. Östriol detekterades inte i lakvatten från de två skånska deponierna, men vid beräkning med detektionsgränsen (0,0001 µg/l³⁸⁷) som MEC blir riskkvoten = 10 och man kan därför inte utesluta att östriol utgör en risk för organismer i akvatiska miljöer vid deponier.

Tabell 24. Beräkningar av riskkvot för östriol. Endast effektdata för fisk finns, med LOEL = 0,01 µg/l.³⁸⁸ Riskkvoten blir högre än ett³⁸⁹.

Känsligaste organism	Koncentration	Risikfaktor	PNEC	MEC/PNEC
<i>Oryzias latipes</i>	0,01 µg/l	1000	10 ⁻⁵ µg/l	0,017/10 ⁻⁵ = 1700

Diskussion

Trots brist på effektdata för östriol kan man dra slutsatsen att ämnet utgör en risk i vattenmiljö. Att ämnet dessutom befaras ha både synergistiska och bioackumulerande egenskaper

³⁸⁵ Metcalfe et al 2001

³⁸⁶ Andersson et al 2006

³⁸⁷ Andersson et al 2006

³⁸⁸ Metcalfe et al 2001

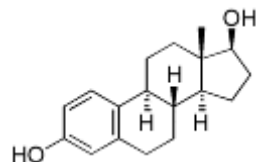
³⁸⁹ Metcalfe et al 2001

gör det extra viktigt att vara uppmärksam på riskerna. En kort halveringstid i miljön motverkar dock riskerna med ämnet.

4.4.2 Östradiol

Egenskaper

Östradiol har det kemiska namnet Estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol³⁹⁰ och CAS-nummer 50-28-2.³⁹¹ Se figur 41 för strukturformel.



Figur 41. Strukturformel för östradiol.³⁹²

Östradiol är ett naturligt östrogen som produceras i alla kvinnor under menscykel och graviditet, som läkemedel används det för östrogenbehandling vid klimakteriet.³⁹³ År 2005 såldes 5 kg östradiol³⁹⁴ (26425411 DDD östradiol,³⁹⁵ eller 153 kg år 2002³⁹⁶).

Det är svårt att avgöra hur väl östradiol renas i reningsverk eftersom det förekommer i så låga koncentrationer (alternativt eftersom detektionsgränserna är så höga). I en kanadensisk undersökning från 13 kommunala reningsverk fann man östradiol i ingående vatten med en medelkoncentration på 0,008 $\mu\text{g/l}$, men man kunde inte mäta några halter i något utgående vatten ($\text{LOQ}^* = 0,005 \text{ ng/l}$).³⁹⁷ I en italiensk undersökning från 6 stora reningsverk fann man att östradiol eliminerades till 87 % ($\text{LOQ} = 0,002 \text{ ng/l}$).³⁹⁸ Resultaten från screeningen visar att östradiol elimineras från avloppsvattnet med cirka 33 % efter genomgång i reningsverk.³⁹⁹ En av östradiols metaboliter är det biologiskt aktiva ämnet östriol,⁴⁰⁰ se kapitel 4.4.1. Östriol. Halveringstiden i jord varierar mellan 10-28 dagar beroende på vilken jordtyp det handlar om.⁴⁰¹ Halveringstiden i anaeroba miljöer kan dock vara upp till 67 dagar.⁴⁰²

En undersökning visar att östradiol bioackumuleras i flera olika akvatiska organismer. För till exempel fisk så är den högsta BCF = 61, för invertebrater fann man BCF på 326, beräknad med hjälp av en näringsväv-modell.⁴⁰³ Att ämnet bioackumuleras verkar också troligt med tanke på att $\log K_{ow} = 4,01$.⁴⁰⁴

Enligt Läkemedelsverket är det svårt att bedöma miljörisken med östradiol eftersom det i stort sett saknas effektdata och eftersom data skiljer sig mycket åt när det gäller uppgifter om ned-

³⁹⁰ Fass 2006, ”estradiol”

³⁹¹ Andersson et al 2006

³⁹² Fass 2006, ”estradiol”

³⁹³ Läkemedelsverket 2004

³⁹⁴ Jönsson 2006 (pers kom)

³⁹⁵ Apoteket 2006

³⁹⁶ Läkemedelsverket 2004

³⁹⁷ Lishman et al 2006

³⁹⁸ D’Ascenzo et al 2003

³⁹⁹ Andersson et al 2006

⁴⁰⁰ Läkemedelsverket 2004

⁴⁰¹ Lucas och Jones 2006

⁴⁰² Ying et al 2003

⁴⁰³ Lai et al 2002

⁴⁰⁴ HSDB 2006

brytning, från persistent till fullständigt nedbrytbart. Man har dock sett att östradiol kan förändra könsfördelningen och de inre könsorganen hos japansk risfisk (*Oryzias latipes*).⁴⁰⁵ Det finns inte särskilt mycket effektdata för östradiol (tabell 25). Där är den känsligaste organismen *Oryzias latipes*, med NOEL = 0,0004 µg/l.⁴⁰⁶

Tabell 25. Ekotoxikologiska data för östradiol. Data saknas för mer än två trofinivåer. Den känsligaste organismen är *Oryzias latipes* (fisk), med NOEL = 0,0004 µg/l.

Endpoint	Koncentration	Referens
NOEL fisk (<i>Oryzias latipes</i>) 90 d	0,0004 µg/l	Metcalf et al 2001
LOEC fisk (<i>Oryzias latipes</i>) 30 d	0,01 µg/l	Nimrod och Benson 1998
NOEC kräftdjur (<i>Nitocra spinepes</i>) 18 d	160 µg/l	Breitholtz och Bengtsson 2001

Spridning i miljön

Östradiol detekterades i ett slamprov i Skåne (Ängelholm), men inte i något vattenprov. Ämnet detekterades inte heller i något av lakvattenproverna.⁴⁰⁷ PEC beräknades i förstudien till 2,1 µg/l.⁴⁰⁸ I den nationella screeningen detekterades östriol i ett av bakgrundsproverna (Stensjön), och även i en dricksvattenkälla (Kristinehamn).⁴⁰⁹ I andra undersökningar har man funnit östradiol i halter upp till cirka 0,009 µg/l,⁴¹⁰ och 0,055 µg/l.⁴¹¹ Man har också detekterat östradiol i grundvatten i koncentrationer upp till 0,066 µg/l, som man tror orsakas av gödsel-spridning i området.⁴¹² I en ännu ej publicerad undersökning i tre vattenverk i Stockholm 2005 detekterades etinylöstradiol i låga halter i renat dricksvatten ($0,4 \cdot 10^{-3}$ µg/l).⁴¹³

I figur 42 visas fördelningen av östradiol i olika matriser enligt Mackays fugacitetsmodell. Ämnet förekommer främst i vatten, men även en del i sediment. Beroende på att nedbrytningshastigheten är relativt hög i vatten och mycket liten i sediment så är koncentrationen cirka en tiopotens högre i sediment (i g/m³). Östradiol elimineras främst genom nedbrytning i vatten. Upphållstiden för ämnet i systemet är 41 timmar, vilket är relativt kort.

⁴⁰⁵ Läkemedelsverket 2004

⁴⁰⁶ Metcalf et al 2001

⁴⁰⁷ Andersson et al 2006

⁴⁰⁸ Jönsson 2006 (pers kom)

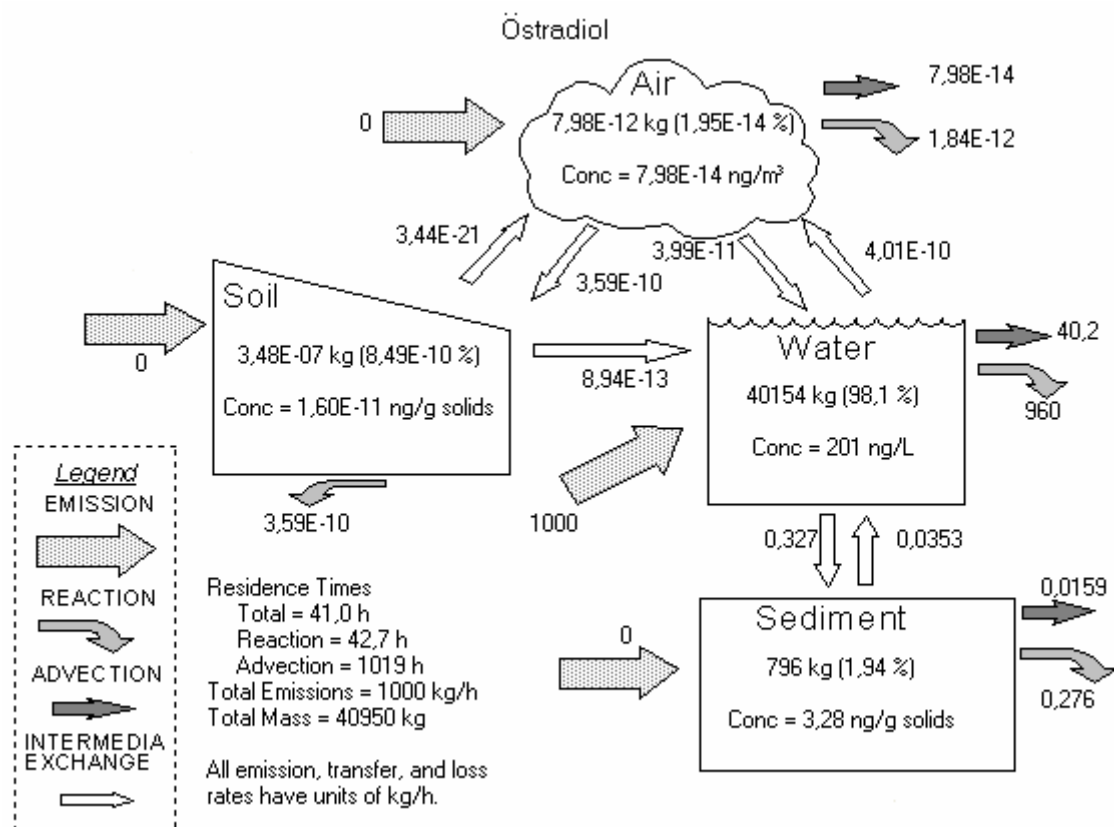
⁴⁰⁹ Andersson et al 2006

⁴¹⁰ Schlüsener och Bester 2005

⁴¹¹ Ying et al 2002

⁴¹² Peterson et al 2001

⁴¹³ Wennmalm 2007 (pers kom)



Figur 42. Fördelning av östradiol i olika matriser enligt Mackays fugacitetsmodell. Den största andelen av ämnet finns i vatten, och en betydligt mindre andel i sediment. Koncentrationen blir trots detta cirka en tiopotens högre i sediment. Östradiol kommer främst att elimineras från modellen genom nedbrytning i vatten.

Riskbedömning

Eftersom ämnet inte detekterades i vatten i något skånskt reningsverk så används detektionsgränsen för vatten från reningsverk och deponi, $0,0003 \mu\text{g/l}^{414}$ istället för MEC (tabell 26). Riskfaktorn 50 används eftersom det finns kronisk effektdata från två trofiska nivåer. Vid beräkning av PNEC används $\text{NOEL} = 0,0004 \mu\text{g/l}$ från den känsligaste organismen *Oryzias latipes* (fisk). Riskkvoten är större än ett och visar att koncentrationer som är mer än en tiopotens lägre än detektionsgränsen kan utgöra en risk för akvatisk miljö.

Tabell 26. Beräkningar av riskkvot för östradiol. Den känsligaste organismen är en fisk med $\text{NOEL} = 0,0004 \mu\text{g/l}^{415}$. Detta ger en riskkvot som är större än ett.

Känsligaste organism	Koncentration	Riskfaktor	PNEC	MEC/PNEC
<i>Oryzias latipes</i>	$0,0004 \mu\text{g/l}$	50	$8 \cdot 10^{-6} \mu\text{g/l}$	$0,0003/8 \cdot 10^{-6} = 38$

Diskussion

Den beräknade riskkvoten visar på en risk för akvatiska organismer. Eftersom östradiol detekterades i screeningens slamprov så vore det önskvärt att även göra en riskbedömning baserad på terrestra organismer, i synnerhet som försök att modellera i Mackays modell med östradiol tillsatt även till jord visar att koncentrationen kommer att vara högst i jord. Data saknas dock för att göra detta.

⁴¹⁴ Andersson et al 2006

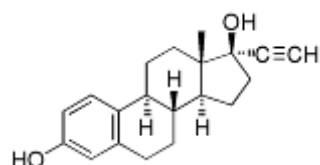
⁴¹⁵ Metcalfe et al 2001

Att ämnet inte detekterades i något vattenprov i Skåne innebär inte att ämnet inte finns här, det innebär inte heller att man kan utesluta att effekter kan uppstå. Riskkvoten är klart högre än ett och ämnet har i vissa studier detekterats i grundvatten,⁴¹⁶ vilket gör att man bör vara bekymrad över riskerna med ämnet trots att ämnet inte detekterades i de skånska reningsverken.

4.4.3. Etinylöstradiol

Egenskaper

Etinylöstradiol kallas också etinylestradiol och har det kemiska namnet 19-Nor-17 α -pregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-3,17-diol⁴¹⁷ och CAS-nummer 57-63-6⁴¹⁸, se figur 43 för strukturformel.



Figur 43. Strukturformel för etinylöstradiol.⁴¹⁹

Etinylöstradiol används i preventivmedel och fungerar främst genom att hämma ägglossningen.⁴²⁰ År 2002 såldes det 6,4 kg etinylöstradiol.⁴²¹ Etinylöstradiol är ett syntetiskt östrogen som har samma farmakologiska effekter som naturliga östrogener.⁴²² Etinylöstradiol är dock betydligt mer svårnedbrytbart än de naturliga östrogenerna. En undersökning av flodvatten i Storbritannien visar att det naturliga östrogenet östradiol har en halveringstid i vattnet på 1,2 dagar, medan etinylöstradiol har en halveringstid på 17 dagar genom bionedbrytning.⁴²³ Den högre stabiliteten för etinylöstradiol gäller även för bakteriell nedbrytning i aktivt slam.⁴²⁴ Resultaten från screeningen visar att reningsverken har mycket svårt att bryta ned etinylöstradiol, koncentrationen är mer än 600 % högre i utgående vatten jämfört med ingående.⁴²⁵

Förutom mindre nedbrytning har man dessutom konstaterat att etinylöstradiol visar på en mycket högre toxicitet än till exempel östradiol i försök *in vivo*.*⁴²⁶ Man kan därför anta att etinylöstradiol är ett mycket potent miljögift relativt naturliga östrogener även om det finns i mycket lägre halter. Man har dock visat att etinylöstradiol bryts ned genom fotolys, om än i en långsam hastighet. Halveringstiden i vatten för etinylöstradiol är minst 10 dygn under ideala förhållanden (sol 12 timmar/dag och ingen minskning av solstyrka på grund av turbiditet eller smutsigt/färgat vatten).⁴²⁷

⁴¹⁶ Peterson et al 2001; Wennmalm 2007 (pers kom)

⁴¹⁷ Fass 2006, "etinylestradiol"

⁴¹⁸ Andersson et al 2006

⁴¹⁹ Fass 2006, "etinylestradiol"

⁴²⁰ Fass 2006, "etinylestradiol"

⁴²¹ Läkemedelsverket 2004

⁴²² Läkemedelsverket 2004

⁴²³ Jürgens et al 2002

⁴²⁴ Ternes et al 1999

⁴²⁵ Andersson et al 2006

⁴²⁶ Blazquez et al 1998

⁴²⁷ Jürgens et al 2002

Bioackumulationsfaktorn är beräknad till 191 för en bentisk mask (*Lumbriculus variegatus*).⁴²⁸ För fisk beräknades BCF i en undersökning till 332 med hjälp av en näringsvävmodell.⁴²⁹ Dessa värden betraktas av Naturvårdsverket som höga och man kan anta att ämnet bioackumuleras.⁴³⁰ Detta antagande stöds också av $\log K_{ow} = 4,15$.⁴³¹

Femininisering av fiskar på grund av hormoner i ytvatten har varit känd sedan mitten av 80-talet⁴³² och sedan 1999 har etinylöstradiol varit ett känt svenskt miljöproblem, då man påvisade ämnet i så höga halter i utloppsvatten från reningsverk (0,0045 µg/l) att det gav upphov till östrogena effekter hos regnbågslox nedströms reningsverket.⁴³³ Den organism som är känsligast för etinylöstradiol är *Oryzias latipes* (fisk) med LOEL = 0,00003 µg/l⁴³⁴ (tabell 27). Ämnet bedöms från dessa data vara mycket giftigt för vattenlevande organismer.⁴³⁵

Tabell 27. Ekotoxikologiska data för etinylöstradiol. Den känsligaste organismen är *Oryzias latipes* (fisk), med LOEL = 0,00003 µg/l.

Endpoint	Koncentration	Referens
NOEC fisk (<i>Pimephales promela</i>) 305 d	0,001 µg/l	Länge et al 2001
LOEL fisk (<i>Oryzias latipes</i>) kronisk	0,00003 µg/l	Metcalf et al 2001
EC ₅₀ djurplankton (<i>Brachionus calyciflorus</i>) 72 h	1,3 mg/l	Radix et al 2002
EC ₅₀ alg	840 µg/l	Halling-Sørensen et al 1998

Spridning i miljön

Etinylöstradiol detekterades i tre skånska slamprover, men inte i något vattenprov. Däremot detekterades ämnet i lakvatten från Spillepengs deponi i Malmö med en koncentration på 0,03 µg/l.⁴³⁶ PEC beräknades i förundersökningen till 0,2 µg/l.⁴³⁷ I Läkemiddelsverkets sammanställning av andra undersökningar med fynd från utgående vatten i reningsverk är den högst uppmätta koncentrationen 1,78 µg/l, medan det verkar vanligare att koncentrationen ligger i storleksordningen 0,001-0,010 µg/l.⁴³⁸ Trots att etinylöstradiol har egenskaper som gör att man kan anta att ämnet adsorberas till partiklar, sediment och jord så har det nyligen detekterats i grundvatten och dricksvatten i Tyskland i koncentrationer upp till 0,0024 µg/l.⁴³⁹ I den nationella screeningen detekterades ämnet i gödsel och i ytvatten nära betande boskap. Som enda läkemedel i screeningen detekterades etinylöstradiol i de livsmedel som undersöktes. I både vild och odlad lax uppmättes koncentrationer på 0,90 µg/kg våtvikt.⁴⁴⁰

I figur 44 visas spridningen av etinylöstradiol i olika matriser enligt Mackays fugacitetsmodell. Till största delen kommer ämnet att förekomma i vatten, men även en del i sediment. Koncentrationen blir cirka en tiopotens högre i sediment jämfört med vatten (uttryckt i g/m³) på grund av långsam nedbrytning i sediment. Ämnet kommer främst att elimineras från

⁴²⁸ Liebig et al 2005

⁴²⁹ Lai et al 2002

⁴³⁰ Naturvårdsverket 2003

⁴³¹ Lai et al 2002

⁴³² Routledge et al 1998

⁴³³ Larsson et al 1999

⁴³⁴ Metcalf et al 2001

⁴³⁵ KIFS 2005:7

⁴³⁶ Andersson et al 2006

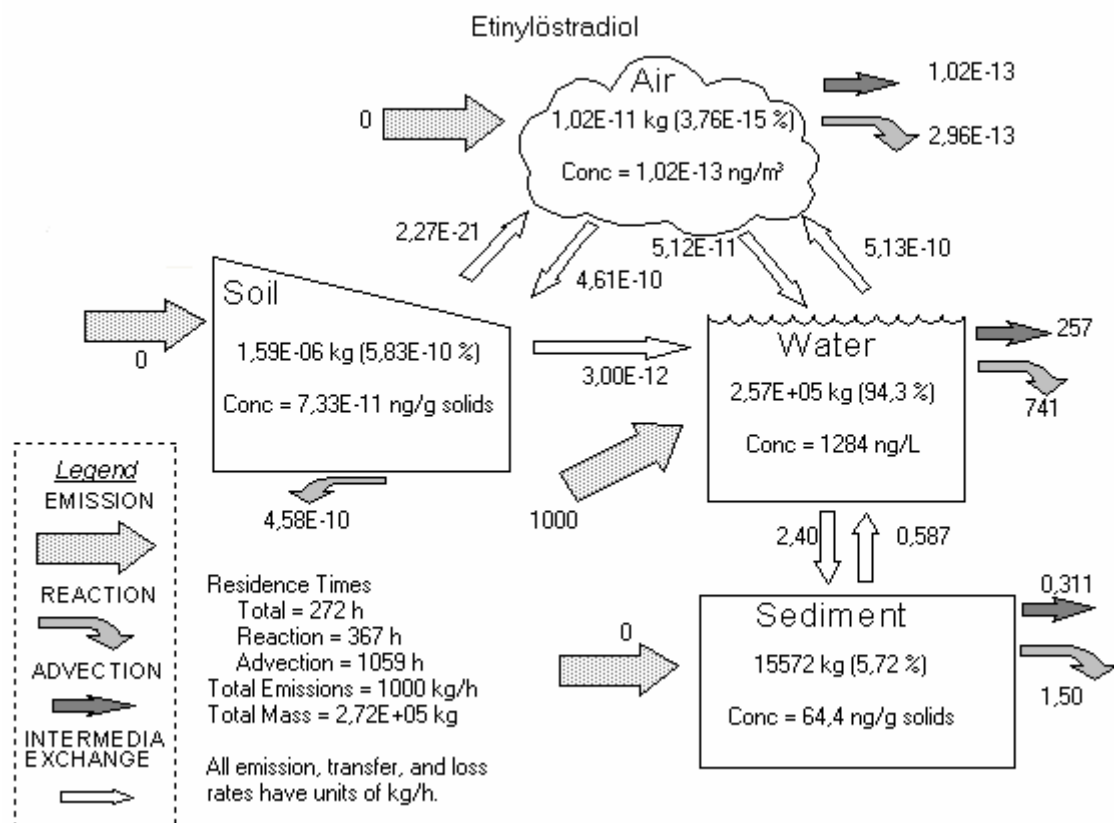
⁴³⁷ Jönsson 2006 (pers kom)

⁴³⁸ Läkemiddelsverket 2004

⁴³⁹ Adler et al 2001

⁴⁴⁰ Andersson et al 2006

modellen genom nedbrytning i vatten, men också genom advektion i vatten. Upphållstiden för etinylöstradiol i systemet är 272 timmar.



Figur 44. Spridning av etinylöstradiol i olika matriser enligt Mackays fugacitetsmodell. Störst andel av ämnet finns i vatten, men även en del i sediment. Koncentrationen är nästan en tiopotens högre i sediment jämfört med vatten (uttryckt i g/m³). Etinylöstradiol kommer främst att elimineras genom nedbrytning i vatten.

Riskbedömning

Eftersom NOEC och LOEC enbart finns från en trofisk nivå så används riskfaktorn 100 (tabell 28). *Oryzias latipes* (fisk) med LOEL = 0,00003 µg/l⁴⁴¹ används vid beräkning av PNEC, som MEC används koncentrationen i lakvatten från Spillepengs deponi: 0,03 µg/l.⁴⁴² Detta ger en riskkvot på 100 000 vilket indikerar att etinylöstradiol utgör en stor risk för akvatiska miljöer vid läckage från deponier. För att undersöka om ämnet utgör någon risk vid utsläpp från reningsverk beräknas riskkvoten även med detektionsgränsen för etinylöstradiol (0,002 µg/l⁴⁴³) som MEC. Detta ger en riskkvot högre än 6000, vilket visar att även om de faktiska halterna är en 6000-del lägre än detektionsgränsen så kan de utgöra ett hot mot den akvatiska miljön.

Tabell 28. Beräkningar av riskkvot för etinylöstradiol. Den känsligaste organismen är en fisk (*Oryzias latipes*) med LOEL = 0,00003 µg/l.⁴⁴⁴ Riskkvoten blir mycket hög.

Känsligaste organism	Koncentration	Risikfaktor	PNEC	MEC/PNEC
<i>Oryzias latipes</i>	0,00003 µg/l	100	3*10 ⁻⁷ µg/l	0,03/3*10 ⁻⁷ = 100000

⁴⁴¹ Metcalfe et al 2001

⁴⁴² Andersson et al 2006

⁴⁴³ Andersson et al 2006

⁴⁴⁴ Metcalfe et al 2001

Diskussion kring riskbedömning

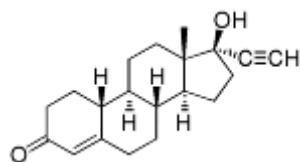
Etinylöstradiol får en mycket hög riskkvot baserat på värden både från reningsverk och från deponi. I själva verket så kan man dra slutsatsen att etinylöstradiol kan orsaka skadliga effekter på akvatiska organismer utan att använda någon riskfaktor eftersom ämnet är toxiskt i mycket låga doser. Det skulle vara önskvärt att göra en riskbedömning för sedimentlevande och terrestra organismer eftersom koncentrationen av ämnet kommer att vara hög i sediment och eftersom man i den nationella screeningen fann ämnet i närheten av boskapsuppfödning.⁴⁴⁵ Det saknas dock data för att genomföra detta.

Att ämnet inte detekterades i vatten från reningsverk innebär alltså inte att det inte finns där, det innebär inte heller att det inte kan orsaka någon effekt. Extra oroande är att ämnet är bioackumulerande och att det i den nationella screeningen kunde detekteras i både vild och odlad lax.⁴⁴⁶

4.4.4. Noretisteron

Egenskaper

Noretisteron har det kemiska namnet 17-Hydroxi-19-nor-17 α -pregn-4-en-20-yn-3-on⁴⁴⁷ och CAS-nummer: 68-22-4.⁴⁴⁸ Ämnet kallas också norethindron. Se figur 45 för strukturformel.



Figur 45. Strukturformel för noretisteron.⁴⁴⁹

Noretisteron används i preventivmedel för kvinnor. Det har gestagen verkan (vilket innebär att det fungerar som det kroppsegna hormonet progesteron) och används både i kombinerade p-piller tillsammans med ett hormon med östrogen verkan (till exempel etinylöstradiol), och i minipiller. Till skillnad från etinylöstradiol så förhindrar inte noretisteron ägglossning i särskilt stor utsträckning, istället fungerar det genom att hämma progesteronproduktionen och genom att förändra livmoderhalssekretet så att spermier får svårt att tränga igenom.⁴⁵⁰

Läkemedelsverket räknar med att det år 2002 såldes 50 kg noretisteron i Sverige⁴⁵¹ (och 2005 såldes 622318 DDD⁴⁵²). Resultaten från screeningen visar att noretisteron är det hormon som reningsverken lyckas eliminera mest från vattnet (reningsgrad = 63 %),⁴⁵³ det är dock inte säkert att ämnet har brutits ned i processen, det kan istället ha adsorberats till slam.

För noretisteron är $K_{oc} = 2690$ ⁴⁵⁴ vilket innebär att ämnet binds till partiklar. Enligt Fass saknas data både över huruvida ämnet bioackumuleras och hur det bryts ned.⁴⁵⁵ Läkemedels-

⁴⁴⁵ Andersson et al 2006

⁴⁴⁶ Andersson et al 2006

⁴⁴⁷ Fass 2006, "noretisteron"

⁴⁴⁸ Andersson et al 2006

⁴⁴⁹ Fass 2006, "noretisteron"

⁴⁵⁰ Fass 2006, "noretisteron"

⁴⁵¹ Läkemedelsverket 2004

⁴⁵² Apoteket 2006

⁴⁵³ Andersson et al 2006

⁴⁵⁴ Läkemedelsverket 2004

⁴⁵⁵ Fass 2006, "noretisteron" - Novofem

verket anser dock att ämnet ej är nedbrytbart och att det finns risk för bioackumulation.⁴⁵⁶ Log $K_{ow} = 2,97^{457}$ och det finns alltså en möjlighet att ämnet bioackumuleras.

Läkemedelsverket bedömer att noretisteron är mycket giftigt för vattenlevande organismer och att det kan orsaka långtidseffekter i miljön, men man påpekar att data saknas för att kunna göra riktiga bedömningar.⁴⁵⁸ Det verkar som om noretisteron kan omvandlas till etinylöstradiol med hjälp av mikrober i avloppsvatten.⁴⁵⁹

Spridning i miljön

Noretisteron detekterades i fem slamprov och i sju vattenprov i Skåne. Den högst uppmätta halten i vatten är 0,004 µg/l (Hässleholm). Ämnet detekterades i lakvatten från både Spillepeng och Helsingborg, i båda fallen var koncentrationen 0,01 µg/l.⁴⁶⁰ PEC beräknades i förundersökningen till 72,6 µg/l⁴⁶¹ vilket är klart högre än de uppmätta värdena. I andra undersökningar om noretisteron i utgående vatten från reningsverk är ämnet inte detekterbart, trots detektionsgränser lägre än 0,002 µg/l⁴⁶² respektive 0,001 µg/l.⁴⁶³ Därför verkar det som om halterna i screeningsundersökning i Skåne och Sverige är något förhöjda jämfört med övriga undersökningar. Det finns dock inte mycket material att jämföra med och det är svårt att dra några slutsatser. I den nationella screeningen detekterades noretisteron i ett av bakgrundsproven från en sjö och i åtskilliga prover tagna i vatten i närheten av djuruppfödning.⁴⁶⁴

På grund av databrist görs ingen fugacitetsmodellering för noretisteron.

Riskbedömning

Någon riskbedömning kan inte genomföras på grund av brist på data. Det är oroande att noretisteron detekterades i cirka hälften av de skånska slam- och vattenproverna.⁴⁶⁵ Med tanke på att det är ett könshormon så är det troligt att det kan påverka organismer med liknande effekt som andra könshormon. Noretisteron kan dessutom omvandlas till etinylöstradiol av bakterier i avloppsvatten.⁴⁶⁶

4.4.5. Progesteron

Egenskaper

Progesteron har det kemiska namnet Pregn-4-en-3,20-dion⁴⁶⁷ och CAS-nummer: 57-83-0.⁴⁶⁸ Se figur 46 för strukturformel.

⁴⁵⁶ Läkemedelsverket 2004

⁴⁵⁷ HSDB 2006

⁴⁵⁸ Läkemedelsverket 2004

⁴⁵⁹ Larsson et al 1999

⁴⁶⁰ Andersson et al 2006

⁴⁶¹ Jönsson 2006 (pers kom)

⁴⁶² Labadie och Budzinski 2005

⁴⁶³ Morteani et al 2006

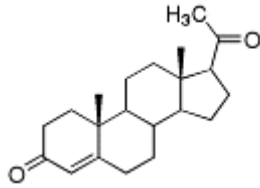
⁴⁶⁴ Andersson et al 2006

⁴⁶⁵ Andersson et al 2006

⁴⁶⁶ Carlsson et al 2006

⁴⁶⁷ Fass 2006, ”progesteron”

⁴⁶⁸ HSDB 2006, ”progesterone”



Figur 46. Strukturformel för progesteron.⁴⁶⁹

Progesteron är detsamma som gulkroppshormon och bildas naturligt i äggstocken efter ägglossning. Dess funktion är att förbereda livmodern på att ta emot ett befruktat ägg genom att öka tillväxten av blodkärl och körtlar i livmoderns slemhinnor.⁴⁷⁰ Ämnet används som läkemedel för kvinnor med infertilitetsproblem.⁴⁷¹ År 2005 såldes 1064 kg progesteron.⁴⁷²

Det finns inte många undersökningar över vad som händer med progesteron i reningsverk, men i en fransk studie drogs slutsatsen att progesteron bryts ned effektivt och man fann inte ämnet i något av de utgående vattnen i tre olika reningsverk (LOQ = 0,0017-0,008 µg/l).⁴⁷³ Detta stämmer dock ej för screeningresultaten där progesteron inte renas alls utan tvärtom ökar i koncentration med cirka 7 %, ämnet är också vanligt förekommande i både slam och vatten.⁴⁷⁴ Detta kan bero på en relativt stor försäljning av progesteron jämfört med andra hormoner, eller olika reningsystem. $K_{ow} = 3,87$ ⁴⁷⁵ vilket visar på en risk för progesteron att bioackumuleras.

Spridning i miljön

Progesteron detekterades i Skåne i alla slamprov utom ett och i nio vattenprov. Den högst uppmätta halten i vatten är 0,11 µg/l (Svedala). Ämnet detekterades även i lakvattenprov från Spillepeng med en koncentration på 0,002 µg/l och från Helsingborg med en koncentration på 0,01 µg/l.⁴⁷⁶ PEC för progesteron beräknades i förundersökningen till 41 µg/l,⁴⁷⁷ vilket är högre än de koncentrationer som detekterades i den skånska screeningen. I en annan undersökning av utgående vatten från tre olika reningsverk vid flera olika tillfällen hamnar progesteronkoncentrationen under detektionsgränsen (0,0017-0,008 µg/l) i alla prov.⁴⁷⁸ Jämfört med dessa resultat så är resultaten från den skånska screeningen klart högre, men resultat från fler undersökningar är önskvärdt för att kunna dra några slutsatser. I den nationella screeningen detekterades progesteron i bakgrundsprov från en sjö och även i prov från en dricksvattenkälla (Kristinehamn). Ämnet detekterades också i flera prover tagna i till exempel gödsel och vatten i närheten av djuruppfödning.⁴⁷⁹

I figur 47 nedan visas fördelningen av progesteron mellan olika matriser enligt Mackays fugacitetsmodell. Ämnet kommer främst att förekomma i vatten, men en del kommer att överföras från vatten till sediment. Den högsta koncentrationen finns i sediment (cirka två tiopotenser högre än i vatten i g/m³). Ämnet elimineras från systemet genom både advektion och nedbrytning i vatten. Varken nedbrytning eller advektion sker i någon stor utsträckning i

⁴⁶⁹ Fass 2006, ”progesteron”

⁴⁷⁰ Nationalencyklopedien 2006, ”progesteron”

⁴⁷¹ Fass 2006, ”progesteron”

⁴⁷² Jönsson 2006 (pers kom)

⁴⁷³ Labadie and Budzinski 2005

⁴⁷⁴ Andersson et al 2006

⁴⁷⁵ HSDB 2006

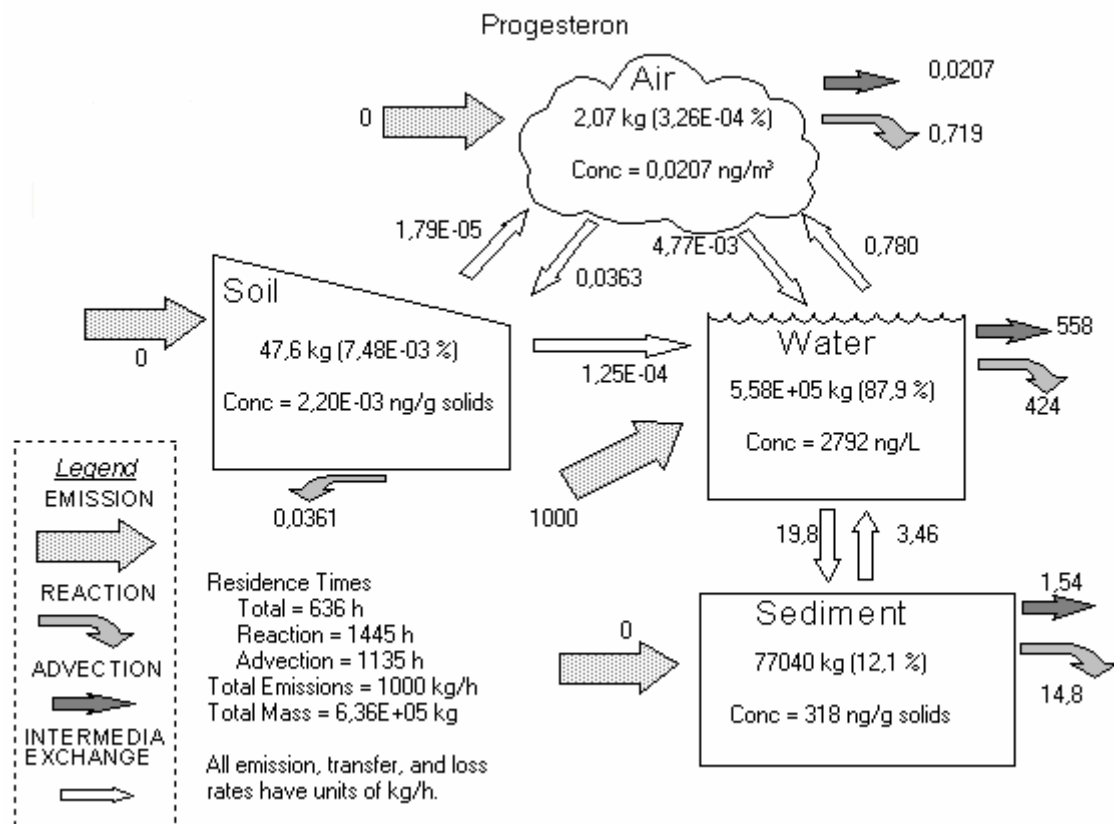
⁴⁷⁶ Andersson et al 2006

⁴⁷⁷ Jönsson 2006 (pers kom)

⁴⁷⁸ Labadie och Budzinski 2005

⁴⁷⁹ Andersson et al 2006

sediment och därför kan ämnet lagras upp där. Uppehållstiden för progesteron i systemet är 636 timmar, vilket är den längsta av alla hormoner och även högre än genomsnittet för samtliga läkemedel i screeningen.



Figur 47. Fördelning av progesteron mellan olika matriser enligt Mackays fugacitetsmodell. Störst andel av ämnet finns i vatten och en mindre andel i sediment. Koncentrationen är cirka två tiopotenser högre i sediment jämfört med vatten (g/m³). Nedbrytning och advektion står för ungefär lika stor del av elimineringen av progesteron från modellen.

Riskbedömning

En studie på *Daphnia magna* visar att progesteron påverkar könsfördelningen vid koncentrationer på 100 µg/l.⁴⁸⁰ Det finns dock för lite data för att kunna göra en korrekt riskbedömning enligt TGD. För att ändå få en uppfattning om risken används en säkerhetsfaktor på 1000 och 0,11 µg/l som MEC (maxvärdet från den skånska screeningen).⁴⁸¹ Detta ger en riskkvot på 1,1, vilket visar på att det finns en risk för akvatisk miljö.

Diskussion

Riskkvoten skulle troligtvis bli högre om det fanns tillgång till effektdata på fisk, eftersom det i övriga riskbedömningar för hormoner verkar vara den känsligaste organismgruppen, men data saknas alltså för att göra en korrekt riskbedömning. Mackays fugacitetsmodell visar att koncentrationen av ämnet kommer att vara högst i sediment och det vore därför önskvärt att studera de ekotoxikologiska effekterna även för organismer som främst lever i denna miljö.

⁴⁸⁰ Kashian and Dodson 2004

⁴⁸¹ Andersson et al 2006

4.5. Läkemedel i miljön – en hälsorisk?

Det finns ytterst få studier som berör hälsoeffekter hos människa orsakade av läkemedelsrester i miljön och det finns ingen möjlighet att göra en hälsoriskbedömning för varje läkemedel som ingår i screeningen. Orsaken till att det finns så lite information om detta kan vara att halterna i miljön är väldigt låga jämfört med vad vi utsätter oss för vid behandling av läkemedel. Risken för biverkningar på människa är också mindre än för andra organismer eftersom läkemedlen är utformade just för att ge så små biverkningar på oss människor som möjligt.⁴⁸² En av de mest uppenbara riskerna är utveckling av resistenta bakteriestammar på grund av antibiotikaanvändning. Detta innebär att möjligheten att effektivt behandla bakteriesjukdomar med antibiotika hotas.⁴⁸³

Trots att halterna i miljön som människan kan utsättas för är väldigt låga så är det vanskligt att ignorera risken för att hälsoeffekter kan uppstå. En livslång exponering av låga doser skulle kunna påverka människans hälsa negativt. Om en människa dricker ytvatten med normal föroreningshalt under hela sitt liv så kan hon totalt få i sig mer än 1000 gånger större läkemedelsmängd än den hon utsätts för vid en enskild läkemedelsbehandling.⁴⁸⁴ Att man dessutom hittar läkemedelsrester i dricksvatten⁴⁸⁵ och andra livsmedel⁴⁸⁶ gör faran än mer påtaglig.

Man har konstaterat att antalet spermier hos mannen har minskat de senaste 50 åren, och antal fall av testikelcancer har ökat. Dessutom har antalet fall av pojkar födda med missbildade könsorgan samt manlig bröstcancer ökat. Detta kopplas av många forskare samman med hormonstörande ämnen i miljön och man tror att de flesta skadorna orsakas väldigt tidigt i livet eller i fosterstadiet.⁴⁸⁷

5. Sammanfattande diskussion

Det är uppenbart att koncentrationen av läkemedel i skånska reningsverk har potential att skada vattenlevande organismer. Samtliga läkemedel utom klortetracyklin detekterades i slam i de skånska reningsverken och samtliga läkemedel utom demekloxyklin, klortetracyklin, östradiol och etinylöstradiol detekterades i vatten i de skånska reningsverken. I lakvatten från Helsingborgs deponi detekterades progesteron och noretisteron. Samtliga läkemedel utom oxitettracyklin, demekloxyklin, östriol och östradiol detekterades i lakvatten från deponin i Malmö. Sammanfattningsvis detekterades samtliga läkemedel i screeningen i någon matris i Skåne, vilket måste anses som allvarligt.

Det går inte att skilja ut något av de skånska reningsverken i fråga om fyndfrekvens eller mediankoncentrationer av de olika läkemedlen, och inte heller skiljer sig de skånska värdena uppenbart från värdena i screeningen i övriga Sverige. Den enda tydliga skillnaden man ser är mellan de två deponierna i Skåne, där deponin i Malmö (Spillepeng) har betydligt högre fyndfrekvens av läkemedel än den i Helsingborg, troligtvis på grund av större försörjningsbörda i Malmö. Det är svårt att från screeningen dra några generella slutsatser kring hur koncentrationer av läkemedel skiljer sig i sjukhusavlopp jämfört med övriga avlopp. Vissa ämnen har förhöjda koncentrationer i sjukhusavloppen, medan andra läkemedel helt saknas där. Ingen särskild grupp utmärker sig och man kan inte dra slutsatsen att läkemedelskoncentrationerna är förhöjda i sjukhusens avlopp.

⁴⁸² Socialstyrelsen 2001

⁴⁸³ Socialstyrelsen 2001

⁴⁸⁴ Socialstyrelsen 2001

⁴⁸⁵ Heberer et al 1998; McLachlan et al 2001; Rabiet et al 2006, Wennmalm 2007 (pers kom)

⁴⁸⁶ Andersson et al 2006

⁴⁸⁷ Toppari et al 1996

För de ämnen där det finns tillräckligt med data (sju stycken) för att göra en bedömning av toxiciteten, enligt Kemikalieinspektionens riktlinjer,⁴⁸⁸ bedöms flera vara ”mycket giftiga för vattenlevande organismer”, ett ämne bedöms som ”skadligt” och övriga som ”giftiga”.

Alla antiinflammatoriska ämnen och alla hormoner, för vilka det finns tillräckligt med data för att göra en riskbedömning, får riskkvoter som är högre än ett. För dessa ämnen är dessutom bioackumulation högst trolig (tabell 29). Vid beräkning av riskkvoter för koncentrationer i lakvatten från deponier framkommer att ibuprofen och de tre östrogena ämnena utgör en risk för akvatiska organismer i denna miljö. Inga antibiotika har riskkvoter som är högre än ett i någon matris (för demekloxyklin och klortetracyklin saknas bedömningsdata). Trots de relativt låga riskkvoterna för antibiotika i miljön så är det troligtvis dessa som utgör det mest uppenbara hotet mot människans hälsa, genom spridning och utveckling av antibiotikaresistenta bakterier. En orsak till att antibiotika har låga riskkvoter kan vara att effektdata för dessa enbart utgörs av EC₅₀ (relativt okänslig endpoint) och att det enbart finns akuta tester. För ämnen med höga riskkvoter finns ofta effektdata från många olika organismer, känsligare endpoint (NOEC, LOEC) eller kroniska data. Riskerna med ett ämne framstår alltså som större ju mer information det finns om det.

Tabell 29. Sammanställning av riskkvoter för läkemedel. * = data saknas för att göra en bedömning enligt TGD; d.s. = bedömningsdata saknas helt; B = bioackumulation trolig, baserad på BCF eller K_{ow}. Inga antibiotika har riskkvoter som är högre än ett. Samtliga övriga ämnen, där det finns tillräckligt med data för att göra en korrekt bedömning, har riskkvoter som är högre än ett.

Antibiotika	Riskkvot	Antiinflammatoriska	Riskkvot	Hormoner	Riskkvot
Oxitetrazyklin	0,3	Ibuprofen	16500(B)	Östriol	1700*
Tetracyklin	0,8	Naproxen	6 (B)	Östradiol	38 (B)
Demekloxyklin	d.s.	Ketoprofen	0,07* (B)	Etinylöstradiol	100000(B)
Klortetracyklin	0,1*	Diklofenak	1,2 (B)	Noretisteron	d.s. (B)
Doxycyklin	0,006			Progesteron	d.s. (B)

Det är svårt att avgöra vilka ämnen som bör vara mest prioriterade för åtgärder och fortsatta studier eftersom det är svårt att utesluta risker för något av ämnena. Läkemedel med hög riskkvot bör prioriteras genom att försöka minska halterna av dessa i reningsverk och i miljön. Ämnen med stora informationsluckor bör också prioriteras inom forskningen för att kunna göra bättre riskbedömningar. De ämnen som främst saknar ekotoxikologisk data är demekloxyklin, progesteron och noretisteron, men nära hälften av ämnena i screeningen saknar data för att göra en korrekt riskbedömning enligt TGD:s riktlinjer. För att sammanfatta kan man säga att läkemedel är ett stort och otvetydigt hot mot miljön. Hormoner och antiinflammatoriska ämnen förekommer i så pass höga halter i skånska reningsverk och i lakvatten att de troligtvis kan skada olika organismer, att de dessutom kan bioackumuleras gör risken ännu större.

När det gäller hälsoeffekter på människan så finns det fler frågor än svar. Vid sidan om utveckling av resistenta bakterier finns det inte mycket information om hur läkemedel i miljön kan påverka oss. Problemet med resistenta bakterier kan dock bli ett mycket allvarligt hot mot vår hälsa och vi bör försöka motverka detta genom att hindra antibiotika från att nå miljön. Vi vet att läkemedelsrester återfinns i dricksvatten.⁴⁸⁹ Även i svenska dricksvatten har etinylöstradiol och naproxen påvisats,⁴⁹⁰ det finns därför en uppenbar risk att människor utsätts för

⁴⁸⁸ KIFS 2005:7

⁴⁸⁹ Heberer 2002; Webb et al 2003

⁴⁹⁰ Wennmalm 2007 (pers kom)

låga koncentrationer av dessa under hela sin livstid. Oroväckande är också att man i den nationella screeningen detekterade etinylöstradiol i både vild och odlad lax.⁴⁹¹ Frågan är hur människan påverkas av en långvarig exponering av läkemedel i dessa låga koncentrationer? Det är det ingen som vet.

Med dessa resultat är det tydligt att miljömålet Giftfri miljö kommer att vara mycket svårt att nå inom tidsramen. Läkemedelsspridning i miljön kommer att hindra alla tre delmål, som tas upp i kapitel 1.2. *Miljömål*, från att uppnås inom en överskådlig framtid. Det är högst otroligt att uppnå kravet på information om egenskaper för ämnena och kravet på miljöinformation för varje ämne före 2010. Fass har visserligen initierat ett frivilligt system för miljöinformation för läkemedel, men detta verkar tyvärr inte räcka särskilt långt ännu. Det tredje delmålet är troligtvis det svåraste att uppnå eftersom många läkemedel är både bioackumulerande och reproduktionstoxiska.

Åtgärder som kan minska miljöpåverkan från läkemedel är bland annat att:

- sälja mindre förpackningar av läkemedel så att det inte blir över efter behandling
- införa aktiv miljöinformation till förskrivare och konsumenter så att man eventuellt kan välja en mindre miljöfarlig medicin
- läkare informerar patienter om hur överblivna läkemedel ska tas omhand
- undvika läkemedel där endast en liten del av substansen används
- inventera och utveckla effektivare reningsmetoder för läkemedel i reningsverk
- ta ökad miljöhänsyn i lagstiftningen – särskilt på EU-nivå
- politiker bör driva frågan om att minska antibiotikaanvändningen internationellt
- satsa mer på forskning inom miljöeffekter av läkemedel för att bättre kunna bedöma riskerna och därmed vilka åtgärder som bör prioriteras.

De från förstudien beräknade PEC-värdena⁴⁹² ligger i samtliga fall högre än de uppmätta värdena. Troligtvis är de beräknade värdena överskattade eftersom resultatet från screeningen ligger i samma storleksordning som resultat från andra studier. De förhöjda PEC-värdena kan bero på att man vid beräkning av PEC antar att alla dygnsdoser som säljs konsumeras och att ämnet utsöndras fullständigt ometaboliserat från kroppen. En annan faktor som kan spela in är en för lågt uppskattad reningsgrad i reningsverken. Man ska dock komma ihåg att de uppmätta värdena från screeningen bara är ögonblicksvärden och att de kan variera över dagen och över året.⁴⁹³

Effektdata för terrestra organismer är nästan helt obefintliga, men hade varit intressant att jämföra med läkemedelskoncentrationerna i slamproverna. Visserligen lagras slammet oftast i många år innan det sprids ut i naturen och man kan tänka sig att ämnena hinner brytas ned. Det är ändå angeläget att undersöka eftersom flera av ämnena har långa halveringstider i jord (se bilaga 3) och eftersom läkemedlen koncentreras i jord om de tillförs denna (enligt modellering i Mackays EQC-modell).

Något som mer genomgående saknas vid riskbedömningarna är information om ämnenas olika metaboliter. För de flesta ämnen finns ingen information om dessa och i screeningen sökte man inte efter dem. Detta är en stor brist då metaboliter i vissa fall kan vara mer toxiska

⁴⁹¹ Andersson et al 2006

⁴⁹² Jönsson 2006 (pers kom)

⁴⁹³ ECB 2006

än sina ursprungssubstanser⁴⁹⁴ och att risken därmed mycket väl kan vara större än förväntat. Samma databrist gäller tyvärr även för toxicitet av ämnens blandningar. I vissa fall finns indikationer om att synergism kan föreligga, men informationen är mycket knapp.

Områden där information saknas är bland annat följande:

- Hur blandningar av läkemedel påverkar toxiciteten
- Kroniska effekter av läkemedel
- Effekter på terrestra organismer och därmed vilka effekter slam- och gödselspridning har i jordbrukslandskapet
- Hur långvarig exponering av låga halter påverkar människans hälsa
- Miljö- och effektdata för metaboliter
- Relevanta testmetoder och -organismer

Det behövs stora satsningar från läkemedelsindustrin, myndigheter och oberoende forskare för att öka kunskapen inom dessa områden.

⁴⁹⁴ Fent et al 2006

6. Referenser

Tryckta källor

Adler P., Steger-Hartmann T., Kalbfus W., 2001, *Vorkommen natürlicher und synthetischer oestrogener Steroide in Wassern des süd- und mitteldeutschen Raumes*, Acta hydrochimica et hydrobiologica, 29:227-241

Aga D., O Connor S., Ensley S., Payero J., Snow D., Tarkalson D., 2005, *Determination of the persistence of tetracycline antibiotics and their degradates in manure-amended soil using enzyme-linked immunosorbent assay and liquid chromatography-mass spectrometry*, Journal of agricultural and food chemistry, 53:7165-7171

Alam S.I., Singh L., 2002, *Proteolytic heterotrophic bacteria of cyanobacterial assemblage from Schirmacher oasis, Antarctica, capable of growing under extreme conditions*, Current Science 83/8:1000-1004

Alexy R., Schöll A., Kümmerer K., 2004, *What do we know about antibiotics in the environment? I Kümmerer K.: Pharmaceuticals in the Environment – Sources, Fate, Effects and Risks*, Springer-Verlag, Berlin, 2004, ISBN: 3-540-21342-2

Allaire S.E., Del Castillo J., Juneau V., 2006, *Sorption Kinetics of Chlortetracycline and Tylosin on Sandy Loam and Heavy Clay Soils*, Journal of Environmental Quality 35:969-972

Andersson J., Woldegiorgis A., Remberger M., Kaj L., Ekheden Y., Dusan B., Svenson A., Brorström-Lundén E., Dye C., Schlabach M., 2006, *Results from the Swedish National Screening Programme 2005*, IVL Report B1689

Andreozzi R., Raffaele M., Paxéus N., 2003. *Pharmaceuticals in STP effluents and their solar photodegradation in aquatic environment*. Chemosphere 50:1319-1330.

Arnold S., Klotz D., Collins B., Vonier P., Guilette Jr. L., McLachlan J., 1996, *Synergistic activation of estrogen receptor with combinations of environmental chemicals*. Science 272:1489-1492

Avdeef A., Berger C., Brownell C., 2000, *pH-Metric Solubility. 2: Correlation Between the Acid-Base Titration and the Saturation Shake-Flask Solubility- pH Methods*, Pharmaceutical Research 1:85-89

Baguer A., John Jensen J., Krogh P.H., 2000, *Effects of the antibiotics oxytetracycline and tylosin on soil Fauna*, Chemosphere 40:751-757

Baronti C., Curini R., D'Ascenzo G., Di Corcia A., Gentili A., Samperi R., 2002, *Monitoring natural and synthetic estrogens at activated sludge sewage treatment plants and in receiving river water*. Environmental Science and Technology 24:5059–5066

Batt A., Bruce I., Aga D., 2006, *Evaluating the vulnerability of surface waters to antibiotic contamination from varying wastewater treatment plant discharges*, Environmental Pollution 142:295-302

- Bengtsson B.E., Gunnarsson B., Wall T., Wennmalm Å., 2005, *Läkemedel och miljö*, Apoteket, Stockholms universitet, Stockholms läns landsting, https://www.apoteket.se/content/1/c4/71/08/lakemedel_miljo.pdf (2007-01-02)
- Blázquez M, Zanuy S, Carrillo M, Piferrer F. 1998, *Structural and functional effects of early exposure to estradiol-17 beta and 17 alpha-ethynylestradiol on the gonads of the gonochoristic teleost Dicentrarchus labrax*, *Fish Physiology and Biochemistry* 18:37-47
- Boleas S., Alonso C., Pro J., Fernández C., Carbonell G., Tarazona J., 2005, *Toxicity of the antimicrobial oxytetracycline to soil organisms in a multi-species-soil system (MS-3) and influence of manure co-addition*, *Journal of Hazardous Materials* 122:233–241
- Bendz D., Paxéus N, Ginn T., Loge F., 2005, *Occurrence and fate of pharmaceutically active compounds in the environment, a case study: Höje River in Sweden*, *Journal of Hazardous Materials* 122:195–204
- Brain R.A., Johnson D.J., Richards S.M., et al., 2004, *Effects of 25 pharmaceutical compounds to Lemna gibba using a seven-day static-renewal test*. *Environmental Toxicology and Chemistry* 23:371-382.
- Breitholtz M., Bengtsson B.E., 2001, *Oestrogens have no hormonal effect on the development and reproduction of the harpacticoid copepod Nitocra spinepes*, *Marine Pollution Bulletin* 42:879-886
- Bremle G., 2003, *Ett förslag på struktur för screening av nya miljöföroreningar*, Länsstyrelsen i Jönköpings län, rapport nr. 2003:37, <http://www.f.lst.se/download/18.12bf892f8357019577fff877/2003-37.pdf>, 2006-09-20
- Bound J., Voulvoulis N., 2006, *Predicted and measured concentrations for selected pharmaceuticals in UK rivers: Implications for risk assessment*, *Water Research* 40:2885-2892
- Bound J., Voulvoulis N., 2004, *Pharmaceuticals in the aquatic environment – a comparison of risk assessment strategies*, *Chemosphere* 56:1143-1155
- Carlson J., Mabury S., 2006, *Dissipation kinetics and mobility of chlortetracycline, tylosin, and monensin in an agricultural soil in Northumberland County, Ontario, Canada*, *Environmental Toxicology and Chemistry*, 25:1–10
- Carlsson C., Johansson A.K., Alvan G., Berman K., Kühler T., 2006, *Are Pharmaceuticals potent environmental pollutants? Part I: Environmental risk assessments of selected active pharmaceutical ingredients*, *Science of the Total Environment* 364:67-68
- Cleuvers M., 2003, *Mixture toxicity of the anti-inflammatory drugs diclofenac, ibuprofen, naproxen, and acetylsalicylic acid*, *Ecotoxicology and Environmental Safety* 59:309–315
- Cleuvers M., 2004. *Mixture toxicity of the anti-inflammatory drugs diclofenac, ibuprofen, naproxen and acetylsalicylic acid*. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 59:309-315.

Crane M., Watts C., Boucard T., 2006, *Chronic aquatic environmental risks from exposure to human pharmaceuticals*, Science of the Total Environment, 367:23-41

Cunningham V., Buzby M., Hutchinson T., Mastrocco F., Parke N., Roden N., 2006, *Effects of human pharmaceuticals on aquatic life: Next Steps*, Environmental Science and Technology 1:3457-3462

D'Ascenzo G., Di Corcia A., Gentili A., Mancini R., Mastropasqua R., Nazzari M., Samperi R., 2003, *Fate of natural estrogen conjugates in municipal sewage transport and treatment facilities*, The Science of the Total Environment 302:199-209

Daughton C., Ternes T., 1999, *Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change?* Environmental Health Perspectives Supplements, 6:907-938

Direktiv 2001/83/EG om upprättandet av gemenskapsregler för humanläkemedel. Finns på: <http://europa.eu.int/eur-lex/sv/index.html>, 2006-11-16

Direktiv 2004/27/EG om ändring av direktiv 2001/83/EG. Finns på: <http://europa.eu.int/eur-lex/sv/index.html>, 2006-11-16

De Lange H.J., Noordoven W., Murk A.J., Lurling M., Peeters E.T.H.M., 2006, *Behavioural responses of Gammarus pulex (Crustacea, Amphipoda) to low concentrations of pharmaceuticals*, Aquatic Toxicology, 78:209-216

ECB, 2006, *Technical Guidance Document in support of Commission Directive 93/67/EEC on Risk Assessment for new notified substances, Commission Regulation (EC) No 1488/94 on Risk Assessment for existing substances and Directive 98/8/EC of the European Parliament and of the Council concerning the placing of biocidal products on the market*, European Commission, Joint Research Center, EUR 20418 EN/2. Finns på: <http://ecb.jrc.it/assessment-of-chemicals/>, 2006-11-15

Fent K., Weston A., Caminada D., 2006, *Ecotoxicology of human pharmaceuticals – review*, Aquatic Toxicology 76:122-159

Fernandez C., Alonso C., M.M. Babín M.M., Pro J., Carbonell G., Tarazona J.V., 2004, *Ecotoxicological assessment of doxycycline in aged pig manure using multispecies soil systems*, Science of the Total Environment 323:63-69

Ferrari B., Paxeus N., Lo G.R., Pollio A., Garric J., 2003, *Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine, clofibric acid, and diclofenac*, Ecotoxicology and Environmental Safety 55:359-370.

Gagné F., Blaise C., Andre C., 2006, *Occurrence of pharmaceutical products in a municipal effluent and toxicity to rainbow trout (Oncorhynchus mykiss) hepatocytes*, Ecotoxicology and Environmental Safety 64:329-336

Halling-Sørensen B., Jacobsen A.-M., Jensen J., Sengeløv G., Vaclavik E., Ingerslev F., 2005 *Dissipation and effects of chlortetracycline and tylosin in two agricultural soils: a field-scale study in southern Denmark*, Environmental Toxicology and Chemistry 4:802-810

Halling-Sørensen B., Nielsen S., Lanzky P.F., Ingerslev F., Holten Lützhøft H.C., Jørgensen S.E., 1998, *Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment – a review*, Chemosphere 2:357-393

Halling-Sørensen B., 2000, *Algal toxicity of antibacterial agents used in intensive farming*, Chemosphere 40:731-739.

Hamscher G., Sczesny S., Höper H., Nau H., 2002, *Determination of Persistent Tetracycline Residues in Soil Fertilized with Liquid Manure by High-Performance Liquid Chromatography with Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry*, Analytical Chemistry 74:1509-1518

Hauffman S., 2003, *Vi måste minska läckaget av läkemedel till miljön*, Tidningen Apoteket 2/2003, <http://www.apoteket.se/rd/d/2524/a/4133>, 2006-09-21

Heberer T., 2002, *Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data*. Toxicology Letters 131:5–17.

Heberer T., Schmidt-Bäumler K., Stan H.J., 1998, *Occurrence and Distribution of Organic Contaminants in the Aquatic System in Berlin. Part I: Drug Residues and other Polar Contaminants in Berlin Surface and Groundwater*, Acta hydrochimica et hydrobiologica 5:272-278

Hellström A., Kreuger J., 2005, *Litteraturstudie av veterinärmedicinska produkter inför screeningen 2006*, Sveriges Lantbruksuniversitet, Rapport 2005:23, <http://www.naturvardsverket.se/dokument/mo/modok/export/vetprod.pdf> , 2006-10-03

Isidori M., Lavorgna M., Nardelli A., Pascarella L., Parrella A., 2005, *Toxic and genotoxic evaluation of six antibiotics on non-target organisms*, Science of the Total Environment 346:87–98

Isidori M., Lavorgna M., Nardelli A., Parrella A., Previtiera L., Rubino M., 2005b, *Ecotoxicity of naproxen and its phototransformation products*, Science of the Total Environment 348:93–101

Isnard P., Lambert S., 1988, *Estimating bioconcentration factors from octano-water partition-coefficient and aqueous solubility*, Chemosphere 1:21-34

Jjemba P., 2006, *Excretion and ecotoxicity of pharmaceutical and personal care products in the environment*, Ecotoxicology and Environmental Safety 63:113–130

Jürgens M.D., Holthaus K.I.E., Johnson A.C., Smith J.J.L., Hetheridge M., Williams R.J., 2002, *The potential for estradiol and ethinylestradiol degradation in English rivers*, Environmental Toxicology and Chemistry 3:480–488.

Karthikeyan K.G., Meyer M., 2006, *Occurrence of antibiotics in wastewater treatment facilities in Wisconsin, USA*, Science of the Total Environment 361:196–207

Kashian D., Dodson S., 2004, *Effects of vertebrate hormones on development and sex determination in Daphnia magna*, Environmental Toxicology and Chemistry 5:1282-1288

KIFS 2005:7, *Kemikalieinspektionens föreskrifter om klassificering och märkning av kemiska produkter*, http://www.kemi.se/upload/Forfattningar/KIFS/K05_7.pdf, 2006-11-27

Kim S., Eichhorn P., Jensen J., Weber S., Aga D., 2005, *Removal of Antibiotics in Wastewater: Effect of Hydraulic and Solid Retention Times on the Fate of Tetracycline in the Activated Sludge Process*, Environmental Science and Technology 39:5816-5823

Kühne M., Ihnen D., Möller G., Agthe O., 2000, *Stability of Tetracycline in Water and Liquid Manure*, Journal of Veterinary Medicine, Series A, 47:379–384

Labadie P., and Budzinski H., 2005, *Development of an analytical procedure for determination of selected estrogens and progestagens in water samples*, Analytical and Bioanalytical Chemistry 381:1199–1205

Lai K.M., Scrimshaw M.D., Leste J.N., 2002, *Prediction of the bioaccumulation factors and body burden of natural and synthetic estrogens in aquatic organisms in the river systems*, The Science of the Total Environment 289:159-168

Lange I., Daxenberger A., Schiffer B., Witters H., Ibarreta D., Meyer H., 2002, *Sex hormones originating from different livestock production*, Analytica Chimica Acta 473:27–37

Larsson J., Norrgren L., Förlin L., 2005, Kap 6: *Hormoner och hormonstörande ämnen i miljön*, ur Läkemedel och Miljö av Bengtsson B.-E., Gunnarsson B., Wall T., Wennmalm Å., Apoteket, Stockholms Universitet, Stockholms Läns Landsting

Larsson, D.G.J., Adolfsson-Erici, M., Parkkonen, J., Pettersson, M., Berg, A.H., Olsson, P.-E., Förlin L., 1999, *Ethinylestradiol - an undesired fish contraceptive?*, Aquatic Toxicology, 45:91-97

Le Bris H., Pouliquen H., 2004, *Experimental study on the bioaccumulation of oxytetracycline and oxolinic acid by the blue mussel (Mytilus edulis). An evaluation of its ability to bio-monitor antibiotics in the marine environment*, Marine Pollution Bulletin 48:434–440

Liebig M., Egeler P., Oehlmann J., Knacker T., 2005, *Bioaccumulation of 14C-17 α -ethinylestradiol by the aquatic oligochaete Lumbriculus variegatus in spiked artificial sediment*, Chemosphere 59:271–280

Lin A., Reinhard M., 2005, *Photodegradation of common environmental pharmaceuticals and estrogens in river water*, Environmental Toxicology and Chemistry, 6:1303–1309

Lindberg R., Wennberg P., Johansson M., Tysklind M., Andersson B., 2005, *Screening of Human Antibiotic Substances and Determination of Weekly Mass Flows in Five Sewage Treatment Plants in Sweden*, Environmental Science and Technology 10:3421-3429

Lindqvist N., Tuhkanen T., Kronberg L., 2005, *Occurrence of acidic pharmaceuticals in raw and treated sewages and in receiving waters*, Water Research 39:2219–2228

Lishman L., Smyth A., Sarafin K, Kleywegt S, Toito J, Peart T, Lee B, Servos M., Beland M., Seto P., 2006, *Occurrence and reductions of pharmaceuticals and personal care products and estrogens by municipal wastewater treatment plants in Ontario, Canada*, Science of the Total Environment 367:544–558

Lucas S., Jones D., 2006, *Biodegradation of estrone and 17 β -estradiol in grassland soils amended with animal wastes*, Soil Biology & Biochemistry 38:2803–2815

Läkemedelslagen 1992:859

Länge R., Hutchinson T., Croudace C., Siegmund F., Schweinfurth H., Hampe P., Panter G., Sumpter J., 2001, *Effects of the synthetic estrogen 17 α -ethinylestradiol on the life-cycle of the fathead minnow (Pimephales Promelas)*, Environmental Toxicology and Chemistry 6:1216–1227

Mackay D., 2001, *Multimedia Environmental Models – the fugacity approach, second edition*, Lewis Publishers, Boca Raton, Florida, USA, ISBN: 1-56670-542-8

Mackay D., Di Guardo A., Paterson S., Kicsi G., Cowan C., 1996, *Assessing the fate of new and existing chemicals: a five-stage process*, Environmental Toxicology and Chemistry 15:1618–1626

Mackay D., Di Guardo A., Paterson S., Cowan C., 1996b, *Evaluating the environmental fate of a variety of types of chemicals using the EQC model*, Environmental Toxicology and Chemistry 9:1627-1637

McLachlan J.A., Guilette L.J., Iguchi T. Jr., Toscano W.A. Jr., 2001, *Environmental hormones: The scientific basis of endocrine disruption*. Annals of the New York Academy of Sciences 1-142

Metcalf C.D., Metcalfe T.L., Kiparissis Y., et al., 2001, *Estrogenic potency of chemicals detected in sewage treatment plant effluents as determined by in vivo assays with Japanese medaka (Oryzias latipes)*. Environmental Toxicology and Chemistry 20:297-308.

Mills L., Chichester C., 2005, *Review of evidence: Are endocrine-disrupting chemicals in the aquatic environment impacting fish populations?*, Science of the Total Environment 343:1-34.

Morteani G., Möller P., Fuganti A., Paces T., 2006, *Input and fate of anthropogenic estrogens and gadolinium in surface water and sewage plants in the hydrological basin of Prague (Czech Republic)*, Environmental Geochemistry and Health 28:257–264

Nimrod A.C., Benson W.H., 1998, *Reproduction and development of Japanese medaka following an early life stage exposure to xenoestrogens*, Aquatic Toxicology 44:141–156

Oaks J.L., Gilbert M., Virani M., Watson R., Meteyer C., Rideout B., Shivaprasad H.L., Ahmed S., Iqbal Chaudhry M.J., Arshad M, Mahmood S., Ali A., Khan A.A., 2004, *Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan*, Nature 427:630-633

Ohlsen K., Ternes T., Werner G., Wallner U., Löffler D., Ziebuhr W., Witte W., Hacker J., 2003, *Brief report Impact of antibiotics on conjugational resistance gene transfer in Staphylococcus aureus in sewage*, Environmental Microbiology, 8:711-716

Pascoe D., Karntanut W., Müller C.T., 2003, *Do pharmaceuticals affect freshwater invertebrates?, A study with the cnidarian Hydra Vulgaris*, Chemosphere, 51:521-528.

Paxéus N., 2004, *Removal of selected non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), gemfibrozil, carbamazepine, β -blockers, trimethoprim and triclosan in conventional wastewater treatment plants in five EU countries and their discharge to the aquatic environment*, Water Science and Technology 5:253–260

Peterson E.W., Davis R.K., Orndorff H.A., 2001, *17 β -Estradiol as an indicator of animal waste contamination in mantled karst aquifers*. Journal of Environmental Quality, 29:826–34.

Rabiet M., Togola A., Brissaud F., Seidel J.L., Budzinski H., Elbaz-Pouclichet F., 2006, *Consequences of Treated Water Recycling as Regards Pharmaceuticals and Drugs in Surface and Ground Waters of a Medium-sized Mediterranean Catchment*, Environmental Science and Technology 40:5282-5288

Radix P., Severin G., Schramm K.W., Kettrup A., 2002, *Reproduction disturbances of Brachionus calyciflorus (rotifer) for the screening of environmental endocrine disrupters*, Chemosphere 47:1097–1101

Roberts, PH, Thomas, KV, 2006, *The occurrence of selected pharmaceuticals in wastewater effluent and surface waters of the lower Tyne catchment*, Science of The Total Environment Issues 1-3:143-153

Routledge E.J., Sheahan D., Desbrow C., Brighty G.C., Waldock M., Sumpter J.P., 1998, *Identification of estrogenic chemicals in STW effluent. 2: In vivo responses in trout and roach*. Environmental Science Technology 32:1559-1565

Sanderson H., Johnson D.J., Wilson C.J., Brain R.A., Solomon K.R., 2003, *Probabilistic hazard assessment of environmentally occurring pharmaceuticals toxicity to fish, daphnids and algae by ECOSAR screening*. Toxicology Letters 144:383-95

Sarmah A., Meyer M., Boxall A., 2006, *A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment*, Chemosphere 65:725–759

Schwaiger J., Ferling H., Mallow U., Wintermayr H., Negele R.D., 2004, *Toxic effects of the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac Part I: histopathological alterations and bioaccumulation in rainbow trout*, Aquatic Toxicology 2:141-150

Socialstyrelsen, 2001, *Läkemedel i miljön – en hälsorisk?* Artikelnr: 2001-123-76, www.socialstyrelsen.se, 2006-11-27

Socialstyrelsen, 2004, *Kasserade läkemedel – Förslag på åtgärder för att minska mängden överblivna läkemedel*. Artikelnummer 2004-103-12, www.socialstyrelsen.se, 2006-11-27

Spross Å., 2000, *Antibiotika räddar liv*, Tidningen Apoteket: 4/2000, <http://www.apoteket.se/rd/d/583>, 2006-09-20

SWEDRES, 2005, *A report on Swedish antibiotic utilisation and resistance in human medicine*, Smittskyddsinstitutet, <http://soapimg.icecube.snowfall.se/strama/Swedres%202005.pdf>, 2006-09-20

Søeborg T., Ingerslev F., Halling-Sørensen B., 2004, *Chemical stability of chlortetracycline and chlortetracycline degradation products and epimers in soil interstitial water*, Chemosphere 57:1515–1524

Taxe-Wuersch A., De Alencastro L.F., Grandjean D., Tarradellas J., 2005, *Occurrence of several acidic drugs in sewage treatment plants in Switzerland and risk assessment*, Water Research 39:1761–1772

Ternes T., 1998, *Occurrence of drugs in German sewage treatment plants and rivers*, Water Research 11:3245–3260.

Ternes TA, Kreckel P, Müller J. 1999, *Behaviour and occurrence of estrogens in municipal sewage treatment plants—II. Aerobic batch experiments with activated sludge*. The Science of the Total Environment 225:91-99

Tixier C., Singer H., Oellers S., Müller S., 2003, *Occurrence and Fate of Carbamazepine, Clofibric Acid, Diclofenac, Ibuprofen, Ketoprofen, and Naproxen in Surface Waters*, Environmental Science and Technology, 6:1061-1068

Thomas, P.M., Foster, G.D., 2004, *Determination of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, caffeine, and triclosan in wastewater by gas chromatography–mass spectrometry*, Journal of Environmental Science and Health A 8:1969–1978

Toppari J., Larsen J., Christiansen P., Giwercman A., Grandjean P., Guillette Jr. L., Jégou B., Jensen T., Jouannet P., Keiding N., Leffers H., McLachlan J., Meyer O., Müller J., Rajpert-De Meyts E., Scheike T., Sharpe R., Sumpter J., Skakkebaek N., 1996, *Male reproductive health and environmental xenoestrogens*, Environmental Health Perspectives Supplements 4:741-776

Trzcinski K., Cooper B., Hryniewicz W., Dowson C., 2000, *Expression of resistance to tetracyclines in strains of methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 45:763-770

Tsutsui, T., Umeda, M., Sou, M., Maizumi, H., 1976, *Effect of tetracycline on cultured mouse cells*, Mutation Research, 40:261-268

Walker C.H., Hopkin S.P., Sibly R.M., Peakall D.B., 2001, *Principles of Ecotoxicology*, 2:a utgåvan, Taylor and Francis Inc, London, ISBN: 0-7484-0940-8

Webb, S., Ternes, T., Gibert, M., Olejniczak K., 2003, *Indirect human exposure to pharmaceuticals via drinking water*, Toxicology Letters 142:157-167

Weigel S., Berger U., Jensen E., Kallenborn R., Thoresen H., Hühnerfuss H., 2004. *Determination of selected pharmaceuticals and caffeine in sewage and seawater from Tromsø/Norway with emphasis on ibuprofen and its metabolites*. Chemosphere 56:583-592.

Winkler M., Lawrence J., Neu T., 2001, *Selective degradation of ibuprofen and clofibric acid in two model river biofilm systems*, Water Research 35:3197-3205

Wollenberger L., Halling-Sørensen B., Kusk K.O., 2000, *Acute and chronic toxicity of veterinary antibiotics to Daphnia magna*. Chemosphere 40:723-30

Yang S. Carlson K., 2004, *Routine monitoring of antibiotics in water and wastewater with a radioimmunoassay technique*, Water Research 38:3155–3166

Yang S., Cha J., Carlson K., 2005, *Simultaneous extraction and analysis of 11 tetracycline and sulfonamide antibiotics in influent and effluent domestic wastewater by solid-phase extraction and liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry*, Journal of Chromatography A, 1097:40–53

Ying G.G., Kookana R., Dillon P., 2003, *Sorption and degradation of selected five endocrine disrupting chemicals in aquifer material*. Water Research 37:3785–3791

Ying G.G., Kookana R., Ru Y.J., 2002, *Occurrence and fate of hormone steroids in the environment – review article*, Environment International 28:545– 551

Zukowska B., Breivik K., Wania F., 2006, *Evaluating the environmental fate of pharmaceuticals using a level III model based on poly-parameter linear free energy relationships*, Science of the Total Environment 359:177– 187

Databaser

ChemIDplus, 2004, <http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2006-09-26

HSDB, 2006, <http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2006-09-26

Nationalencyklopedien, 2006, sökord: etinylöstradiol, noretisteron, östradiol, progesteron, www.ne.se, 2006-09-21

Rx-list, 2006, www.rxlist.com, 2006-09-28

Internetadresser

Apoteket, 2002, *Läkemedel i Miljön*, <http://www.apoteket.se/apoteket/articles/1300-1399/1336/miljo.pdf>, 2006-10-09

Apoteket, 2006, *Apotekens totala försäljning av humanläkemedel 2003-2005*, <http://www2.apoteket.se/NR/rdonlyres/C53CF93A-7A16-4590-A414-C08378FD1ADD/4945/2005tot.pdf>, 2006-09-26

Apoteket 2006b, *Läkemedelsutvecklingen 2005 jämfört med 2004*, <http://www2.apoteket.se/NR/rdonlyres/C53CF93A-7A16-4590-A414-C08378FD1ADD/4925/2005ddd.pdf>, 2006-09-28

ECOTOX EPA, 2006, <http://www.epa.gov/ecotox/>, 2006-10-19

EMEA, 2006, *Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use*, Ref. EMEA/CHMP/SWP/4447/00, <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/swp/444700en.pdf>, 2006-12-04

EPA, 2006, *Exposure assessment tools and models*, <http://www.epa.gov/opptintr/exposure/pubs/episuite.htm>, 2006-11-13

Fass, 2006, www.fass.se, 2006-12-20

Hässleholmsvatten, 2005, *Miljörapport 2005 – Hässleholms avloppsreningsverk*, <http://www.hassleholmsvatten.se/pdf/mrhl2005.pdf>, 2006-11-14

Kemikalieinspektionen, 2003, *Underlag till fördjupat utvärdering av miljö kvalitetsmålet Gifrfri miljö*, http://www.kemi.se/upload/Gifrfri%20milj%C3%B6/Docs/Fordjupad_utvardering_GFM_2003.pdf, 2006-09-20

Kemikalieinspektionen, 2003b, *Gifrfri miljö – när vi delmålen?*, ISBN: 91 7932 058 9, http://www.kemi.se/upload/Trycksaker/Pdf/Broschyrer/gifrfri_miljo_nar_vi_delmalen.pdf, 2006-12-05

Livsmedelsverket, 2006, *Läkemedelsrester*, http://www.slv.se/templates/SLV_Page.aspx?id=9820, 2007-01-02

Läkemedelsindustriföreningen, 2006, *Läkemedelsmarknaden och hälso- och sjukvården i siffror*, <http://www.lif.se/Statistik/stat.asp>, 2006-10-05

Läkemedelsindustriföreningen, 2005, *Svensk miljöklassificering av läkemedel*, http://www.lif.se/Branschinformation/Miljo/Sv_miljoklass_lkm.pdf, 2006-12-05

Läkemedelsverket, 2004, *Miljöpåverkan från läkemedel samt kosmetiska och hygieniska produkter*, http://www.lakemedelsverket.se/upload/Om%20LV/publikationer/040824_miljoupdraget-rapport.pdf#search=%22fass%20VET%20klortetracyklin%22, 2006-10-03

Läkemedelsverket, 2004b, *Produktresumé: Oxytetral*, http://www.lakemedelsverket.se/upload/SPC_PIL/Pdf/humspc/Oxytetral%20tablets%20250%20mg.pdf, 2006-10-02

Miljödepartementet, 2006, *EU:s nya kemikalielagstiftning – REACH*, <http://www.regeringen.se/sb/d/6043>, 2007-01-15

Miljömålsportalen, 2006, *Bakgrund – varför miljömål?*, http://miljomal.nu/om_miljomalen/bakgrund.php, 2006-09-20

Miljömålsportalen 2006b, www.miljomal.nu, *-När vi miljömålen – När vi nationella mål och delmål? – 4. Gifrfri Miljö*, 2006-09-20

Naturvårdsverket, 2006, ”Miljöövervakning”, Nationell miljöövervakning 2006 – Miljögiftssamordning, www.naturvardsverket.se, - miljöövervakning – miljögiftssamordning – screening, 2006-09-20

Naturvårdsverket, 2003, *Utredning av ämnen inför screening 2004*, Dokumentnummer: 1003-01/10/01/rap001, <http://www.naturvardsverket.se/dokument/mo/modok/export/screeing2004.pdf>, 2006-10-09

Naturvårdsverket 2003b, *Screening av antibiotika i avloppsvatten, slam och fisk under 2002/2003*, <http://www.naturvardsverket.se/dokument/mo/modok/export/antibiotika.pdf>, 2006-10-17

NSR, 2006, *NSR Återvinning – resurser i retur*, www.nsr.se, ”om NSR”, tillgänglig: 2006-12-04

OECD, 2002, *Persistent, Bioaccumulative, and Toxic Pesticides in OECD Member Countries*, Rapport: ENV/JM/MONO(2002)22, <http://www.oecd.org/dataoecd/23/61/2956551.pdf>, 2006-10-18

Sjukvårdsrådgivningen, 2005, *Receptfria läkemedel vid tillfällig smärta/COX-hämmare*, <http://www.sjukvardsradgivningen.se/artikel.asp?CategoryID=18085>, 2006-09-22

Sjukvårdsrådgivningen, 2006, www.sjukvardsradgivningen.se, 2006-10-02

Statens Veterinärmedicinska Anstalt, 2005, *Vad är antibiotika?*, <http://www.sva.se/dokument/stdmall.html?id=60>, 2006-10-04

Sysav, 2005, *Årsredovisning 2005*, <http://www.sysav.se/upload/broschyror/Sysav05.pdf>, 2006-12-04

Trent University, 2006, *Canadian environmental modelling center*, www.trentu.ca, sök: ”EQC model”, 2006-10-16

WHO, 2004, *The World Medicines Situation*, kap 5, <http://www.who.int/medicines/areas/policy/en/index.html> (2006-09-19)

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2006, *About the ATC/DDD system*, <http://www.whocc.no/atcddd/>, 2006-09-26

Personlig kommunikation

Andreasson F., 2006, Miljöavdelningen, Länsstyrelsen i Skåne län, 2006-12-13.

Horstmark A., 2006, VA-chef, Eslövs kommun, *reningsverket*, Anders.Horstmark@eslov.se, 2006-11-28

Jönsson B., 2006, *Läkemedelsrester i miljön - En teoretisk förstudie/riskbedömning av läkemedel inför screening 2005*, examensarbete i ekosystemteknik vid Lunds Tekniska Högskola, ej publicerad.

Lundberg A.K., 2006, *Frågor om reningsverk*, Anna-Kerstin.Lundberg@malmo.se, 2006-11-30

Näsman I., 2006, SV: miljöklassificering, inger.nasman@lif.se, 2006-12-06

Pedersen A.M., 2006, Miljö och Teknik Svedala Kommun, *Svedala Reningsverk*, AnneMarie.Pedersen@svedala.se, 2006-11-28

Petersson J.E., 2006, VA-verket Landskrona, *förfrågan*, jan-erik.petersson@landskrona.se, 2006-11-29

Wennmalm, Åke, 2007, Miljödirektör Stockholms läns landsting, Ang. läkemedel i dricksvatten, ake.wennmalm@sll.se, 2007-01-16

Woldegiorgis A., 2006, e-post från: andreas.woldegiorgis@ivl.se, 2006-10-24, ämne: "Felaktigheter i läkemedelsrapport"

7. Bilagor

Bilaga 1.

Ordlista - ord som är upptagna i ordlistan är markerade med * i texten.

Abiotisk	Icke levande
Akut test	Test med hög koncentration under kort tid, motsats: kronisk
Bioackumulaton	När ämnen lagras i levande vävnad på grund av att ämnet tas upp fortare än det kan brytas ned eller utsöndras. Bioackumulationsfaktorn bestäms som ämnets koncentration i en organism/koncentrationen i dess föda
Bioassay	Metod för att bestämma effekten av ett ämne genom att mäta dess inverkan på en organism.
Biokoncentration	När halten av ett ämne i en organism ökar i förhållande till dess omgivning. Biokoncentrationsfaktorn bestäms som koncentrationen i organismen/koncentrationen i omgivningen
DDD	Definierad DygnsDos – genomsnittlig dygnsdos av ett läkemedel vid normal användning
EC ₅₀	Effect Concentration 50 % - den koncentration av ett ämne som ger effekt på 50 % av testorganismerna
ECB	European Chemicals Bureau – Europeiska byrån för kemiska ämnen
Endokrina effekter	Hormonella effekter
Endpoint	Ett i förväg bestämt effekt/responsmått för organism, till exempel död eller vitellogeninproduktion
<i>in vitro</i>	Experiment är gjorda i en konstgjord miljö och inte i en levande kropp
<i>in vivo</i>	Experiment är gjorda på levande organismer
Jämvikt	Fördelningen av ämnet mellan olika matriser är konstant – de olika matrisernas koncentrationer har ingen tendens till förändring
LC ₅₀	Lethal Concentration 50 % - den koncentration av ett ämne som dödar 50 % av testorganismerna inom en viss tid
LOEC	Lowest Observed Effect Concentration – den lägsta koncentration av ett ämne som ger effekt på en organism
LOQ	Limit Of Quantification - kvantifieringsgräns
K _{oc}	Fördelningskoefficient för ett ämne mellan jordens organiska kol och vatten, beskriver om ämnet främst förekommer adsorberat till jordpartiklar eller i vatten
K _{ow}	Fördelningskoefficient för ett ämne mellan oktanol och vatten, där oktanol simulerar fettvävnad
Kroniskt test	Test under längre tid, med lägre koncentration, motsats: akut
MEC	Measured Environmental Concentration – uppmätta koncentrationer av ett ämne i miljön
MIC	Minimum Inhibitory Concentration – den lägsta koncentration av ett ämne som hämmar tillväxt av mikrob
NOEC	No Observed Effect Concentration – Den koncentration av ett ämne som inte ger någon observerbar effekt på en organism
NSAID	Non Steroid AntiInflammatory Drug – antiinflammatoriska läkemedel som ej innehåller steroider (kortison)
PEC	Predicted Environmental Concentration – Den förväntade/beräknade koncentrationen av ett ämne i miljön
PNEC	Predicted No Effect Concentration – den högsta koncentration av ett ämne vid vilken negativa effekter på organismer ej förväntas uppstå
QSAR	Quantitative structure-activity relationship – ett ämnes kemiska struktur korreleras med till exempel toxicitet
Steady State	Ett tillstånd där förhållandena inte ändras med tiden
Synergistisk	Samverkan mellan minst två ämnen som gör att den sammanlagda effekten blir större än summan av effekterna för ämnena var för sig.
TGD	Technical Guidance Document – Vägledning till genomförandet av riskbedömningar av kemikalier framtaget av ECB

Bilaga 2.

Kommuner som deltog i den regionala screeningen 2005; i vilka matriser proverna har tagits för respektive avloppsreningsverk (ARV);⁴⁹⁵ dygnsflöde i varje reningsverk; antal personer som försörjs samt hur slammet används.

Kommun	Matris	Flöde (m ³ /dygn) Användning av slam	Antal personer som försörjs
Eslöv	Vatten – Ellinge ARV Slam - Ellinge ARV	190000 gödning av åker	17800 ⁴⁹⁶
Helsingborg	Vatten – Öresundsverket Slam – Öresundsverket Lakvatten – återvinningsanläggning	67000 Komposteras	110000
Hässleholm ⁴⁹⁷	Vatten – ARV Slam - ARV	13300 Vassbädd 10 år, sen gödning av åker	27100
Hörby	Vatten – Lyby ARV Slam – Lyby ARV (not digested)		
Kristianstad	Vatten – Centrala reningsverket Slam – Centrala reningsverket	230000 jordtillverkning	53000
Landskrona ⁴⁹⁸	Vatten – ARV Slam – ARV	12627 Deponitäckning	35000
Lund	Vatten – ARV Slam – ARV	267800 jordtillverkning	79500
Malmö ⁴⁹⁹	Vatten – Sjölanda ARV Slam – Sjölanda ARV Lakvatten – Spillepeng	130000 gödning av åker	287000
Svedala ⁵⁰⁰	Vatten – ARV Slam – ARV (not digested)	2600 vassbädd i 8 år	11000
Trelleborg	Vatten – ARV Slam – ARV	11335 Vassbäddar, sen gödning	27376
Ystad	Vatten – ARV Slam – ARV	10500 gödning av åker	20000
Ängelholm	Vatten – ARV Slam - ARV	10000 gödning av åkrar	30000

⁴⁹⁵ Andersson et al 2006, information om reningsverk kommer från kommunernas hemsidor om ej annat anges.

⁴⁹⁶ Horstmark 2006 (pers kom)

⁴⁹⁷ Hässleholmsvatten 2005

⁴⁹⁸ Petersson 2006 (pers kom)

⁴⁹⁹ Lundberg 2006 (pers kom)

⁵⁰⁰ Pedersen 2006 (pers kom)

Beräkningar och data till modellering i Mackays EQC-modell.**Miljödata för modell**

Miljön i modellen är indelad enligt följande:

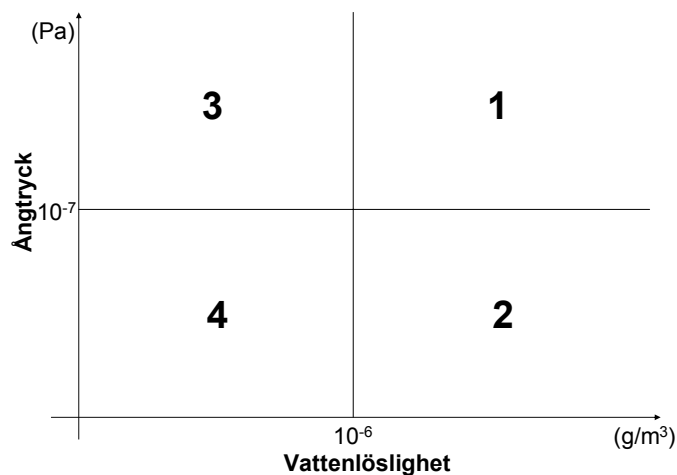
- Luft $1 \cdot 10^{14} \text{ m}^3$
- Vatten $2 \cdot 10^{11} \text{ m}^3$
- Jord $1,8 \cdot 10^{10} \text{ m}^3$
- Sediment $5 \cdot 10^8 \text{ m}^3$

Tillförsel av kemikalie

Tillförsel är den mängd kemikalie som tillförs miljön i Mackay-modellen. Inga verkliga mängder används vid modellering eftersom modellen inte är platspecifik. I modellen anges att läkemedel enbart tillförs modellen via vatten (1000 kg/timme), spridning direkt till luft ignoreras alltså. Inte heller tas slamspridning på åker med i modellen. Detta beror på att modellen blir mer komplicerad, men också på att många reningsverk i dagsläget planerar för att sprida slam i framtiden och sparar det tillsvidare i flera år (se bland annat Eslöv, Hässleholm och Malmö kommuners hemsidor), varför läkemedlen troligtvis hinner brytas ned.

Indelning i kemikalietyper

För beräkning i modellen måste man avgöra vilken av kemikalietyperna 1-4 som den aktuella kemikalien tillhör. Detta har jag gjort genom att följa den schematiska bilden i figur a.



Figur a. Kriterier för indelning av kemikalierna i olika typer vid användning av Mackays fugacitetsmodell.⁵⁰¹

Formler och beräkningar till modellering

För kemikalier av typ 2 krävs följande fördelningskoefficienter:

- Luft-vatten: $K_{aw} = H/R \cdot T$.
- Jord-vatten: $K_d = K_{oc} \cdot f_{oc}$
- Sediment-vatten: K_d
- Suspenderade partiklar-vatten: $K_p = K_d$
- Fisk-vatten: $K_f = 0,048 \cdot K_{ow}$ (enl s 96 Mackay 2001, räknar på fiskfetthalt på 4,8 %)

⁵⁰¹ Mackay et al 1996

- Aerosol-vatten: Antar det hypotetiska värdet 100 för alla ämnen enligt Mackay et al (1996b)
- $H = \text{Henry's konstant} = P/C = \text{ångtryck (Pa)}/\text{molmassa (g/mol)}$
- $R = \text{allmänna gaskonstanten (8,31 J/mol}\cdot\text{K)}$
- $T = \text{temperatur (298 K)}$
- $K_{oc} = 0,41 \cdot K_{ow}$; $f_{oc} = \text{''organic carbon content of soil'' (0,02 g/g för jord enl EQC, 0,04 g/g för sediment)}$, för antibiotika använder jag experimentellt framtagna K_d när det är möjligt eftersom dessa binder till jord/sediment trots sina låga K_{ow} .
- $BCF = \text{biokoncentrationsfaktorn, där inte annan referens anges uppskattas BCF från } K_{ow} \text{ enligt: } \log BCF = 0,8 \cdot \log K_{ow} - 0,52$ (Isnard och Lambert 1988)

Halveringstid för ämnen i olika matriser finns mycket lite information om. Där referens inte anges utgår jag från de data jag har för respektive läkemedel och ökar halveringstiden med en tiopotens från luft till vatten och från vatten till jord och med tre gånger från jord till sediment enligt Mackay et al (1996). Ändringen av halveringstid bygger på att jag antar att ämnet bryts ned snabbast i luft på grund av stor tillgång till ljus, och långsammast i jord och sediment på grund av liten tillgång till ljus och ibland anoxa förhållanden.

Antibiotika – kemikalietyp 2

Kemiska egenskaper

	Molmassa (g/mol)	Log K_{ow}	Ångtryck (Pa)	Vattenlöslighet (g/m ³)	Smältpunkt (°C)	Henrys K (Pa·m ³ /mol)	BCF
Doxycyklin	462,46 ^a	-3,66 ^b	$2 \cdot 10^{-21d}$	630	201 ^c	$4,09 \cdot 10^{-24}$	$4 \cdot 10^{-4}$
Klortetracyklin	515,34 ^h	-0,62 ^d	$8 \cdot 10^{-22d}$	630 ^d	168,5 ^d	$1,55 \cdot 10^{-24}$	0,1
Demekloxyklin	464,86 ^a	-1,14 ^d	$7 \cdot 10^{-22e}$	1520 ^e		$1,4 \cdot 10^{-24}$	0,04
Oxitetracyklin	460,44 ^a	-0,9 ^d	$8 \cdot 10^{-28g}$	1000 ^g	184,5 ^d	$1,74 \cdot 10^{-30}$	2 ⁱ
Tetracyklin	444,43 ^a	-1,37 ^a	$4 \cdot 10^{-21e}$	1700 ^g	172,5 ^e	$9,00 \cdot 10^{-24}$	0,02

^a HSDB 2006; ^bJjemba 2006; ^cDrugBank 2006; ^dChemIDplus 2006; ^ePhysProp 2006; ^fBoleas et al 2005; ^gSarmah et al 2006; ^hAllaire et al 2006; ⁱLe Bris and Pouliquen 2004

Fördelningskoefficienter

	luft/vatten	jord/vatten	sediment/vatten	Suspenderade partiklar/vatten	fisk/vatten
Doxycyklin	$1,65 \cdot 10^{-27}$	782*	1564	1564	$1,05 \cdot 10^{-5}$
Klortetracyklin	$6,26 \cdot 10^{-28}$	782*	1564	1564	0,012
Demekloxyklin	$5,65 \cdot 10^{-28}$	$5,94 \cdot 10^{-4}$	0,0012	0,0012	0,00348
Oxitetracyklin	$7,03 \cdot 10^{-34}$	417 ^a l/kg	663 ^a l/kg	663	0,0060
Tetracyklin	$3,63 \cdot 10^{-27}$	1147 ^a l/kg	2294	2294	0,0020

^aSarmah et al 2006; *binds till jord trots låga K_{oc} , beräknas istället som medelvärde av oxitetracyklins och tetracyklins experimentellt framtagna K_{oc} .

Halveringstider i miljön (timmar).

	$T_{1/2}$ luft	$T_{1/2}$ vatten	$T_{1/2}$ jord	$T_{1/2}$ sediment
Doxycyklin				
Klortetracyklin	160	1560 ^b	persistent ^a	persistent
Demekloxyklin				
Oxitetracyklin	19	190	1896 ^c	3408 ^d

Tetracyklin	72	720 ^c	7200	21600
--------------------	----	------------------	------	-------

^aHamscher et al 2002; ^bSøeborg et al 2004; ^cSarmah et al 2006; ^dHalling-Sørensen et al 1998; ^eKühne et al 2000

Antiinflammatoriska ämnen – kemikalietyyp 1.

Kemiska egenskaper

	Molmassa	Log K _{ow}	Ångtryck (Pa)	Vattenlöslighet (g/m ³)	Smältpunkt (°C)	Henrys K (Pa*m ³ /mol)
Ibuprofen	206,28 ^a	3,97 ^a	0,006 ^a	21 ^a	76 ^b	2,91*10 ⁻⁵
Ketoprofen	254,29 ^b	3,12 ^c	5*10 ^{-5c}	51 ^c	94 ^b	1,97*10 ⁻⁷
Naproxen	230,26 ^a	4,4 ^d	3*10 ^{-4b}	15,9 ^b	153 ^b	1,30*10 ⁻⁶
Diklofenak	296,15 ^a	4,51 ^a	8*10 ^{-6a}	2,37 ^a	157 ^a	2,70*10 ⁻⁸

^aHSDB 2006; ^bPhysProp 2006; ^cChemIDplus 2006; ^dCleavers 2003

Halveringstider i miljön (timmar).

	T _{1/2} luft	T _{1/2} vatten	T _{1/2} jord	T _{1/2} sediment
Ibuprofen	77	768 ^c	7680	23040
Ketoprofen	0,4	4 ^a	40	120
Naproxen	34	336 ^c	3360	10080
Diklofenak	19	58 ^b /192 ^c	1920	5760

^aLin och Reinhard 2005; ^bAndreozzi et al 2003; ^cTixier et al 2003

Hormoner – typ 1 och 2.

Samlingstabell för hormoner, noretisteron och progesteron är typ 1, övriga typ 2.

	Molmassa	Log K _{ow}	Ångtryck (Pa)	Vattenlöslighet (g/m ³)	Smältpunkt (°C)	Henrys K (Pa*m ³ /mol)	BCF
Etinylöstradiol	296,41 ^a	4,15 ^b	6*10 ^{-9b}	4,8 ^b	183 ^c	2,01*10 ⁻¹¹	332 ^d
Noretisteron	298,43 ^a	2,97 ^a	1*10 ^{-6c}	7,04 ^a	203,5 ^c	3,35*10 ⁻⁹	72
Östradiol	272,39 ^a	4,01 ^a	3*10 ^{-8b}	3,6 ^a	178,5 ^c	1,10*10 ⁻¹⁰	326 ^d
Östriol	288,39 ^b	2,81 ^b	9*10 ^{-13b}	13 ^b	282 ^c	3,12*10 ⁻¹⁵	16 ^d
Progesteron	314,47 ^a	3,87 ^a	2*10 ^{-4c}	8,81 ^a	121 ^c	6,36*10 ⁻⁷	377

^aHSDB 2006; ^bLai et al 2002; ^cPhysProp 2006; ^dLai et al 2002

Halveringstider i miljön (timmar)

	T _{1/2} luft	T _{1/2} vatten	T _{1/2} jord	T _{1/2} sediment
Etinylöstradiol	24	240 ^a	2400	7200
Noretisteron				
Östradiol	3	28,8 ^a	672 ^b	2000
Östriol		3 ^c	30	90
Progesteron	2 ^d	912 ^d	912 ^d	3600 ^d

^aJürgens et al 2002; ^bLucas and Jones 2006; ^cLin och Reinhard; ^dZukowska et al 2006 (från EPIWIN models)

Fördelningskoefficienter för hormoner, typ 2.

	luft/vatten	jord/vatten	sediment/vatten	suspenderade partiklar/vatten	fisk/vatten
Etinylöstradiol	8,1*10 ⁻¹⁵	115,83	231,66	115,83	678,02
Östradiol	4,44*10 ⁻¹⁴	83,91	167,82	83,91	491,18
Östriol	1,26*10 ⁻¹⁸	5,29	10,59	5,29	30,99

Bilaga 4.

Sammanställning av resultaten från den regionala screeningen i Skåne 2005. Totalt undersöktes 12 prov vardera för slam och vatten.

	Fyndfrekvens	Medel	Median	Max
Oxitetracyklin	2/12	1160	1160	1400
Tetracyklin	9/12	1257	1400	3600
Demekloxyklin	3/12	520	500	800
Klortetracyklin	0			
Doxycyklin	5/12	387	340	860
Ibuprofen	12/12	75	85	140
Naproxen	11/12	7,4	8	13
Ketoprofen	6/12	14,5	13,5	23
Diklofenak	11/12	23	26	53
Östriol	2/12	105	105	130
Östradiol	1/12			4,3
Etinylöstradiol	3/12	14,8	7,8	30
Noretisteron	5/12	54	42	130
Progesteron	9/12	97	66	270

Sammanfattande data från den regionala screeningen i Skåne över fyndfrekvens, medel- median- och max-värden för de olika läkemedlen ($\mu\text{g}/\text{kg}$ torrsbstans) i slam från reningsverk.

	Fyndfrekvens	Medel	Median	Max
Oxitetracyklin	1/12			0,061
Tetracyklin	2/12	0,054	0,0	0,071
Demekloxyklin	0			
Klortetracyklin	0			
Doxycyklin	1/12			0,091
Ibuprofen	9/12	0,5	0,1	2
Naproxen	11/12	0,4	0,2	1,9
Ketoprofen	12/12	0,79	0,45	2,3
Diklofenak	10/12	0,25	0,25	0,6f
Östriol	1/12			0,017
Östradiol				
Etinylöstradiol				
Noretisteron	5/12	0,0022	0,002	0,004
Progesteron	9/12	0,022	0,007	0,11

Sammanfattande data från den regionala screeningen i Skåne över fyndfrekvens, medel- median- och max-värden för de olika läkemedlen ($\mu\text{g}/\text{l}$) i utloppsvatten i reningsverk.

Bilaga 5

Data från IVL för antibiotika.

County/National	City	Site	Information	Matrix	Unit	Oxytetracycline	Tetracycline	Demeclocycline	Chlorocycline	Doxycycline
Skåne	Kristianstad	Centrala Reningsverket		sludge	µg/kgTS	<3	63	<5	<11	<5
Skåne	Eslöv	Ellinge ARV		sludge	µg/kgTS	1400	<3	<6	<12	<6
Skåne	Hörby	Lyby STP	not digested	sludge	µg/kgTS	<5	1700	<5	<10	860
Skåne	Hässleholm	STP		sludge	µg/kgTS	<3	14	<3	<7	24
Skåne	Landskrona	STP		sludge	µg/kgTS	<5	1300	260	<9	340
Skåne	Lund	STP		sludge	µg/kgTS	<3	<2	<3	<6	<3
Skåne	Malmö	STP		sludge	µg/kgTS	<4	1400	<4	<8	<4
Skåne	Svedala	STP	not digested	sludge	µg/kgTS	<7	240	<7	<14	140
Skåne	Trelleborg	STP		sludge	µg/kgTS	<4	3600	800	<8	<4
Skåne	Ystad	STP		sludge	µg/kgTS	<4	1500	500	<7	570
Skåne	Ängelholm	STP		sludge	µg/kgTS	<4	<2	<4	<7	<4
Skåne	Helsingborg	Öresundsverket		sludge	µg/kgTS	920	1500	<4	<9	<4
Skåne	Kristianstad	Centrala Reningsverket	effluent	water	µg/l	<0.0003	<0.0002	<0.0003	<0.0005	<0.0004
Skåne	Eslöv	Ellinge ARV	effluent	water	µg/l	<0.0003	<0.0002	<0.0003	<0.0005	<0.0004
Skåne	Hörby	Lyby STP	effluent	water	µg/l	<0.0003	0,071	<0.0003	<0.0005	<0.0004
Skåne	Hässleholm	STP	effluent	water	µg/l	<0.0003	<0.0002	<0.0003	<0.0005	<0.0004
Skåne	Landskrona	STP	effluent	water	µg/l	<0.0003	<0.0002	<0.0003	<0.0005	<0.0004
Skåne	Lund	STP	effluent	water	µg/l	<0.0003	0,037	<0.0003	<0.0005	<0.0004
Skåne	Malmö	STP	effluent	water	µg/l	<0.0003	<0.0002	<0.0003	<0.0005	0,091
Skåne	Svedala	STP	effluent	water	µg/l	<0.0003	<0.0002	<0.0003	<0.0005	<0.0004
Skåne	Trelleborg	STP	effluent	water	µg/l	<0.0003	<0.0002	<0.0003	<0.0005	<0.0004
Skåne	Ystad	STP	effluent	water	µg/l	<0.0003	<0.0002	<0.0003	<0.0005	<0.0004
Skåne	Ängelholm	STP	effluent	water	µg/l	0,061	<0.0002	<0.0003	<0.0005	<0.0004
Skåne	Helsingborg	Öresundsverket	effluent	water	µg/l	<0.0003	<0.0002	<0.0003	<0.0005	<0.0004
Skåne	Helsingborg	Helsingborg landfill	leachate	water	µg/l	<0.0003	<0.0002	<0.0003	<0.0005	<0.0004
Skåne	Malmö	Spillepeng landfill	leachate	water	µg/l	<0.0003	0,003	<0.0003	0,005	0,091

Data från IVL för antiinflammatoriska ämnen.

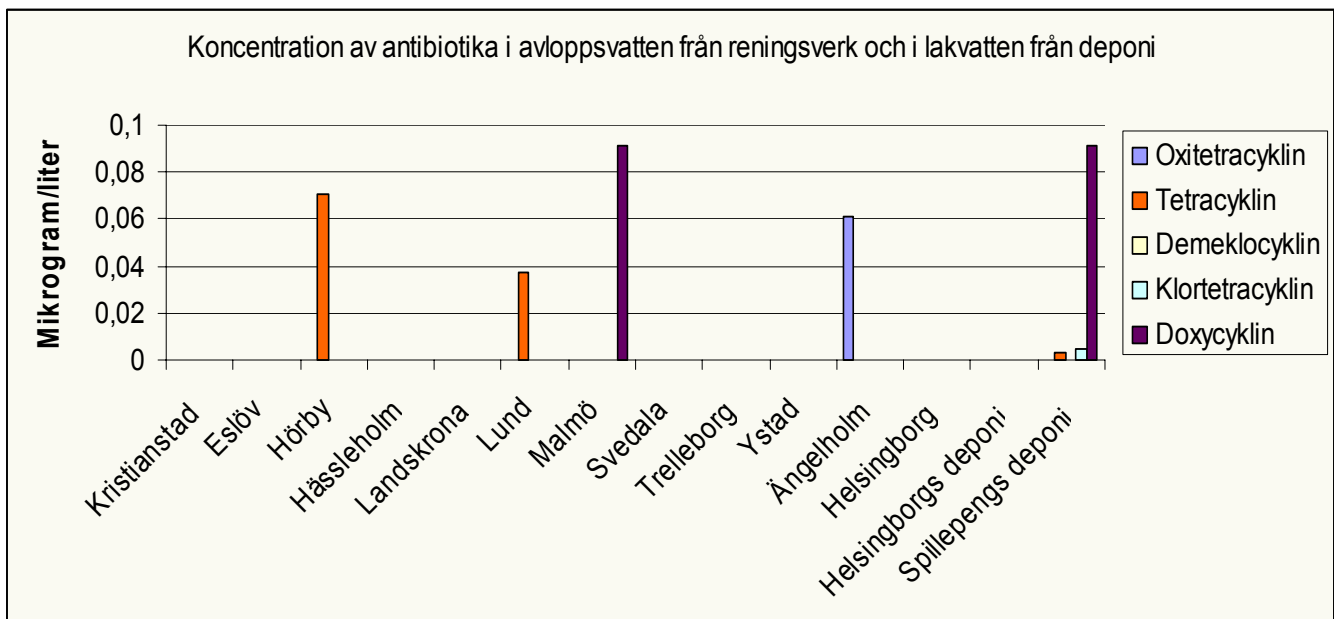
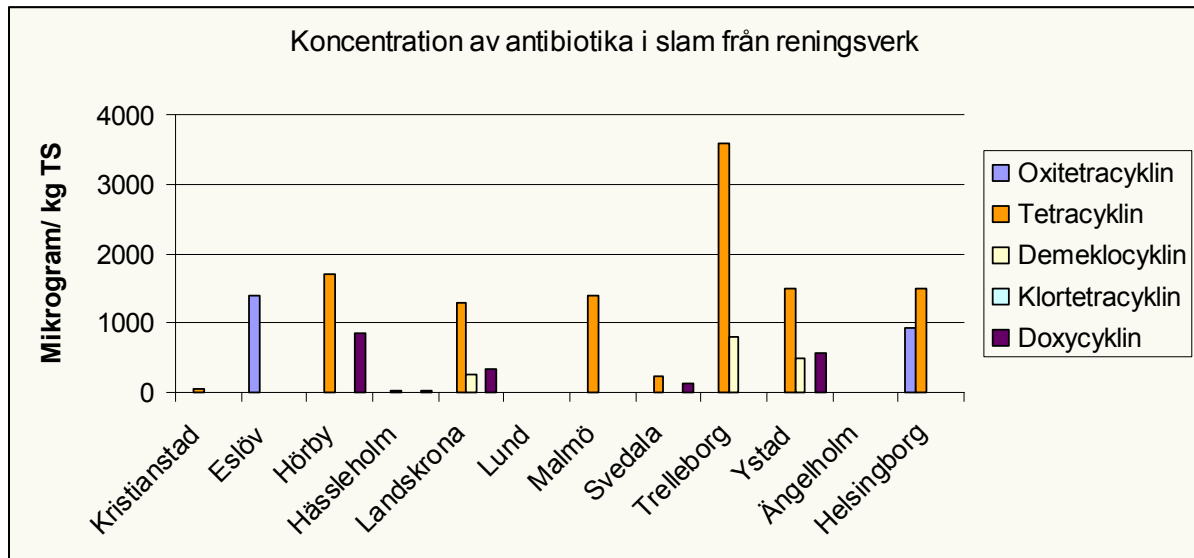
County/National	City	Site	Information	Matrix	Unit	Ibuprofen	Naproxen	Ketoprofen	Diclofenac
Skåne	Kristianstad	Centrala Reningsverket		sludge	µg/kgTS	110	13,10644	23,3336817	34,60858633
Skåne	Eslöv	Ellinge ARV		sludge	µg/kgTS	32,630273	<4	<9	15,89184421
Skåne	Hörby	Lyby STP	not digested	sludge	µg/kgTS	22,316421	5,556783	<10	<4
Skåne	Hässleholm	STP		sludge	µg/kgTS	91,064801	<3	<6	5,275210749
Skåne	Landskrona	STP		sludge	µg/kgTS	140	11,89221	<8	55,3097304
Skåne	Lund	STP		sludge	µg/kgTS	54,409213	<3	<6	14,61649019
Skåne	Malmö	STP		sludge	µg/kgTS	120	8,687989	16,8689946	29,25379487
Skåne	Svedala	STP	not digested	sludge	µg/kgTS	9,5793486	3,270118	<8	15,06433204
Skåne	Trelleborg	STP		sludge	µg/kgTS	37,764276	4,010626	9,752521	3,635355524
Skåne	Ystad	STP		sludge	µg/kgTS	78,178829	3,725571	10,2965996	26,39683788
Skåne	Ängelholm	STP		sludge	µg/kgTS	110	7,990928	18,4354245	29,01510443
Skåne	Helsingborg	Öresundsverket		sludge	µg/kgTS	92,424434	8,463213	9,34099749	28,23006985
Skåne	Kristianstad	Centrala Reningsverket	effluent	water	µg/l	0,003632	0,050208	0,0936051	0,142009369
Skåne	Eslöv	Ellinge ARV	effluent	water	µg/l	0,0851914	0,30131	0,22269999	0,257577814
Skåne	Hörby	Lyby STP	effluent	water	µg/l	0,112193	0,201179	0,85220607	0,106943034
Skåne	Hässleholm	STP	effluent	water	µg/l	1,1158503	0,527597	1,1822987	0,047414816
Skåne	Landskrona	STP	effluent	water	µg/l	0,0192412	0,030432	0,12494092	0,25846771
Skåne	Lund	STP	effluent	water	µg/l	0,1321351	0,151044	0,09057184	0,145056683
Skåne	Malmö	STP	effluent	water	µg/l	1,0060228	1,199467	1,81815794	0,271468077
Skåne	Svedala	STP	effluent	water	µg/l	0,0844328	0,138542	1,89099462	0,634948729
Skåne	Trelleborg	STP	effluent	water	µg/l	0,0880014	1,937461	2,2724738	0,197406504
Skåne	Ystad	STP	effluent	water	µg/l	1,6478713	0,117085	0,02401734	<0.001
Skåne	Ängelholm	STP	effluent	water	µg/l	0,0226441	0,202413	0,46849598	0,159068236
Skåne	Helsingborg	Öresundsverket	effluent	water	µg/l	0,0797156	0,098684	0,35056554	0,258044483
Skåne	Helsingborg	Helsingborg landfill	leachate	water	µg/l	<0.005	<0.003	<0.003	<0.002
Skåne	Malmö	Spillepeng landfill, SYSAV	leachate	water	µg/l	0,3032938	0,038672	0,07002493	0,011913053

Bilaga 7

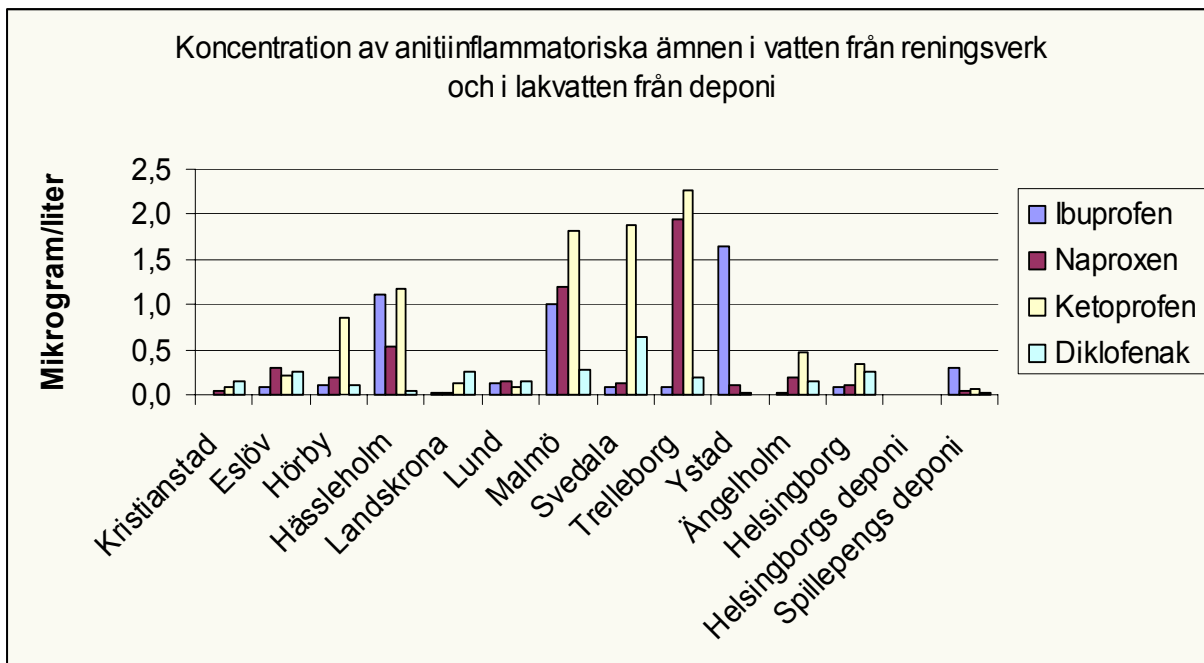
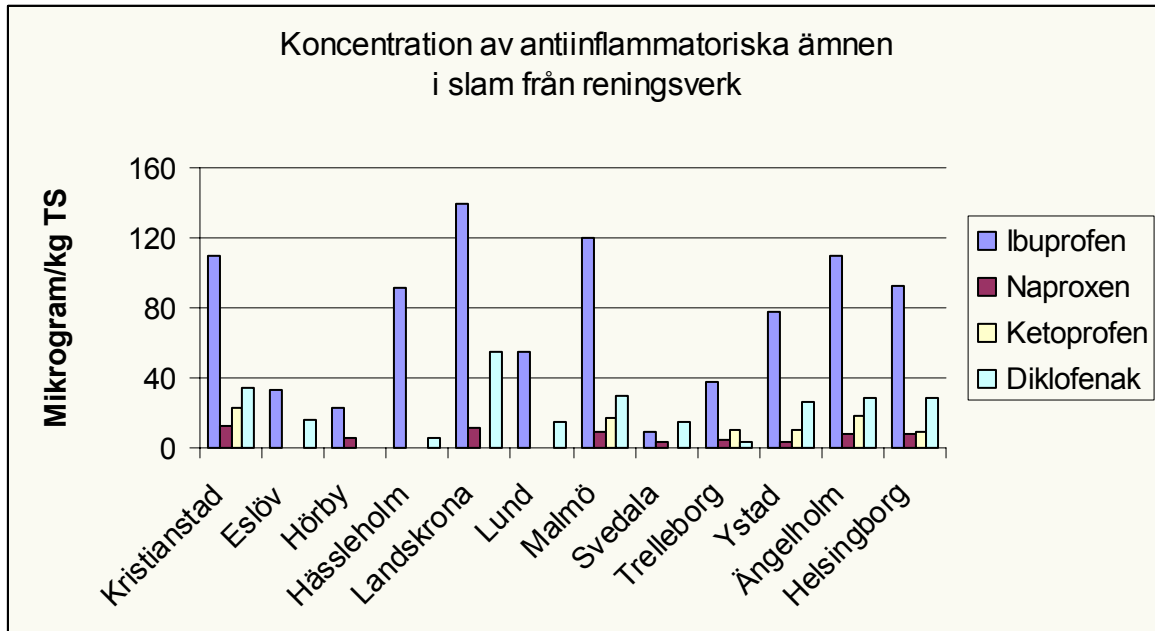
Data från IVL för hormoner.

County/National	City	Site	Information	Matrix	Unit	Estriol	Estradiol	17alfa-Etinylestradiol	Noretisterone	Progesterone
Skåne	Kristianstad	Centrala Reningsverket		sludge	µg/kgTS	<2	<2	<4	<8	73
Skåne	Eslöv	Ellinge ARV		sludge	µg/kgTS	<2	<2	<4	<9	53
Skåne	Hörby	Lyby STP	not digested	sludge	µg/kgTS	<3	<3	<4	36	intf
Skåne	Hässleholm	STP		sludge	µg/kgTS	80	<1	<2	55	48
Skåne	Landskrona	STP		sludge	µg/kgTS	130	<3	<4	130	87
Skåne	Lund	STP		sludge	µg/kgTS	<1	<1	<2	<5	36
Skåne	Malmö	STP		sludge	µg/kgTS	<2	<3	30	42	230
Skåne	Svedala	STP	not digested	sludge	µg/kgTS	<2	<3	<5	<10	66
Skåne	Trelleborg	STP		sludge	µg/kgTS	<1	<2	7,8	<6	46
Skåne	Ystad	STP		sludge	µg/kgTS	<2	<2	<3	intf	140
Skåne	Ängelholm	STP		sludge	µg/kgTS	<2	<2	<3	intf	270
Skåne	Helsingborg	Öresundsverket		sludge	µg/kgTS	<2	4,3	6,5	8,7	17
Skåne	Kristianstad	Centrala Reningsverket	effluent	water	µg/l	<0.0005	<0.001	<0.002	<0.004	0,013
Skåne	Eslöv	Ellinge ARV	effluent	water	µg/l	<0.0005	<0.001	<0.002	<0.004	0,007
Skåne	Hörby	Lyby STP	effluent	water	µg/l	<0.0001	<0.0003	<0.0005	0,001	<0.0007
Skåne	Hässleholm	STP	effluent	water	µg/l	<0.0001	<0.0003	<0.0005	0,004	intf
Skåne	Landskrona	STP	effluent	water	µg/l	<0.0005	<0.001	<0.002	<0.004	0,0085
Skåne	Lund	STP	effluent	water	µg/l	<0.0001	<0.0003	<0.0005	0,002	0,001
Skåne	Malmö	STP	effluent	water	µg/l	<0.0005	<0.001	<0.002	<0.004	0,049
Skåne	Svedala	STP	effluent	water	µg/l	<0.0005	<0.001	<0.002	<0.004	0,11
Skåne	Trelleborg	STP	effluent	water	µg/l	<0.0001	<0.0003	<0.0005	0,002	0,004
Skåne	Ystad	STP	effluent	water	µg/l	<0.0001	<0.0003	<0.0005	0,002	<0.0007
Skåne	Ängelholm	STP	effluent	water	µg/l	0,017	<0.0003	<0.0005	0,002	0,001
Skåne	Helsingborg	Öresundsverket	effluent	water	µg/l	<0.0001	<0.0003	<0.0005	0,003	0,001
Skåne	Helsingborg	Helsingborg landfill	leachate	water	µg/l	<0.0001	<0.0003	<0.0005	0,01	0,002
Skåne	Malmö	Spillepeng landfill	leachate	water	µg/l	<0.0001	<0.0003	0,025	0,005	0,01

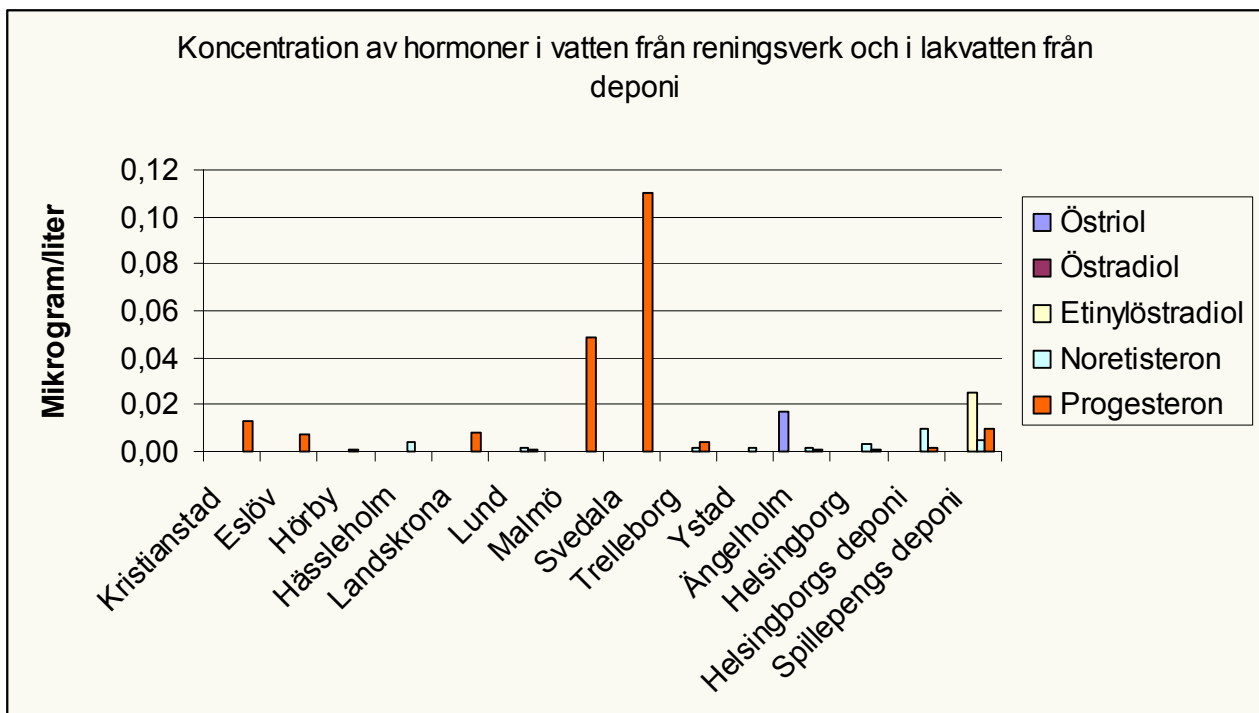
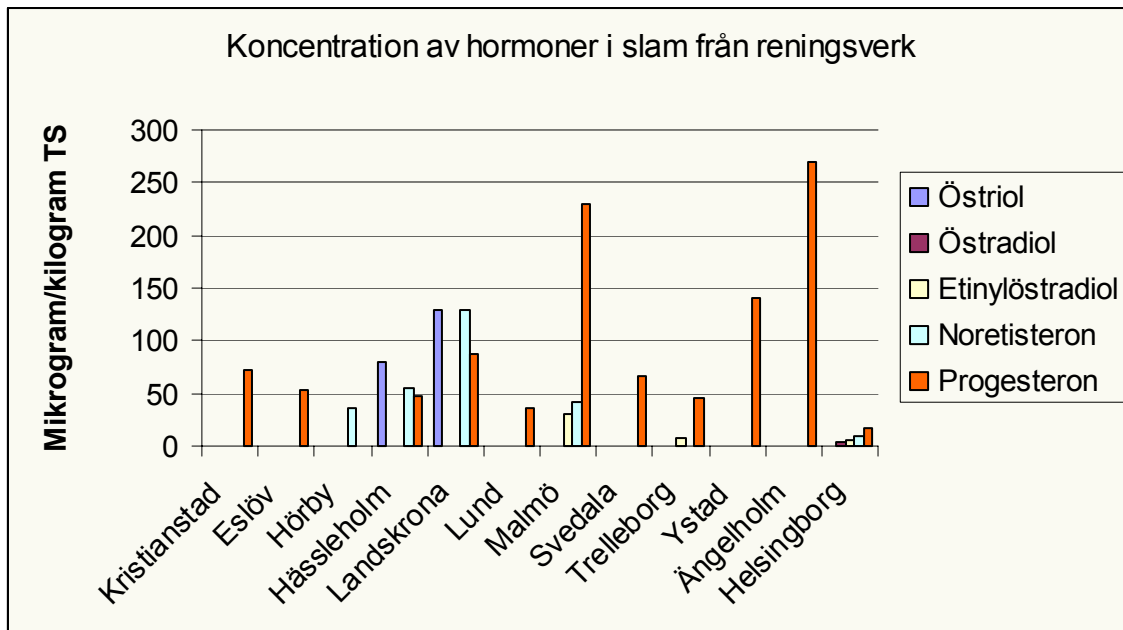
Koncentration av antibiotika i skånska reningsverk och deponier fördelat på ämne.



Koncentration av antiinflammatoriska ämnen i skånska reningsverk och deponier fördelat på ämne.



Koncentration av hormoner i skånska reningsverk och deponier fördelat på ämne.



Många läkemedel som vi människor använder är farliga för andra organismer. Läkemedelsrester som kommer ut i miljön fungerar som miljögifter och kan orsaka stor skada i olika ekosystem. Denna rapport är en utvärdering av analysdata från prover tagna 2005 i skånska reningsverk. Den visar att läkemedelsrester är vitt spridda i den skånska miljön.