

## Litteratur till dagens föreläsningar:

Larsson DGJ and Löf L. 2014. Läkemedel i miljön. In: Läkemedelsboken 2014, edited and produced by the Swedish Medical Products Agency. Pp 1267-1279. Also available at [www.lakemedelsboken.se](http://www.lakemedelsboken.se)

"Antibiotika – boten och hoten". Sidorna 63-72 om "Antibiotika och Antibiotikaresistens i den yttre miljön", ur Formas serie: Formas fokuserar.

[http://www.formas.se/PageFiles/13525/Antibiotika\\_boten\\_och\\_hoten.pdf](http://www.formas.se/PageFiles/13525/Antibiotika_boten_och_hoten.pdf)

Video som du hittar genom att googla "Pharmaceuticals in the environment – how large is the problem globally and in Sweden?"

Video som du hittar genom att googla "Utsläpp av antibiotika och andra läkemedel från produktion: hur slutar vi exportera våra miljöproblem"

Dokumentärfilm "Bakterietrusseln":  
<https://tv.nrk.no/program/MDDP11003016/the-bacteria-threat>



## Vad jag hoppas jag att ni skall känna till om läkemedel i miljön?

1. Känna till möjliga spridningsvägar för läkemedel till miljön
2. Förstå varför läkemedel utgör en miljörisk
3. Känna till olika effekter av läkemedel i miljön
4. Veta var ni kan söka miljöinformation om läkemedel
5. Känna till olika vägar att begränsa spridningen av läkemedelsrester till miljön
6. Känna till speciella risker vid produktion av läkemedel, särskilt risker kring utveckling av antibiotikaresistens, och vad man kan göra för att minska utsläppen



## Vad vet vi om förekomsten av läkemedelsrester i miljön?

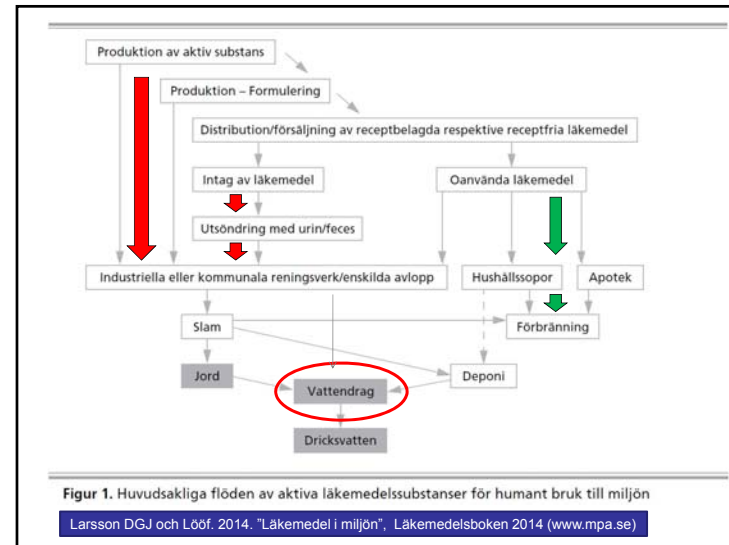
Flera hundra aktiva substanser har hittats i miljön hittills, och listan växer!

Koncentrationerna som hittas är vanligen mellan 1 ng/L och drygt 1 µg/L.



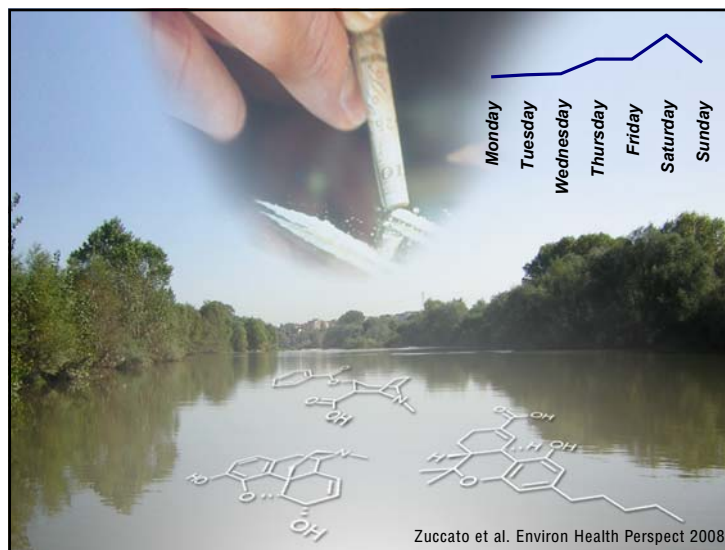
The Sahlgrenska Academy

UNIVERSITY OF GÖTEBORG



Figur 1. Huvudsakliga flöden av aktiva läkemedelssubstanser för humant bruk till miljön

Larsson DGJ och Löf. 2014. "Läkemedel i miljön", Läkemedelsboken 2014 ([www.mpa.se](http://www.mpa.se))



## 2. Förstå varför läkemedel utgör en miljörisk

The Sahlgrenska Academy

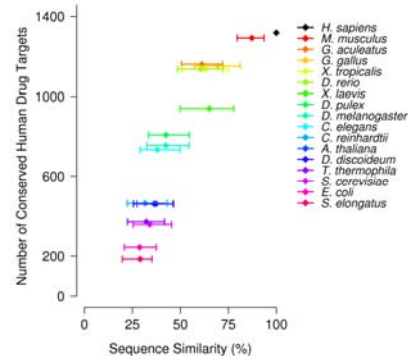


## Varför kan läkemedel utgöra en miljörisk?



Läkemedel med humana måltavlor har störst risk att påverka andra ryggradsdjur

För antibiotika råder det motsatta förhållandet, d v s liten risk för direkt påverkan på högre djur och växter



Gunnarsson L., Jauhainen A., Kristiansson E., Nerman O. and Larsson D.G.J. 2008. Evolutionary conservation of human drug targets in organisms used for environmental risk assessments. *Environmental Science and Technology*, vol 42, 5807-5813.

The Sahlgrenska Academy



## Fisk – riskerar att påverkas av läkemedelsrester

- Lever i vatten där läkemedel hamnar
- Deras receptorer/enzymer liknar oftast människans
- Läkemedel koncentreras över gälarna



Gunnarsson L., Jauhainen A., Kristiansson E., Nerman O. and Larsson D.G.J. 2008. Evolutionary conservation of human drug targets in organisms used for environmental risk assessments. *Environmental Science and Technology*, vol 42, 5807-5813.

## Risker för människa?



### ”Miljöchefen varnar sina barn för vattnet”

- EXTREMT små mängder via dricksvatten
- Exponering LÅNGT under terapeutiska nivåer
- Kunskaper om läkemedels effekter på människa mycket god
- Människor exkreerar läkemedel (ansamlas ej över lång tid)
- ”Man känner dåligt till långtidseffekter” – bristfällig argumentation
- Problem med att ropa ”Vargen kommer!”
- Antibiotika – indirekta risker!
- Utsläpp från produktion – different story!

## Inga påvisade risker för oss med läkemedelsrester i fisk



The Sahlgrenska Academy



### 3. Känna till olika effekter av läkemedel i miljön

The Sahlgrenska Academy



## Dokumenterade miljöeffekter av läkemedel

baserad främst på:

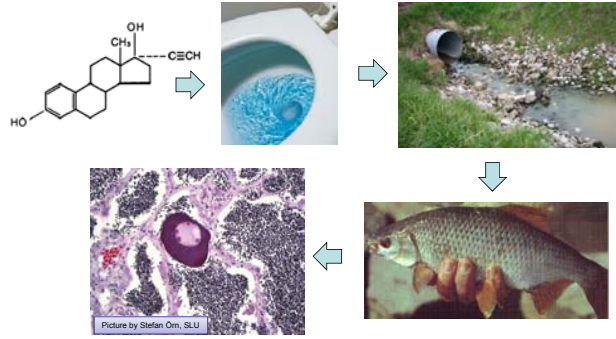
- 1) etablerad toxicitet i lab-studier
- 2) tillräckligt höga halter uppmätta i miljön
- 3) motsvarande effektbild observerad i miljön



Aquatic Toxicology 45 (1999) 91–97

**Ethinylestradiol — an undesired fish contraceptive?**

D.G.J. Larsson <sup>a,\*</sup>, M. Adolfsson-Erici <sup>b</sup>, J. Parkkonen <sup>a</sup>, M. Pettersson <sup>b</sup>, A.H. Berg <sup>c</sup>,  
P.-E. Olsson <sup>c</sup>, L. Förlin <sup>a</sup>



Picture by Stefan Örn, SLU

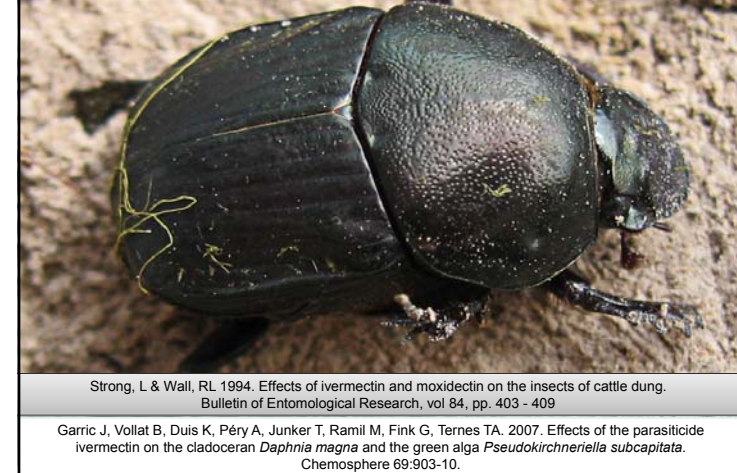
### Veterinär användning av diklofenak har nästan utrotat gamppopulationerna i Indien och Pakistan



### "Sheep-dips" – kan slå ut småkrypen i vattendrag



### Ivermectin



## Utsläpp från läkemedelsproduktion....



Photo: T Vedegren

## Misstänkta miljöeffekter av läkemedel

baserad främst på:

- 1) etablerad toxicitet i lab-studier
- 2) tillräckligt höga halter uppmätta i miljön

## Syntetiska gulkroppshormon riskerar stoppa fortplantningen hos fisk

*Environ. Sci. Technol.* 2010, 44, 2661–2666

**Therapeutic Levels of Levonorgestrel Detected in Blood Plasma of Fish: Results from Screening Rainbow Trout Exposed to Treated Sewage Effluents**

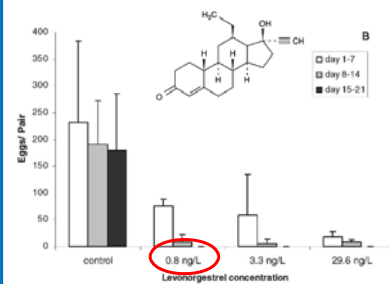
JERKER FICK,<sup>1,2</sup>  
RICHARD H. LINDBERG,<sup>1</sup>  
TARI PARSONS,<sup>3</sup> BJÖRN ARVIDSSON,<sup>4</sup>  
MATS TYKELIN,<sup>5</sup> AND  
B. G. JOAKIM LARSSON<sup>6</sup>



*Environmental Toxicology and Chemistry*, Vol. 28, No. 12, pp. 2663–2670, 2009

*Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment*  
**EFFECTS OF SYNTHETIC GESTAGENS ON FISH REPRODUCTION**

JANA ZELINGER,<sup>1</sup> THOMAS STIEBER-HARTMANN,<sup>1</sup> EDMUND MAIER,<sup>2</sup> STEPHAN GOLLER,<sup>3</sup> RICHARD VONK,<sup>1</sup>  
AND REINHARD LANGER<sup>1\*</sup>



## Oxazepam gör fiskar modigare!

T. Brodin et al. Dilute concentrations of a psychiatric drug alter behavior of fish from natural populations. *Science*. Vol. 339, February 15, 2013, p. 814.





## Diklofenak – kanske påverkas fisk vid miljörelevanta koncentrationer?



## Vissa antibiotika kanske selekterar för resistent bakterier i kommunala reningsverk



Gulberg E, Cao S, Berg OG, Ilbäck C, Sandegren L, et al. 2011 Selection of Resistant Bacteria at Very Low Antibiotic Concentrations. PLoS Pathog 7(7): e1002158. doi:10.1371/journal.ppat.1002158

## Diverse övriga neuro-aktiva läkemedel

SSRI (SNRI): sertralín, fluoxetin, venlafaxin

Flupentixol	schizofreni
Haloperidol	schizofreni, psykoser
Risperidon	schizofreni
Meclozine	rörelsesjuka



Och ett par övriga:  
Glibenklamid      diabetes  
Irbesartan        blodtryck



## 4. Veta var ni kan söka miljöinformation om läkemedel

The Sahlgrenska Academy

UNIVERSITY OF GÖTEHBURG

Larsson DGJ and Lööf L. 2014. Läkemedel i miljön. In: Läkemedelsboken 2014, edited and produced by the Swedish Medical Products Agency. Pp 1267-1279. Also available at [www.lakemedelsboken.se](http://www.lakemedelsboken.se)

[www.mistrapharma.se](http://www.mistrapharma.se). Flera böcker kan laddas ned.

[www.fass.se](http://www.fass.se)

[www.ianusinfo.se](http://www.ianusinfo.se)

The Sahlgrenska Academy



Ordförklaringar AV

**FASS Vårdpersonal** Allmänhet Vårdpersonal

Sök på läkemedel, substans eller ATC **Sök**

**Alvedon®**  
GlaxoSmithKline Consumer Healthcare  
Filmdragerad tablett 500 mg  
(vita, avlånga med skåra, märkta ALVE/DON, 7,7×16 mm)

Analgetikum, antipyretikum

**Aktiv substans:**  
Paracetamol

**ATC-kod:**  
N02BE01

Läkemedlet omfattas av **Läkemedelsförsäkringen**

Vissa förpackningar  
Peka på symbolen  
vinsten för en fö...

Kontakt och läkemedelsinformation  
**Fråga om...**

#### Miljöpåverkan (Läs mer om miljöpåverkan)

##### Paracetamol

Miljörisk: Användning av paracetamol har bedömts medföra låg risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Paracetamol bryts ned långsamt i miljön.

Bioackumulering: Paracetamol har låg potential att bioackumuleras.

Läs mer

The Sahlgrenska Academy



#### Detaljerad miljöinformation

PEC (µg/l)/PNEC (µg/l) = 1.23 /9.2 = 0.13. PEC/PNEC is between 0.1 and 1 which means there is low environmental risk.

PEC (based on 480 425.05 kg sales of paracetamol in 2009 and 85% (AHFS, 2004) of dose excreted unchanged or as conjugates with potency assumed equal to parent and 98% removal in wastewater treatment plants (Ternes, 1998)).

= 1.5 x 10<sup>-6</sup> x 480 425.05 kg sales x 0.85 metabolism x (100-98) wastewater treatment removal.

= 1.23 µg/l

PNEC = 9.2 µg/l based on daphnia EC50 result of 9.2 mg/l divided by 1000.

#### Ecotoxicological Studies

Water flea, *Daphnia magna*:

EC50 48h = 9 200 µg/l (OECD 202) (Kuhn, 1989).

Green alga, *Scenedesmus subspicatus*:

EC50 72h = 134 000 µg/l (OECD 201) (Henschel, 1997).

Zebra fish, *Brachydanio rerio*:

EC50 96h = 378 000 µg/l (OECD 203) (Henschel, 1997).

#### Degradation

Results of biological degradation: Inherent biodegradation = 99% in 5 days (OECD 302B, IUCLID data set). The substance is inherently biodegradable. The material is expected to be highly removed in wastewater treatment plants. 90% removal (Ternes, 1998). This is supported by a measured biodegradation constant of 58-80 L g<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup> d<sup>-1</sup> in a WWTP simulation test (Joss, 2006). Biodegradation constants greater than 10 are expected to result in greater than 90% biodegradation. Additionally, a DT50 of 3.1d and a DT90 of 10d was measured (Goffler, 2005) using a water-sediment study (OECD 308) indicating a low potential for persistence.

#### Bioaccumulation

There is no significant bioaccumulation potential. Log Kow = 0.51(measured, IUCLID data set).

#### Excretion (Metabolism)

85% of the dose is excreted in urine within 24 hrs as free and conjugated paracetamol (AHFS 2002). For purposes of the risk assessment assume conjugates are converted back into free paracetamol.

#### References

1. AHFS Drug Information, 2002. American Society of Health-System Pharmacists.
2. Henschel, K., Wenzel, A., Diedrich, M., Fliedner, A. 1997. Regulatory Toxicology and Pharmacology 25, 220-225.
3. Joss, A., et al. 2006. Water Research 40, 1686-1696.
4. Kuhn, R., Pattard, M., Pernak, K.D., Winter, A. 1989. Water Research 23, No.4, 495-499.
5. Löffler, D., Rombke, J., Meller, M., Ternes, T. 2005. Environmental Science and Technology 39, 5209-5218.
6. Ternes, T. 1998. Water Research 32, No.11 3245-3260.

The Sahlgrenska Academy





## Miljöklassificering enligt Stockholms läns landsting

Lättnedbrytbar	😊 0 poäng
Ej lättnedbrytbar	😞 3 poäng
Ej bioackumulerande	😊 0 poäng
Bioackumulerande	😞 3 poäng
Låg toxicitet	😊 0 poäng
Måttlig toxicitet	😊 1 poäng
Hög toxicitet	😞 2 poäng
Mycket hög toxicitet	😞 3 poäng



3  
0  
1  
**4**

[www.janusinfo.se](http://www.janusinfo.se)  
Bild från Å Wennmalm

The Sahlgrenska Academy

UNIVERSITY OF GÖTEHBURG

## För och nackdelar med märknings-systemen

### Båda

- baseras sällan på den mest relevanta toxdata = osäker klassificering
- + tillgängligt
- + något att bygga på

### Fass

- + Finns där annan viktig produktinfo finns
- - produktbaserad, industristyr info – inkonsekvent klassificering
- - svårt att jämföra alternativ

### Janusinfo

- + substansbaserad, baserad på konsensus
- + lätt att jämföra alternativ
- - svårt att hitta, okänt för många

5. Känna till olika vägar att begränsa spridningen av läkemedelsrester till miljön

The Sahlgrenska Academy

UNIVERSITY OF GÖTEHBURG

## Riskbild – kräver balanserad patient-information



## Under vilka omständigheter bör jag undvika att förskriva APlar med känd miljörisk?

Ta miljöhänsyn och överväg alternativ behandling (t ex annan API med liknande mekanism) *när det finns kliniskt ekvivalenta alternativ, men enbart då!*

Landstingens rek-listor bör ta hänsyn till miljö i en integrerad övervägning, men gör inte alltid det och kan inte alltid förutse omständigheterna kring det individuella patient-fallet

## Överväg beredningsform

