

Miljøprojekt Nr. 661 2002

## Litteraturudredning vedrørende human medicin i miljøet

Frank Stuer-Lauridsen, Lisbet Hansen, Morten Birkved,  
Jesper Kjølholt og Sonja Mikkelsen  
Cowi Rådgivende Ingeniører A/S

Miljøstyrelsen vil, når lejligheden gives, offentliggøre rapporter og indlæg vedrørende forsknings- og udviklingsprojekter inden for miljøsektoren, finansieret af Miljøstyrelsens undersøgelsesbevilling.

Det skal bemærkes, at en sådan offentliggørelse ikke nødvendigvis betyder, at det pågældende indlæg giver udtryk for Miljøstyrelsens synspunkter.

Offentliggørelsen betyder imidlertid, at Miljøstyrelsen finder, at indholdet udgør et væsentligt indlæg i debatten omkring den danske miljøpolitik.

# Indholdsfortegnelse

<b>1</b>	<b>Forord</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Sammendrag</b>	<b>6</b>
<b>3</b>	<b>English summary</b>	<b>10</b>
<b>4</b>	<b>Indledning</b>	<b>15</b>
<b>4.1</b>	<b>Baggrund</b>	<b>15</b>
4.1.1	Godkendelse af lægemidler	15
4.1.2	Nye regler for nye lægemidler	15
4.1.3	Miljøvurdering af andre kemikalier	15
<b>4.2</b>	<b>Fremgangsmåde</b>	<b>16</b>
4.2.1	Screening af lægemiddelgrupper og lægemidler	16
4.2.2	Vurdering af miljøfarlighed for kandidatmidler og -grupper	17
4.2.3	Virkning på mennesker og effekter i miljøet	17
<b>4.3</b>	<b>Projektafgrænsning</b>	<b>17</b>
4.3.1	Humane lægemidler	17
4.3.2	Resistens fra anvendelse af antibiotika	18
4.3.3	Normal anvendelse	18
4.3.4	Eksponering af mennesker	18
4.3.5	Brug af standardtest til vurdering	18
<b>4.4</b>	<b>Læsevejledning</b>	
<b>5</b>	<b>Forbrug af lægemidler i Danmark</b>	<b>19</b>
<b>5.1</b>	<b>Anvendte typer</b>	<b>19</b>
<b>5.2</b>	<b>Receptpligtig medicin og håndkøbsmedicin</b>	<b>20</b>
<b>5.3</b>	<b>Sygehuse</b>	<b>20</b>
<b>5.4</b>	<b>Beregning af lægemiddelforbruget</b>	<b>21</b>
<b>5.5</b>	<b>Screening af lægemiddelgrupper</b>	<b>21</b>
5.5.1	Opgørelse indenfor hovedgrupper	21
5.5.2	ATC gruppering af de mest anvendte lægemidler	24
<b>5.6</b>	<b>De 25 mest anvendte lægemidler</b>	<b>25</b>
5.6.1	Screening af lægemidler	27
<b>5.7</b>	<b>Kandidatliste</b>	<b>28</b>

<b>6</b>	<b>Lægemidlers vej til miljøet</b>	<b>29</b>
<b>6.1</b>	<b>Omdannelse af lægemidler</b>	<b>29</b>
6.1.1	Generelle omdannelsesveje i mennesker	29
6.1.2	Omdannelse af kandidatstoffer	30
<b>6.2</b>	<b>Omdannelse af lægemidler i renseanlæg, og fordeling i spildevand og slam</b>	<b>31</b>
6.2.1	Kildetyper	31
6.2.2	Transport gennem og processer i spildevandssystemer	31
6.2.3	Nedbrydnings- og fordelingsdata	33
6.2.4	Forekomst og niveauer af stoffer i udløb fra renseanlæg	35
6.2.5	Forekomst og niveauer af lægemidler i slam fra renseanlæg	38
<b>7</b>	<b>Eksposering af og effekt på miljøet</b>	<b>39</b>
<b>7.1</b>	<b>Beregning af teoretiske middel koncentrationer</b>	<b>39</b>
7.1.1	Teoretisk middelkoncentration i spildevand	39
7.1.2	Koncentration i slam	41
<b>7.2</b>	<b>Forekomst i miljøet</b>	<b>41</b>
7.2.1	"Worst case" og målte koncentrationer	43
<b>7.3</b>	<b>Effekter i miljøet</b>	<b>43</b>
7.3.1	Effekttyper	43
7.3.2	Toksicitets data	44
7.3.3	Test med jord og terrestriske organismer	46
<b>8</b>	<b>Eksposering af og effekt på mennesker</b>	<b>47</b>
<b>8.1</b>	<b>Eksposeringsveje</b>	<b>47</b>
<b>8.2</b>	<b>Mulige effekter</b>	<b>51</b>
<b>9</b>	<b>Samlet vurdering</b>	<b>53</b>
<b>9.1</b>	<b>Sundhedsvurdering</b>	<b>53</b>
<b>9.2</b>	<b>Økotoxikologisk vurdering</b>	<b>53</b>
9.2.1	Lægemiddelgrupper	54
9.2.2	Vurdering af aktive stoffer	55
<b>9.3</b>	<b>Jordmiljøet</b>	<b>58</b>
<b>10</b>	<b>Konklusion</b>	<b>59</b>
	<b>Referencer</b>	<b>62</b>

# 1 Forord

Denne litteraturudredning skal på et overordnet niveau vurdere, om der er grund til at frygte for effekter i miljøet af lægemidler anvendt til mennesker.

Opmærksomheden omkring stoffer, der kan have specielle effekter på organismer, er blevet skærpet i de seneste år, hvor hidtil ukendte påvirkninger af både dyrs og menneskers forplantningsevner formodes at stamme fra stoffer med østrogenlignende virkning.

Projektet omfatter en litteraturudredning af potentialet for hovedgrupper af lægemidler til human brug med hensyn til uønskede effekter og akkumulering i det ydre miljø. Hovedgrupperne inddeles i forhold til stoffernes anvendelse, dvs. i henhold til deres anatomisk terapeutiske klassifikation (ATC). Forbrugsdata for Danmark er at finde på Lægemiddelstyrelsens udmærkede netside på <http://www.dkma.dk>, som projektet har trukket på.

Projektet er igangsat i december 1998 og afsluttet i december 1999. Projektet er blevet fulgt af en styringsgruppe bestående af

- Linda Bagge, Miljøstyrelsen (formand)
- Eva Vestergaard, Miljøstyrelsen
- Frank Stuer-Lauridsen, COWI
- Sonja Mikkelsen, COWI

Projektet er udarbejdet på COWI Rådgivende ingeniører A/S af en projektgruppe bestående af Frank Stuer-Lauridsen (projektleder), Sonja Mikkelsen, Lisbet Hansen, Morten Birkved og Jesper Kjølholt. Lektor Bent Halling-Sørensen, Farmaceutisk Højskole, har fungeret som ekstern konsulent og kommenteret rapporten i udkast.

## 2 Sammen drag

Industrielle kemikalier, pesticider og metaller er blandt den typiske række af kilder til belastning af miljøet med potentielt farlige stoffer, mens lægemidler sjældent nævnes. Dette projekt omfatter en overordnet litteraturudredning af potentialet for uønskede effekter og akkumulering i det ydre miljø fra normal terapeutisk anvendelse af lægemidler til human brug.

Der var i 1997 i alt 4103 lægemidler på det danske marked, som indeholder 999 forskellige aktivstoffer, men der er ikke data til rådighed for en grundig miljøvurdering på ret mange lægemidler på det danske marked (sandsynligvis under 10). Der er derfor i første omgang taget udgangspunkt i forbrugsdata fra Lægemiddelstyrelsen og en generel viden om stoffernes virkemåde for lægemiddelgrupper og for enkelt lægemidler.

- For at evaluere den relative betydning af grupper af lægemidler (ATC grupper) anvendes forbrugsmønstre, overslag for omsætningsfaktorer på gruppeniveau og særlige forhold for ATC gruppen.
- Lægemiddelstyrelsens statistik over de 25 mest anvendte lægemidler (L25) bruges til vurdering af de enkelt stoffer på basis af deres forbrug.

På basis af en screeningstilgang kan lægemidler med højt forbrug og/eller lille nødvendig dosis for human effekt antages at være potentielt problematiske med hensyn til miljøeffekter, se Tabel 2.1.

**Tabel 2.1**

**Oversigt over miljøvurdering for ATC grupper og identifikation af enkeltstoffer, der kan være problematiske. Parentes angiver L25 stof i gruppe, som ikke kan vurderes.**

ATC gruppe	Betegnelse	Miljøvurdering	Enkeltstoffer der kan være problematiske
A	Fordøjelse og stofskifte	Ingen forventede miljøeffekter	-
B	Blod og bloddannende organer	Ingen forventede miljøeffekter	-
C	Hjerte og kredsløb	Mulig miljøeffekt	Furosemid Bendroflumethiazid
D	Hud	Kan ikke vurderes	(Ketoconazol)
G	Kønshormoner m.m.	Mulig miljøeffekt	Østrogener
H	Hormoner til systemisk brug	Kan ikke vurderes	(Kortikosteroider)
J	Infektionssygdomme	Mulig miljøeffekt	Diverse antibiotika
L	Cancer m.m.	Mulig miljøeffekt	-
M	Muskler, led og knogler	Mulig miljøeffekt	Ibuprofen
N	Centralnervesystemet	Mulig miljøeffekt	Paracetamol Flere midler kan ikke vurderes
P	Parasitmidler	Ingen forventede miljøeffekter	-
R	Åndedrætsorganer	Kan ikke vurderes	-
S	Sanseorganer	Ingen forventede miljøeffekter	-
V	Diverse	Ingen forventede miljøeffekter	-

De overordnede konklusioner, der er draget om lægemiddelgrupper og enkelt lægemidler, sker på grundlag af begrænsede datamængder og det har derfor været nødvendigt at gøre en række antagelser om stoffernes styrke, omdannelse og skæbne for at kunne gennemføre en vurdering. Til brug for den overordnede vurdering er der taget udgangspunkt i

- listen over de 25 mest anvendte lægemidler,
- at midlets aktive stof også er det miljømæssigt aktive stof, og
- at "worst case" for vandmiljøet er situationen, hvor ingen nedbrydning, sorption eller fortynding finder sted

Den samlede vurdering er baseret på normal terapeutisk anvendelse og gennemsnitstal for anvendelsen, og kan ikke alene fastlægge miljøfaren forbundet med anvendelsen af lægemidler eller grupper af lægemidler. Den må fortolkes som en udpegning af områder uden formodede problemer og af

mulige kandidater til potentielle miljøeffekter, som eventuelt kunne undersøges nærmere.

Der er søgt efter toksicitetsdata på lægemidlerne på L25, hvor der dog kun er fundet informationer på et fåtal. Der er fra den tilgængelige litteratur indsamlet data på koncentrationer af lægemidler og -metabolitter i miljøet (24 enkeltstoffer), ligesom de tilgængelige data på økotoxikologiske test er samlet (17 enkeltstoffer). Nedbrydningsdata og værdier for oktanol-vand koefficienter er givet for 48 stoffer. Disse data har indgået i vurderingen af potentialet for miljøeffekter.

For 20 lægemidler på L25 er der beregnet en gennemsnitlig koncentration i spildevand under følgende antagelser af "worst case" for lægemidlet:

- omdannes ikke i mennesket
- nedbrydes ikke i rensningsanlæg
- det er den aktive form som udledes
- der medregnes ikke fortynding ved udledning
- lægemidlet findes kun i vandfasen

Risikokvotienten, som er forholdet mellem disse beregnede koncentrationer eller målte litteraturværdier og den koncentration som ikke giver effekt for stoffet (predicted no-effect concentration, PNEC), er vist i Tabel 2.2.

**Tabel 2.2**  
**Oversigt over miljøvurdering for enkeltstoffer, der evt. kunne undersøges nærmere.**

Lægemiddel	Risikokvotient	
	Beregnet gennemsnitlig koncentration i spildevand/PNEC	Målte koncentrationer af lægemidlet/PNEC
Acetylsalicylsyre	0,15	0,025
Østrogener (standard test)	0,017	0,0049
(ikke standard test)	3.581	1.000
Ibuprofen (standard test)	5,0	0,36
(ikke standard test)	9	0,67
Paracetamol (standard test)	2,8	Ingen målinger
(ikke standard test)	41,2	Ingen målinger

To kandidater til potentielle miljøproblemer fra hjerte- og kredsløbsbehandling (furosemid og bendroflumethiazid) anvendes i store mængder, men der var ikke tilstrækkelige data til en evaluering. Der gøres opmærksom på, at ingen af de målte koncentrationer stammer fra Danmark, og at regionale forskelle i forbrug kan påvirke udledningsmønsteret.



Der er ikke indenfor projektets rammer identificeret data for sorption eller toksicitet af lægemidler i jord som kan anvendes til en vurdering af muligheden for effekter i jordmiljøet. Flere af lægemidlerne på L25 kan sandsynligvis bindes til slam, ligesom nedbrydeligheden ofte ikke er kendt eller er ringe.

Forbruget af lægemidler på sygehuse indgår ikke i den anvendte statistik. De mulige udledninger fra sygehuse kan repræsentere en betydelig afvigelse fra den gennemsnitlige forekomst af lægemidler i spildevand. Udledninger fra sygehuse og andre behandlingsinstitutioner vil virke som punktudledninger formodentlig med højere koncentrationer af lægemidler og -metabolitter og kan medføre afvigende udledningsmønstre i forhold til diffus tilledning fra lægemiddelanvendelse i de øvrige befolkning.

Generelt er de koncentrationer, der findes i miljøet og øvrige kilder til eksponering, betragteligt under de terapeutiske doser, som administreres til mennesker. Det udelukker dog ikke, at der kan være eksponeringsforhold af betydning for sundheden, eksempelvis fra langtidsvirkninger og kombinationseffekter eller hos særligt følsomme grupper.

### 3 English summary

Prior to their introduction to the Danish market pharmaceuticals are not assessed with respect to their environmental properties or the consequences for the environment of their use. The present project is a literature investigation of the potential for effects and accumulation of pharmaceuticals in the environment from recommended therapeutical use of pharmaceuticals for human use.

A total of 4103 pharmaceuticals with 999 different active compounds were on the Danish market in 1997, but only for a few is data available to allow for evaluation with respect to environmental properties. The first-hand screening has been based on information on the consumption of pharmaceuticals and general information on their mode of action for groups of pharmaceuticals and individual pharmaceuticals.

- Evaluation of the relative importance of groups of pharmaceuticals (ATC groups) has been based on the consumption of each group, estimates of conversion factors on group level, and special attributes of the ATC group.
- The statistic of the 25 most used pharmaceuticals (L25) from the Danish Medicine Agency has been used for evaluation based on the consumed amount.

Pharmaceuticals are identified as potentially problematic for the environment if they are used in large amounts and/or only needs a minor dose to accomplish the therapeutic effect in humans (“high biological activity”).

**Table 3.1**  
**Overview of the assessment of ATC groups and identification of pharmaceuticals that may be problematic. Compounds in parenthesis are on L25, but in groups that cannot be assessed.**

ATC group	Group	Environmental evaluation	Pharmaceuticals that may be problematic
A	Alimentary tract and metabolism	No environmental effects expected	-
B	Blood and bloodforming organs	No environmental effects expected	-
C	Cardiovascular system	Possible environmental effects	Furosemide Bendroflumethiazide
D	Dermatologicals	Cannot be assessed	(Ketoconazole)
G	Genito urinary system and sex hormones	Possible environmental effects	Estrogens
H	Systemic hormonal preparations, excl. sex hormones	Cannot be assessed	(Corticosteroids)
J	General antiinfectives for systemic use	Possible environmental effects	Various antibiotics
L	Antineoplastic and immunomodulating agents	Possible environmental effects	-
M	Musculo-skeletal system	Possible environmental effects	Ibuprofen
N	Nervous system	Possible environmental effects	Paracetamol Several compounds cannot be assessed
P	Antiparasitic products, insecticides and repellants	No environmental effects expected	-
R	Respiratory system	Cannot be assessed	-
S	Sensory organs	No environmental effects expected	-
V	Various	No environmental effects expected	-

The general conclusions drawn in this report on ATC groups and specific pharmaceuticals have been based on limited data set, and it has been necessary to make a number of assumptions on the potency, degradability and fate in the environment to facilitate an assessment. The following have formed the basis for the assessment

- the list of the 25 most used pharmaceuticals (L25),
- that the pharmaceutically active ingredient is also the environmentally active compound, and
- that the “worst case” for the aquatic environment is the situation where no degradation, sorption or dilution takes place.

The assessments given here are based on normal therapeutic doses and even distribution patterns spatially and temporally. They should not be used for final evaluation of the environmental risks associated with the use of pharmaceuticals or groups of pharmaceuticals. The assessment is to be interpreted as a screening exercise identifying areas of no apparent concern and of pharmaceuticals that may be candidates for potential environmental effects, possibly leading to a closer investigation.

Toxicity data on the compounds of the L25 and other pharmaceuticals have been searched in reviews, databases, and in the scientific literature, but have only been identified on a limited number of pharmaceuticals. In all, data on concentrations of 24 individual pharmaceutical and metabolites in the environment are presented, together with the available data on ecotoxicological test (17 compounds). Data on degradability in the environment and octanol-water coefficient are given 48 compounds. These data have been included in the assessments where possible.

For 20 pharmaceuticals on L25 the temporally and spatially average concentration in waste water have been calculated under assumptions of "worst cases" for the pharmaceutical:

- there is no metabolism in man
- there is no degradation in sewage treatment plants
- it is the active form which is emitted
- no dilution is included
- the pharmaceutical is only present in the water phase

The risk quotient, which is the result of the estimated or measured concentration in waste water is compared to the estimated concentration in the environment without effect (predicted no-effect concentration, PNEC), and the resulting risk quotient is shown in Table 3.2. A value above one is environmentally problematic.

**Table 3.2**

**Overview of the assessment of pharmaceuticals according to the effect and estimated or measured exposure, possibly leading to a closer investigation.**

Pharmaceutical	Risk quotient	
	Estimated mean concentration in waste water/PNEC	Measured concentration of pharmaceutical/PNEC
Acetylsalicylic acid	0.15	0.025
Estrogens (standard test)	0.017	0.0049
(non standard test)	3,581	1,000
Ibuprofen (standard test)	5.0	0.36
(non standard test)	9	0.67
Paracetamol (standard test)	2.8	No measurements
(non standard test)	41.2	No measurements

Two candidates for potential environmental problems from the ATC group for Cardiovascular system (furosemide and bendroflumethiazide) are both used in large amounts, but there was insufficient data to assess the compounds.

Attention is drawn to the fact that none of the data sets of measured concentrations are from Denmark and both local and regional differences may affect the emission pattern.

In the project no data on sorption properties or toxicity of pharmaceuticals in soil have been identified, which could be used for assessment of toxicity in soil environment. Several of the pharmaceuticals on L25 have a potential for sorption to sludge, and the degradability in soil or sludge is not known or poorly investigated.

The consumption of pharmaceuticals in hospitals is not included in the statistic. Emissions from hospitals and other treatment centres may act as point sources presumably with higher concentrations of pharmaceuticals and metabolites compared to the average occurrence in wastewater.

Generally, the concentrations found in the environment and other sources of non-therapeutic exposure are considerably below the therapeutic doses, normally administered to humans. This does not, however, exclude the possibility that there may be relevant exposure scenarios leading to fx. long term or combination effects, or effects to vulnerable groups.



# 4 Indledning

## 4.1 Baggrund

Miljøstyrelsen regulerer anvendelsen af kemiske stoffer og vurderer deres skæbne og farlighed i miljøet. Det drejer sig typisk om industrielt anvendte kemikalier, som ikke har specielle virkemåder i miljøet, og som vurderes på grundlag af generel information om deres giftighed og opførsel i miljøet. Lægemidler er biologisk aktive stoffer, som anvendes overalt i samfundet og som kan forekomme i miljøet som et resultat af udledninger fra produktion, forbrug og bortskaffelse. Der er i de allerseneste år kommet rapporter, som peger på forekomsten af visse lægemidler i miljøet (primært vandmiljøet). Indtil for ganske nyligt har man formodet, at lejlighedsvis problemer med lægemidler i drikkevand og overfladevand skyldtes udsivninger fra lovligt eller ulovligt deponeret medicinholdigt affald, uheld ved produktion af lægemidler og lignende uforudsete tilførsler til miljøet /1/. Flere nyere undersøgelser peger dog på, at lægemidler kan forekomme i vandmiljøet /2/, /3/, /4/. Disse undersøgelser tyder på, at belastningen af miljøet stammer fra den normale anbefalede anvendelse af lægemidler. Kun for ganske få lægemidler er der publiceret beregninger af deres potentiale for effekter i (vand)miljøet /5/. For fire lægemidler er der for nyligt foretaget beregning af risikoen for humane effekter i Danmark /6/. Baseret på anvendelse af en model (EUSES) fandtes der ikke grundlag for at forvente effekter på mennesker.

### 4.1.1 Godkendelse af lægemidler

Det er ikke et krav til godkendelsen af lægemidler i Danmark, at der foreligger økotoksikologiske vurderinger. Der er et begrænset datagrundlag for miljøvurdering af eksisterende lægemidler.

### 4.1.2 Nye regler for nye lægemidler

I USA, og formodentlig i Europa, vil der med tiden blive produceret flere miljørelevante data for lægemidler. Nye lægemidler er i USA underlagt krav om en vurdering af de miljømæssige risici ("Final rule" udgivet 29. Juli 1997 (62 FR 40569), og gældende fra 28. August 1997). I EU er der netop vedtaget retningslinier for miljøvurdering af nye veterinære lægemidler, mens en forordning foreligger i udkast for nye humane lægemidler /7/. I disse kommende vurderinger vil miljømæssige forhold blive undersøgt detaljeret inden der gives tilladelse til markedsføring af nye lægemidler.

### 4.1.3 Miljøvurdering af andre kemikalier

Ved vurdering af industrikemikaliers mulige effekter i miljøet, som ved miljøfareklassifikation af nye og eksisterende kemikalier, lægges der vægt på stoffernes iboende egenskaber. De egenskaber er:

- fysisk-kemiske egenskaber
- økotoksicitet
- bionedbrydning
- bioakkumulering

De internationalt anerkendte retningslinier, som foreskriver ovennævnte principper for fastsættelse af kemikaliers miljøfarlighed, f.eks. /8/, /9/ og /10/, kan dog ikke umiddelbart anvendes til lægemidler af flere grunde:

- de eksisterende data er ikke offentlig tilgængelige,
- undersøgelser for miljøforhold er ikke gennemført/indsendt,
- lægemidlet kan have specifikke effekter, som ikke umiddelbart kan undersøges med kendte økotoxikologiske standardtest.

Ansøgning om tilladelse til markedsføring af lægemidler kræver en omfattende humantoksikologisk dokumentation, som også indeholder fysisk-kemiske data af interesse ved en miljøvurdering. Denne information er ikke offentlig tilgængelig. Gennem den offentlige tilgængelige litteratur kan der i visse tilfælde findes information til en miljø- og sundhedsvurdering. Den vil dog kun kunne gennemføres for ganske få, oftest helt nye eller temmelig gamle lægemidler, og ikke for et flertal af relevante lægemidler.

De procedurer som er udviklet til myndigheders regulering af industrielle kemikalier er baseret på at disse kemikalier generelt har uspecifikke virkemåder i miljøet (narkotisk virkning). Man bruger derfor til den økotoxikologiske vurdering tre typiske testorganismer (alge, krebsdyr og fisk) som eksempel på økosystemets komponenter, og ekstrapolerer de målte effekter til økosystemniveau. Den specifikke virkemåde af lægemidler kan ikke nødvendigvis undersøges i de kendte økotoxikologiske test, og selvom der altså skulle foreligge test er det ikke sikkert at ekstrapoleringen af de eventuelle konsekvenser for virkningen i miljøet kan foretages. Information om specificitet må inddrages for hvert enkelt lægemiddel eller aktiv stof /7/.

Nærværende litteraturudredning skal på et overordnet niveau vurdere, om der er grund til at frygte for effekter i miljøet af lægemidler anvendt til mennesker.

## 4.2 Fremgangsmåde

### 4.2.1 Screening af lægemiddelgrupper og lægemidler

Der var i 1997 i alt 4103 lægemidler på det danske marked, som indeholder 999 forskellige aktivstoffer /11/. Da der ikke er økotoxikologiske data for ret mange lægemidler (se 7.3) er det valgt at tage udgangspunkt i forbrugsdata og i viden om stoffernes virkestyrke hos mennesker.

- Lægemiddelstyrelsens statistik over de 25 mest anvendte lægemidler (L25) bruges til vurdering af de enkelte stoffer på basis af forbruget alene.
- For at evaluere den relative betydning af grupper af lægemidler (ATC grupper) anvendes forbrugsmønstre, overslag for omsætningsfaktorer på gruppeniveau og særlige forhold for ATC gruppen.

Lægemidler, som kan være problematiske med hensyn til miljøeffekter, er identificeret som stoffer med højt forbrug og/eller lille nødvendig dosis for human effekt (høj potens).

Stoffer som hurtigt metaboliseres i den menneskelige organisme eller omdannes ved spildevandets rensning, og som ikke kan gendannes som aktiv stof, regnes ikke for miljøproblematiske med mindre der er oplysninger om problematiske nedbrydningsprodukter.

På basis af eksisterende oplysninger om forbrug, anvendelses- og omdannelsesmønstre angives kandidater til mulige miljøeffekter blandt lægemiddelgrupper og lægemidler.



Ved udpegningen af kandidater gøres der derfor opmærksom på, at der ikke kan lægges økotoksikologiske data til grund for valget, hvilket vil være det korrekte i følge de etablerede og foreslåede retningslinier. Lægemidlernes virkning i miljøet følges ikke nødvendigvis ad med den typisk tilgængelige information om deres virkestyrke overfor mennesker, men det vurderes at være det bedst mulige bud på en objektiv vurdering baseret på en information som er tilrådighed på dette tidspunkt.

#### **4.2.2 Vurdering af miljøfarlighed for kandidatmidler og -grupper**

For kandidater til miljøproblemer er det vurderet, hvorledes optagelse og omdannelse af lægemidlet vil påvirke koncentrationen af stoffet i udledninger. For de udpegede lægemidler gives en vurdering af gruppernes og midlernes mulighed for miljøeffekter baseret på en beregning af miljøkoncentration og en beregnet forventet "no-effekt" koncentration.

Der er lagt vægt på lægemidlers skæbne i spildevand og renseanlæg. Effekter i miljøet er vurderet på basis af økotoksikologiske testresultater for akvatiske og terrestriske organismer i det omfang de har været tilgængelige. Hvis der er tilstrækkelige data for visse stoffer anvendes de som "eksempelstoffer".

På grund af datamangel er der i dette screeningsprojekt er der anvendt den relativt simple vurderingsprocedure som anvendes til industrikemikalier, og ikke de foreslåede EU retningslinier for nye lægemidler. Det er også undladt, at anvende den mere omfattende model for industrikemikalier, EUSES, som er beskrevet i /9/, da modellens fundamentale antagelser om, at kemikaliers fordeling i miljøet kan beskrives med oktanol-vand koefficienter ikke kan verificeres for lægemidler, som oftest er ioniske stoffer.

#### **4.2.3 Virkning på mennesker og effekter i miljøet**

Der er en lang række grundlæggende livsprocesser, som kan påvirkes på samme måde i planter, dyr og mikroorganismer i miljøet, men disse livsformer er samtidig også højst forskellige. Human lægemidler er udviklet til at virke på mennesker, dvs. hvirveldyr med organer, kredsløb, biokemiske receptor mekanismer, som kan være forskellige fra selv nærtstående arter. Det kan derfor forventes, at nogle lægemidler er virksomme på mennesker, men ikke på miljøet. Der vil også være lægemidler som viser sig at være giftige over for testorganismer, selvom det kun er virksomt i høje doser på mennesker.

Der er derfor en risiko ved anvendelse af denne type vurdering på stoffer, som f.eks. kan påvirke ganske få arter, kun det ene køn, særlige udviklingstrin eller adfærdsmønstre. Et eksempel herpå er de seneste års fokus på hidtil ukendte effekter i miljøet fra stoffer med hormonforstyrrende virkning.

### **4.3 Projektafgrænsning**

#### **4.3.1 Humane lægemidler**

Dette projekt omhandler human medicin, dvs. lægemidler som anvendes af mennesker, og som er omfattet af Lægemiddelstyrelsens statistik. Kosttilskud, fx. vitaminer og mineraler, eller naturlægemidler er derfor ikke omfattet af projektet.

Indenfor veterinærmedicin kan anvendes samme aktive stoffer som i humane lægemidler, men denne anvendelse er ikke omfattet af projektet. Det kan nævnes, at Danmarks Farmaceutiske Højskole og Danmarks Miljøundersø-

gelseser er ved at færdiggøre et projekt vedrørende miljøeffekter af veterinær medicin finansieret af Miljøstyrelsen og Lægemiddelstyrelsen.

#### **4.3.2 Resistens fra anvendelse af antibiotika**

Dannelse af resistens og multiresistens i bakterier er en særlig effekt, som kan følge anvendelsen og udledningen af antibiotika. Det er valgt ikke at inddrage denne problemstilling, som er emnet for flere tidligere og igangværende undersøgelser indenfor human- og især veterinærmedicinen.

#### **4.3.3 Normal anvendelse**

Projektets miljøevaluering tager udgangspunkt i beregnede mulige koncentrationer af lægemidler i spildevand og slam, som følge af anbefalet terapeutisk anvendelse, altså ikke medicin som skylles ud i toilettet eller lignende. Det vil dog heller ikke ændre på den samlede mængde medicin at forsøge at opføre denne mængde, men det kan have betydning for graden af omdannelse og udledningsmønstre. Der beregnes derfor doser, omdannelse og udledninger som om al den solgte medicin anvendtes i overensstemmelse med gældende anvisninger i f.eks. Lægemiddelkataloget /45/.

Det store flertal af præparater vil derfor være tabletter som indtages oralt og optages via tarmen, men andre eksponeringsveje f.eks. via hudplastre, som stikpiller, med næsespray er også omfattet. Fælles for disse transportveje i miljømæssig sammenhæng er, at stoffet skal passere den menneskelige organisme og den typiske udledning regnes derfor at være i form af urin og/eller fæces til spildevandssystemet og renseanlæg. En vis procentdel kan passere organismen uden at blive omdannet/optaget og hvor det er muligt vurderes dette.

#### **4.3.4 Eksponering af mennesker**

Miljøbetinget eksponering til lægemidler, som den behandles i rapporten, vil i særlig grad forekomme som konsekvens af eksponering til råspildevand, normale udledninger fra renseanlæg og spildevandsslam. Vurdering af sundhedsmæssige aspekter vil især fokusere på kloaksystemet.

Eksponering af mennesker og miljø som følge af udledning forårsaget af ulykker, ulovlige anvendelse og bortskaffelse, medicinproduktion eller nedrivning af deponeret medicinaffald til drikkevand o. lign. er således ikke medtaget.

#### **4.3.5 Brug af standardtest til vurdering**

Som tidligere nævnt vil gennemførelse af PEC/PNEC vurderinger af lægemidler efter EU's udkast til retningslinier for nye farmaceutiske stoffer til humant brug /7/ kræve et mere omfattende datagrundlag end der typisk foreligger for eksisterende lægemidler. Det ligger uden for rammerne af nærværende projekt at vurdere den særlige virkemåde for det enkelte lægemiddel og den betydning det kan have for valg af økotoxikologisk test eller uforudsete effekter i miljøet.

# 5 Forbrug af lægemidler i Danmark

## 5.1 Anvendte typer

Lægemiddelstyrelsen udgiver årligt en statistik over forbruget af lægemidler i den primære sundhedssektor (dvs. salg af lægemidler til enkeltpersoner, lægers brug i egen praksis og leverancer til fælleslagre på plejehjem og lignende institutioner) /11/. Der er taget udgangspunkt i denne statistik for 1997. Forbruget af lægemidler i den sekundære sektor (sygehuse) er ikke opgjort i årsstatistikken.

Lægemidler grupperes efter ATC-systemet (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System), som indeles med 14 hovedgrupper indenfor den medicinske behandling. Disse indeles senere i undergrupper på samlet 5 niveauer. De 14 anatomiske grupper er:

- A Fordøjelse og stofskifte
- B Blod og bloddannende organer
- C Hjerne og kredsløb
- D Hud
- G Kønshormoner m.m.
- H Hormoner til systemisk brug
- J Infektionssygdomme
- L Cancer m.m.
- M Muskler, led og knogler
- N Centralnervesystemet
- P Parasitmidler
- R Åndedrætsorganer
- S Sansorganer
- V Diverse

De 14 anatomiske hovedgrupper udgør (1. niveau) med 2 terapeutiske undergrupper (2. og 3. niveau), en kemisk/ terapeutisk undergruppe (4. niveau) og en undergruppe for kemisk substans (5. niveau). En fuldstændig klassifikation af det smertestillende stof acetylsalicylsyre med ATC-koden N02BA01, illustrerer opbygningen af ATC-systemet:

- N      *Centralnervesystemet (anatomisk hovedgruppe, 1. niveau)*
- 02     *Smertestillende (terapeutisk hovedgruppe, 2. niveau)*
- B      *Andre smertestillende og febernedsettende stoffer (terapeutisk undergruppe, 3. niveau)*
- A      *Salicylsyre og -derivater (kemisk/terapeutisk undergruppe, 4. niveau)*
- 01     *Acetylsalicylsyre (undergruppe for kemisk substans, 5. niveau)*

I Lægemiddelstyrelsens opgørelser er lægemidlerne inddelt fra 1. til 3. niveau, mens der ikke umiddelbart offentliggøres information vedrørende niveau 4 og 5.

Hvis nogle typer lægemidler indgår i behandling indenfor flere grupper vil de optræde med flere ATC koder, her f.eks. acetylsalicylsyre.

## 5.2 Receptpligtig medicin og håndkøbsmedicin

I den anvendte 1997 statistik indgår både receptpligtig medicin og håndkøbsmedicin. Der var i 1994 og 1995 en ufuldstændig indberetning til Lægemiddelstatistikregistret m.h.t. forbruget af håndkøbslægemidler. I 1994 fik Lægemiddelstyrelsen indberettet knap 60% af håndkøbssalget, og i 1995 knap 95%. Først fra og med 1996 antages indberetningen at være fuldstændig /11/.

## 5.3 Sygehuse

Forbruget af lægemidler på sygehuse indgår som tidligere nævnt ikke i Lægemiddelstatistikken. En statistik for sygehuse er under færdiggørelse i Lægemiddelstyrelsen og forventes i løbet af 1999. Denne statistik efterfølgende udkommet. Målt på omsætning i 1997 udgjorde lægemidler på sygehuse godt 1,6 mia. kr. sammenlignet med 7,9 mia. kr. i den primære sektor. Omsætningen på sygehuse er dermed ca. 16% af den samlede omsætning. Der er ikke i projektet foretaget en procentvis forøgelse af tallene fra den primære sektor for at beregne et samlet forbrug for sygehuse og primær sektor. Det skyldes at der kan være store forskelle på lægemiddelpriiser mellem de enkelte ATC grupper og ikke mindst, at der er betydelige forskelle i forbrugsmønstret mellem den primære sektor og sygehusektoren.

I følge Lægemiddelstyrelsen /12/ udgør grupperne B (Blod), J (Infektionssygdomme), L (Cancer) og N (Centralnervesystem) i alt mellem 60-75% af lægemidlerne på sygehuse målt på omsætning. Der er, som det ses i Tabel 5.1, betydelige forskelle på sygehuse og primær sektoren for disse grupper.

### **Tabel 5.1**

**Forskel i relativ forbrug af lægemidler i ATC grupper i sygehus og primær sektor. Baseret på omsætning /12/.**

*Differences in relative consumption of pharmaceuticals in ATC groups in hospitals and in the primary sector. Based on cost /12/.*

ATC kategori	Sygehusektor (16% af samlet omsætning)	Primær sektor (84% af samlet omsætning)
B (Blod)	25%	1,0%
J (Infektionssygdomme)	15-20%	7,7%
L (Cancer)	10-15%	0,6%
N (Centralnervesystem)	10-12%	27%

Lægemidler som normalt fremstilles til den enkelte patient og på sygehuse til grupper af patienter (Magistrelle lægemidler), udgør en stor del af den reste-

rende omsætning. Det er især infusionsvæsker o. lign., men også en del specialfremstillede cytostatika til kræftbehandling rubriceres herunder.

## 5.4 Beregning af lægemiddelforbruget

I Lægemiddelstyrelsens statistikker angives lægemiddelforbruget som antallet af WHO's fastsatte definerede døgndosis (DDD). Den definerede døgndosis for et lægemiddel fastsættes ud fra en antaget gennemsnitsdosis pr. døgn for en voksen person, som får lægemidlet på dets primære anvendelsesområde (hovedindikation). Ved anvendelse af DDD som måleenhed opnås der mulighed for sammenligninger uafhængigt af pris- og styrkeforskelle mellem forskellige præparater. DDD er i Lægemiddelstyrelsens statistik omregnet til en form som viser den andel af befolkningen i promille, der i gennemsnit teoretisk kan være i behandling med de pågældende lægemidler, hvis hver person tager 1 DDD dagligt. F.eks. angiver et mængdeforbrug på 10 DDD pr. 1000 indbyggere, at 10 personer ud af 1000, dvs. 1 % af befolkningen, dagligt bruger dette lægemiddel.

Enheden som angives i Lægemiddelstyrelsens statistik er ikke så velegnet i miljøsammenhæng, hvor en vurdering af mængder i en vægtenhed er hensigtsmæssig. Forbruget (antallet af definerede døgndoser pr. 1000 indbyggere pr. døgn ( $DDD_{\text{statistik}}$ )) er derfor blevet omregnet til den årligt anvendte mængde DDD på følgende måde for det enkelte lægemiddel:

$$\text{Samlet forbrug i DDD} = \frac{DDD_{\text{statistik}} \times 365 \text{ dage} \times \text{befolkningstallet}}{1000}$$

Befolkningstallet i Danmark er givet som 5,2 mio. Der er i alle beregninger anvendt folketallet pr. 1. januar 1997.

Det samlede forbrug i DDD kan derefter ved hjælp af en omsætningsfaktor fastsat af WHO omregnes til en mængde i ton, kg eller lignende /14/.

$$\text{Samlet forbrug i DDD} \times ATC_{\text{WHO}} = \text{Samlet mængde i vægtenhed}$$

For kombinationspræparater er der ingen direkte omsætningsfaktor. Denne er fastsat efter bedste skøn baseret på den typiske sammensætning af præparater.

## 5.5 Screening af lægemiddelgrupper

### 5.5.1 Opgørelse indenfor hovedgrupper

For at foretage sammenligninger lægemidler imellem kan DDD fra Lægemiddelstyrelsens statistik anvendes, og det er undersøgt for hver hovedgruppe indenfor hvilke undergrupper af midler der anvendes flest DDD. Ofte står ganske få lægemidler for en stor del af forbruget, og der er udgivet en liste over forbruget af de 25 mest anvendte lægemidler i Danmark (L25) målt i DDD (se Tabel 5.3). Målt i andel af forbrug af DDD dækker midlerne på L25 mellem 25 og 60% af forbruget i grupperne B, C, G, J, M, N og R. For disse grupper er det antaget, at den gennemsnitlige mg/DDD for gruppens midler på L25 vil være et acceptabelt mål for alle midler i gruppen (Tabel 5.2).

Det skønnes, at denne fremgangsmåde ikke kan anvendes for grupperne A, D, H, L, P, S og V på grund af for stor forskellighed indenfor gruppens midler.

**Tabel 5.2****Forbrug af lægemidler fordelt på ATC hovedgruppe i 1997 (beregnet efter /11/ og /13/).***Consumption of pharmaceuticals from ATC main groups in 1997 (calculated after /11/ and /13/).*

Lægemiddelgruppe (ATC)	mio. DDD	Andel	Gennemsnitlig mg/DDD	Anslået forbrug af aktiv stof (kg)
A Fordøjelse og stofskifte	198,5	12%	-	-
B Blod og bloddannende organer	97,6	6%	3.000	292.800
C Hjerte og kredsløb	390,9	24%	13,5	5.300
D Hudmidler	59,2	4%	-	-
G Kønshormoner m.m.	190,5	12%	1,25	238
H Hormoner til systemisk brug	36,4	2%	-	-
J Infektionssygdomme	22,5	1%	1,5	33.750
L Cancermidler m.m.	1,2	0.1%	-	-
M Muskler, led og knogler	63,8	4%	1,2	76.600
N Nervesystemet	356,3	22%	11	3.900
P Parasitmidler	5,2	0.3%	-	-
R Åndedrætsorganer	190,0	12%	8	1.520
S Sansseorganer	13,4	1%	-	-
V Diverse	0,5	0.03%	-	-
I alt	1626,1	100%		

I den følgende gennemgang nævnes karakteristiske stoffer for gruppen, og hvor det er mulig deres procentvise andel af undergruppens samlede forbrug. Dette sammenholdes med listen over de 25 mest anvendte lægemidler (se Tabel 5.3). Der er ikke foretaget indhentning af data på forbrug for andre lægemidler end de på L25.

#### *Fordøjelse og stofskifte (A)*

I gruppe A (Fordøjelse og stofskifte) findes primært midler mod mavesår (A02B), afføringsmidler (A06A), tarmfloraregulerende midler (A07F) og kalium (A12B). De sidstnævnte er hyppigt anvendte, men der er tale om naturlige stoffer som ikke skønnes at kunne give anledning til uønskede miljøeffekter. Det forventes ligeså, at ureageret hydrogenperoxid (24 på L25) reagerer med organisk stof i spildevandssystemet. Samlet anvendes 198,5 mio. DDD. Der forventes derfor ingen kandidater til potentielle miljøproblemer i denne gruppe.

#### *Blod og bloddannende organer (B)*

I gruppe B (Blod og bloddannende organer) er der altovervejende tale om midler mod blodpropper (B01A), som udgør 80% af DDD forbruget, og placeret på L25 er blot et enkelt middel, som imidlertid anvendes i stort omfang: acetylsalicylsyre udgør alene godt 70% af det samlede forbrug på 97,6 mio. DDD. På grund af forbrugsmønsteret vurderes gruppen ikke at indeholde kandidater til potentielle miljøproblemer ud over acetylsalicylsyre, som vurderes særskilt.

#### *Hjerte og kredsløb (C)*

I gruppe C (Hjerte og kredsløb) findes midler mod angina pectoris (C01D), men også vanddrivende midler, især thiazider (C03A) og loop-diuretika

(C03C), som der anvendes store doser af. Hertil kommer beta-receptorblokkere (C07A), calciumantagonister (C08C) og acetylcholinesterasehæmmere (C09A). Furosemid og bendroflumethiazid (1 og 4 på L25) udgør over halvdelen (66%) af forbruget i denne anatomiske hovedgruppe. Samlet anvendes 390,6 mio. DDD og gruppen rummer det største forbrug af alle grupper. Der forventes derfor kandidater til potentielle miljøproblemer i gruppe C.

#### *Hud (D)*

Fra gruppe D (Hud) er midler mod svamp (D01A) og kortikosteroider (D07A til udvortes brug, som udgør >80% af det samlede forbrug i denne gruppe. Der er et vist forbrug i denne gruppe (59,7 mio. DDD), og svampe midlet ketoconazol kommer akkurat ind på en 25. plads på L25. Svampe dræbende midler kan p.g.a. af deres formål have et potentiale for effekter i miljøet, men kan ikke vurderes nærmere her, da dosisopgivelsen ikke kan omregnes til mængder.

#### *Kønshormoner m.m. (G)*

Gruppe G (Kønshormoner m.m.) indeholder p-piller (G03A) som alene udgør 60% af forbruget. Midler fra undergrupperne østrogener (G03C) og gestagener og østrogener (G03F) anvendes også hyppigt og findes på L25. Samlet er disse tre grupper godt 90% af forbruget af kønshormoner, som i alt udgør 190,5 mio. DDD. Der er beskrevet effekter (feminisering af fisk) på dyrelivet i floder, som modtager rensset spildevand, og gruppen med kønshormoner skønnes derfor at indeholde stoffer med potentiale for miljøeffekter.

#### *Hormoner til systemisk brug (H)*

Der er ingen enkelt midler der anvendes i ret stort omfang inden for gruppe H (Hormoner til systemisk brug) og der er heller ingen hormoner fra denne gruppe på L25. Forbruget udgøres næsten udelukkende af kortikosteroider (H02A) og skjoldbruskkirtelhormoner (H03A). Da hormoner ofte er virksomme i meget små mængder kan det ikke på forhånd afvises at gruppen kan indeholde stoffer med potentiale for miljøeffekter. Det er dog ikke muligt at vurdere denne gruppe.

#### *Infektionssygdomme (J)*

Antibiotika udgør 95% og penicillin alene 65% af forbruget i gruppe J (Infektionssygdomme), som samlet udgør 22,5 mio. DDD. Antibiotika er virksomme i lave doser og udgør en særlig problemstilling både med hensyn til resistensdannelse og sensibilisering/allergiske reaktioner hos mennesker. På basis af en anslået gennemsnitlig DDD kan det samlede forbrug opgøres til næsten 34 tons, og alene på den baggrund (det næsthøjeste forbrug) kan effekter i miljøet ikke udelukkes.

#### *Cancermidler m.m. (L)*

Forbruget af cancermidlerne i gruppe L (Cancer m.m.) omfatter især cellegifte, hormoner (og hormonantagonister) og immunsystemhæmmende midler, og de har generelt ikke en opgivet DDD. Midlerne anvendes hyppigt på sygehuse, som ikke er med i lægemiddelstatistikken, men det formodes at forbruget kan være stigende i den primære sektor når cancerpatienter behandles i hjemmet. Da midlernes formål typisk er at ændre vækstmønsteret af celler i en organisme, har disse stoffer et naturligt potentiale for miljøeffekter.

#### *Muskler, led og knogler (M)*

I denne gruppe findes midler mod gigt, som udgør 87% af det samlede forbrug. Ibuprofen (nr. 7 på L25) er hyppigt anvendt og udgør godt 45% af det samlede forbrug på 63,8 mio. DDD. Da den resterende mængde formodes at være fordelt på flere lægemidler, vurderes gruppen ikke som sådan, at indeholde kandidater til potentielle miljøproblemer ud over ibuprofen.

#### *Centralnervesystemet (N)*

I gruppe N (Centralnervesystemet) er stærke (N02A) og svagere smertestil-lende midler (N02B) blandt undergrupper med højt forbrug, men også midler mod neuroser (N05B), sove- og beroligende midler (N05C), samt antide-pressiva (N06A) anvendes i store mængder. En stor del af forbruget kan hen-føres til de to smertestillende midler paracetamol og acetylsalicylsyre. Ci-talopram er en af de ofte omtalte "lykkepiller" som findes i denne gruppe, mens der ellers især er tale om beroligende midler. I gruppen som helhed forbruges 356,3 mio. DDD, hvilket er det næsthøjeste forbrug. Denne gruppe vurderes, at kunne indeholde kandidater til potentielle miljøproblemer, da stofferne ofte er virksomme i små mængder og for nogle enkeltstoffers ved-kommende anvendes i store mængder (der er seks midler på L25).

#### *Parasitmidler (P)*

Der anvendes 5,2 mio. DDD i gruppe P (Parasitmidler), som næsten udeluk-kende er malariamidler. Parasitmidler har p.g.a. af deres formål (at dræbe organismer) et potentiale for effekter i miljøet, men det skønnes umiddelbart ikke sandsynligt at forbruget i Danmark er stort nok til at give en påvirkning i miljøet.

#### *Åndedrætsorganer (R)*

I gruppe R (Åndedrætsorganer) er der især tale om næsemidler (R01A), to typer midler mod astma (R03A og R03B) samt antihistaminer (R06A). Der er to astmamidler på listen over de mest anvendte lægemidler. Der forbruges samlet 190 mio. DDD årligt, som samlet anslås til ca. 1,5 ton. Da stofferne er aktive i lave koncentrationer kan der med baggrund i forbruget være kandi-dater til potentielle miljøproblemer. Der anvendes typisk inhalator som for-modentlig giver et lavt spild af aktivt stof ved brug.

#### *Sanseorganer (S)*

Der er generelt ikke DDD på midler i gruppe S (Sanseorganer), ud over midler mod glaukom (S01E) som udgør 13,4 mio. DDD. Forbruget målt på omsætning udgøres for 90% vedkommende af øjenmidler. På grund af det begrænsede forbrug og en formodning om at der anvendes flere forskellige midler, skønnes der ikke at være miljøeffekter forbundet med anvendelsen af disse midler i den primære sektor.

#### *Diverse (V)*

I gruppe V (Diverse) findes forskellige midler til diagnostik og behandling som der ikke opgives DDD for. Målt på omsætning udgør gruppen ca. 0,4% af den samlede omsætning, og med et formodet lille og differentieret forbrug skønnes der ikke at være miljøeffekter forbundet med anvendelsen af disse midler i den primære sektor.

#### *Magistrelle midler*

Magistrelle lægemidler som produceres lokalt på apoteker kan ikke umid-delbart opgøres i DDD. Målt i omsætning udgør de ca. 1% af den samlede omsætning i den primære sektor. Gruppen kan i princippet omfatte læge-midler fra alle foregående nævnte ATC grupper. Der forventes ikke miljøef-fekter forbundet alene med lægemidlers brug som magistrelle midler.

### **5.5.2 ATC gruppering af de mest anvendte lægemidler**

De 25 mest anvendte lægemidler falder i otte ATC-grupper (se Tabel 5.3). Grupperne C (Hjerte og kredsløb), G (Kønshormoner m.m.) og N (Central-nervesystem), har et højt forbrug i DDD. Hvis forbruget i de enkelte ATC grupper opgøres efter antallet af stoffer på L25 overstiger gruppe B (Blod og bloddannende organer) grupperne C, G og N som stadig ligger højt, men også gruppe M (Muskler, led og knogler) kommer ind i billedet som mulige problemgrupper. I begge disse grupper skyldes fokuseringen at enkelte læ-gemidler, henholdsvis acetylsalicylsyre og ibuprofen, anvendes i meget store mængder.



Disse overvejelser er dog plaget af et indbygget problem når der tages udgangspunkt i de 25 mest anvendte lægemidler. Grupper, som samlet kan have et stort forbrug i DDD, men hvor forbruget er fordelt på flere forskellige lægemidler, vil ikke blive fanget af screeningen. I denne opgørelse bemærkes fraværet af grupperne H (Hormoner) og J (Infektionssygdomme).

## 5.6 De 25 mest anvendte lægemidler

*Omregning fra DDD til vægt pr. år*

En opgørelse over forbruget af de 25 mest anvendte lægemidler i Danmark (L25) målt i DDD fremgår af Tabel 5.3. For de aktive stoffer 1-4,7,9-14,16-21 og 24 blev konverteringen foretaget på baggrund af data tilgængelige i WHO's liste /14/. For stoffer, der indgives i form af f.eks. inhalationspulver, spray eller væske vælges her som "worst case" den højeste konverteringsfaktor for aktiv stoffet i den ATC gruppe. Konverteringen af de øvrige stoffer er nævnt herunder.

*Særtilfælde*

Konverteringen af DDD for acetylsalicylsyre (stof 3 og 6 i Tabel 5.3) foretages her på grundlag af den under N02B i /45/ forslåede dosering på 3 g/dag.

På samme vis foretages konverteringen af blandingspræparater bestående af gestagen og østrogen (stof 5 i Tabel 5.3) på baggrund af /45/ som "worst case" med en dosering på 5 mg/dag. For kombinationspræparater indeholdende desogestrel og østrogen (stof 15 i Tabel 5.3) foretages konverteringen ligeledes på baggrund af /45/. Det påregnes her som "worst case", at 1 DDD af disse præparater svarer til 0,15 mg desogestrel og 30 µg østrogen.

Konverteringen af DDD for enalapril foretages på baggrund af /45/. Som "worst case" regnes det med, at 1 DDD svarer til 20 mg enalapril.

For hydrochlorthiazid og ketoconazol er en konvertering ikke mulig, da der ikke findes oplysninger i /14/ eller /45/, der muliggør konvertering af grupperne. Behandlingen med svampemidlet ketoconazol er formodentlig individuel, idet dette lægemiddel anvendes efter behov. Disse stoffer vil ikke blive yderligere vurderet.

Mælkesyreproducerende organismer (stof 8) er naturligt forekommende bakterier og de kan ikke vurderes efter økotoxikologiske retningslinier, men vurderes ikke at kunne påvirke miljøet. Kalium (stof 9) er også naturligt forekommende i høje koncentrationer og det vurderes ikke, at lægemiddelrelaterede ændringer i den naturlige kaliumkoncentration vil forekomme. Hydrogenperoxid (stof 24 i Tabel 5.3) er et oxidationsmiddel, som mister sin effekt ved reduktion. Den finder efter al sandsynlighed sted allerede ved mødet med store mængder organisk stof i spildevandsystemet og anses derfor ikke for at kunne udgøre nogen fare for miljøet. For disse stoffer vil en konvertering af de oplyste døgndoser ikke blive foretaget og de vil ikke blive yderligere vurderet.

**Tabel 5.3**

**Opgørelse af forbruget af de 25 mest anvendte lægemiddelstoffer i 1997 (L25).**

*Consumption of the 25 most used pharmaceuticals in 1997 (L25).*

Nr	Aktive indholdsstoffer	ATC-gruppe	Anvendelse	Forbrug /11/ mio. DDD	Konvert. faktor mg aktiv stof/DDD /14/	Beregnet mængde aktivt stof i 1997 ( kg)
1	Furosemid	C03CA01	Loop-diuretikum	93,6	40	3.744
2	Paracetamol	N02BE01	Svagere smertestill. middel	82,8	3.000	248.250
3	Acetylsalicylsyre	B01AC06	Mod blodpropper	70,9	3.000	211.270
4	Bendroflumethiazid og kalium	C03AB01	Thiazide	66,8	2,5	167
5	Gestoden og østrogen	G03AA10	P-pille	37,1	Gestoden   1,0 Østrogen   0,05	37,1 1,9
6	Acetylsalicylsyre, komb. excl. Psych.	N02BA51	Svagere smertestillende middel	30,8	3.000	92.400
7	Ibuprofen	M01AE01	Mod gigt (NSAID)	28,2	1.200	33.792
8	Mælkesyreproducerende organismer	A07FA01	Tarmfloraregulerende middel	27,4	Ikke beregnet	Ikke beregnet
9	Kaliumchlorid	A12BA01	Kalium	26,7	Ikke beregnet	Ikke beregnet
10	Amlodipin	C08CA01	Selektiv kalciumantagonist	26,4	5	132
11	Budesonid	R03BA02	Inhalationsmiddel (astma)	25,8	1,5	38,7
12	Terbutalin	R03AC03	Adrenergt inhalationsmiddel (astma)	23,7	20	475
13	Estradiol	G03CA03	Østrogen	23,7	5	119
14	Nitrazepam	N05CD02	Sovemiddel og beroligende middel	23,2	5	116
15	Desogestrel og østrogen	G03AA09	P-piller	22,7	Desogestrel   0,2 Østrogen   0,03	3,4 0,7
16	Enalapril	C09AA02	Acetylcholinesterase-hæmmer	20,8	20	416
17	Diazepam	N05BA01	Mod neuroser	20,7	10	207
18	Zopiclon	N05CF01	Sovemiddel og beroligende middel	19,2	7,5	144
19	Citalopram	N06AB04	Antidepressivum	18,4	20	368
20	Salbutamol	R03AC02	Adrenergt inhalationsmiddel mod astma	17,0	10	170
21	Xylometazolin	R01AA07	Næsemiddel til lokal brug	16,7	0,8	13,3
22	Digoxin	C01AA05	Hjerteglykosid	16,5	0,25	4,13
23	Hydrochlorthiazid og kaliumsparende midler	C03EA01	Kaliumsparende diuretika	16,0	Ikke beregnet	Ikke beregnet
24	Hydrogenperoxid	A01AB02	Mod sygdomme i mundhule og tænder	15,3	Ikke beregnet	Ikke beregnet
25	Ketoconazol	D01AC08	Mod svamp til udvortes brug	14,7	Ikke beregnet	Ikke beregnet

### 5.6.1 Screening af lægemidler

I den foregående tabel placeres furosemid og bendroflumethiazid højt målt i DDD, sammen med de smertestillende præparater og kønshormonerne. Ved rangordning alene efter forbrug i kg/år (1997) ligger de smertestillende præparater stadig i top. Acetylsalicylsyre (samlet), paracetamol og ibuprofen er langt de hyppigst anvendte lægemidler. Der er dog stor forskel på de anvendte mængder for lægemidlerne. Fra de to førstnævnte til nummer fem til syv (terbutalin, enalapril og citalopram) på listen falder forbruget næsten en faktor 1000 fra godt 300.000 kg til 300 kg og videre til p-pille midlerne på omkring 3 kg/år.

**Tabel 5.4**

**Lægemidler ordnet efter forbrug i kg i 1997.**

*Ranking of pharmaceuticals according to consumption in kg in 1997.*

Lægemiddel	Forbrug (kg)/år
Acetylsalicylsyre (samlet)	305.350
Paracetamol	248.250
Ibuprofen	33.792
Furosemid	3.744
Terbutalin	475
Enalapril	416
Citalopram	368
Diazepam	207
Salbutamol	170
Bendroflumethiazid og kalium	167
Zopiclon	144
Amlodipin	132
Estradiol	119
Nitrazepam	116
Budesonid	38,7
Gestoden (P-pille kombination)	37,1
Xylometazolin	13,3
Digoxin	4,1
Destrogestrel (P-pille kombination)	3,4
Østrogen (P-pille kombinationer)	2,6

En pragmatisk udvælgelse alene baseret på forbruget kan f. eks. pege på de fire stoffer, hvoraf der årligt anvendes mere end 1000 kg. Med inddragelse af lægemiddelforbruget målt i doser (DDD) byttes der rundt på rækkefølgen i toppen. Det er dog stadig paracetamol, acetylsalicylsyre, furosemid, bendroflumethiazid og ibuprofen som går igen. En væsentlig tilføjelse ved opgørelse på dosis er desogestrel og østrogen, som er aktive i meget lave koncentrationer.

## 5.7 Kandidatliste

Udpegning af lægemiddelgrupper, hvor der kan være potentiale for miljøeffekter, er baseret på forbruget i kg/år (hvor det har været muligt at beregne et forbrug) og en generel vurdering af gruppens anvendelse. De følgende grupper skønnes at kunne have potentiale for miljøeffekter:

- Hjerte og kredsløb (C)
- Kønshormoner m.m. (G)
- Infektionssygdomme (J)
- Cancermidler m.m. (L)
- Centralnervesystemet (L)
- Åndedrætsorganer (R)

Baseret på den overordnede vurdering vil et bud på lægemidler, der i lyset af det tilgængelige materiale bør vurderes nærmere være: acetylsalicylsyre, ibuprofen, furosemid, bendroflumethiazid, østrogen og paracetamol. Ibuprofen, furosemid og østrogener blev også udpeget i /1/ som kandidater til miljøeffekter af human anvendelse af lægemidler.

Enkelte lægemidler:

- acetylsalicylsyre
- ibuprofen
- furosemid
- bendroflumethiazid
- østrogen/gestoden/destrogestrel og
- paracetamol

# 6 Lægemidlers vej til miljøet

## 6.1 Omdannelse af lægemidler

De følgende kapitler beskriver lægemidlers generelle vej til miljøet, når de indtages af mennesker ved normal terapeutisk anvendelse. Et resumé af denne del af et lægemiddels livscyklus bliver: Efter indtagelse optages midlet helt eller delvis, og omdannes (typisk) i leveren. Midlet udøver sin effekt (før eller efter omdannelse) og udskilles med urin eller fæces. Lægemidlet, som nu kan befinde sig i sin aktive eller inaktive, omdannede eller uomdannede form, transporteres i spildevandssystemet til renseanlægget. I renseanlægget kan det blive nedbrudt eller ende i slam eller udløb. Herefter kan det eventuelt udøve en effekt i miljøet.

Afsnittene beskriver følgende forhold ved omsætningen af lægemidlerne:

- Forekomsten af lægemidler som aktive og inaktive (prodrugs)
- Optagelse og omdannelse i mennesker
- Udskilte typer af lægemidler
- Nedbrydning i spildevandssystemet
- Skæbne i renseanlæg

Den form et lægemiddel indgives i, dets omdannelses- og udskillelsesprodukter er et centralt område for en miljøvurdering af stoffet. Informationen kan være kendt for myndigheder i form af fortrolige oplysninger om lægemidlet.

### 6.1.1 Generelle omdannelsesveje i mennesker

Lægemidlers omdannelsesveje deles i to generelle typer: fase I og fase II. Nogle lægemidler udskilles uforandrede fra kroppen, men langt de fleste lægemidler omdannes i kroppen til enten fase I eller fase II metabolitter. Dette tjener til at øge udskillelsen af stofferne ved at gøre dem mere vandopløselige.

#### *Fase I*

Ved fase I metabolisering sker der en oxidation, reduktion, hydrering, dehalogenering eller hydrolyse af modermolekylet. Fase I metabolitter kan være mere giftige end modermolekylet. Formålet med fase I metabolisering er introduktion af en funktionel gruppe, der egner sig til videre omdannelse i fase II metaboliseringen.

#### *Fase II*

Ved fase II metabolisering sker der en konjugering, hvor lægemidlet eller fase I metabolitten kombineres med et vandopløseligt molekyle, som bevirker at det samlede molekyle kan udskilles i nyrene. For de fleste lægemiddelstoffer resulterer dette i inaktive metabolitter, men for lægemidler der gives som "prodrugs" resulterer konjugeringen i en aktivering. Det er typisk glutathion eller glucuronsyre som er de konjugerende stoffer.



Efter omdannelse vil lægemiddelmetabolitter blive udskilt, og der kan både være tale om fase I eller fase II stoffer. Omdannelsen kan også gå direkte til fase II afhængig af moderstoffets kemiske struktur.

Resultaterne af omdannelsen er:

1. Modermolekylet omdannes til en mere polær metabolit ofte ved addition af en ioniserbar gruppe som f.eks. glutathion.
2. Udskillelsen af lægemidlet gøres nemmere og elimineringsraten fra væv og dermed kroppen øges.

Efter eliminering fra kroppen via nyrerne kan metabolitterne i særlige tilfælde omdannes til det oprindelige lægemiddel ved fraspaltning af konjugatet. I tilfælde hvor resultatet af fase I omdannelsen eller det ukonjugerede stof var et biologisk aktivt stof kan der efter udskillelsen opnås en reaktivering af den udskilte metabolit.

Da de færreste lægemidler absorberes 100 % i kroppen vil en varierende fraktion altid udskilles som moderstoffet. Absorptionen af lægemidlerne er meget varierende, men det betragtes generelt som acceptabelt, når mere end 50% af midlet optages i kroppen. For de fleste af de lægemidler som omtales i dette projekt, rapporteres om optagelse i størrelsesordenen 80-90%.

For lægemiddelgrupperne kan der ikke gives mere præcis information om metabolisering end ovenstående uden yderligere viden om de enkelte stoffer i grupperne. For kandidatstofferne gives der her en kort beskrivelse af omdannelse i mennesket.

### 6.1.2 Omdannelse af kandidatstoffer

#### *Acetylsalicylsyre*

Acetylsalicylsyre metaboliseres i kroppen først ved en indledende fase I metabolisering til salicylsyre. Ved den påfølgende fase II metabolisering kan salicylsyre normalt kun konjugeres med glucuronsyre eller glycin /15/. Brugen af acetylsalicylsyre vil derfor give anledning til forekomst af uomsat acetylsalicylsyre og ved omdannelse af udskilte konjugater til salicylsyre og mere nedbrudte derivater.

#### *Furosemid*

Furosemid udskilles uomsat og som glucuronsyrekonjugeret furosemid. Der er indiciet for at stoffet også udskilles som saluamine (CSA), men om dette stof er en egentlig metabolit eller blot et fotolyseprodukt af glucuronidet er dog tvivlsomt /16/. Det er dog overvejende sandsynligt, at CSA kan dannes ud fra både furosemid og glucuronidet ved fotolyse. CSA kan derfor genfindes i spildevand.

#### *Bendroflumethiazid*

Bendroflumethiazid undergår metabolisme, men det har ikke været muligt at afgøre hvilke metabolitter som udskilles. I størrelsesordenen 30 % af indgivet bendroflumethiazid udskilles uomsat /17/.

#### *Østrogen/gestoden/desogestrel*

Naturlige østrogener optages nemt i mave-tarmkanalen og undergår umiddelbart efter optagelsen metabolisme. Naturlige østrogener udskilles både uomsat og som metabolitter hovedsageligt via urinen /17/.

#### *Ibuprofen*

Ibuprofen metaboliseres med en glucuronsyrekonjugering via 2-hydroxy ibuprofen og carboxy ibuprofen. Det er muligt, at glycorunidet kan hydrolyseres og omdannes til fase I metabolitter, men ikke til ibuprofen. Ibuprofen udskilles uomsat (1%) og som konjugeret ibuprofen (14%) /17/. Den resterende mængde udskilles formodentlig som fase I metabolitter.

Paracetamol optages 95-97 % i kroppen og udskilles hovedsageligt som glucuronsyre- og sulfatkonjugater /5/. Begge typer konjugater kan efter udskillelse omdannes til paracetamol ved hydrolyse og derved reaktiveres. Paracetamol udskilles uomsat i små mængder (ca. 5 %) /17/.

## **6.2 Omdannelse af lægemidler i renseanlæg, og fordeling i spildevand og slam**

### **6.2.1 Kildetyper**

Der er tre væsentlige kildetyper til tilførsel af lægemidler til offentlige spildevandssystemer:

- 1) Virksomheder der fremstiller eller distribuerer lægemidler
- 2) Hospitaler og andre behandlingscentre
- 3) Private husholdninger.

Industriel produktion af aktivstoffer, produktion af lægemidler og pakning af lægemidler vil kunne resultere i en vis løbende udledning af aktivstoffer i små mængder. På grund af de sædvanligvis høje omkostninger, kvalitets- og miljøkrav i medicinalbranchen må det dog antages, at de løbende udslip er små. Desuden har medicinalvirksomheder også ofte en vis intern forrensning af processpildevand før udledning til offentligt kloaknet eller recipient. Omfang og karakter af uheldsbetingede udslip skønnes ikke mulige at beskrive generelt. Da projektet omfatter normal terapeutisk brug er vurdering af industriforhold ikke indeholdt i projektet.

Hospitaler og private husholdninger er i denne sammenhæng meget lig hinanden i den forstand, at hovedparten af de udledte stoffer må antages at være aktivstoffer og/eller metabolitter, der udledes med det sanitære spildevand efter ekskretion fra mennesker med urin eller fæces. Derudover kan der på hospitaler være tale om en vis udledning i forbindelse med håndteringen af lægemidler samt fra driften af laboratorier, mens der i de private husholdninger til gengæld må regnes med, at en vis mængde ubrugt medicin skylles ud i kloakken. Der tages udgangspunkt i normal terapeutisk anvendelse af lægemidlerne.

Forskellen mellem de to kildetyper er primært, at hospitaler må betragtes som ret store punktkilder samt at de håndterer nogle former for medicin (f.eks. cytotoxiske stoffer til behandling af cancer), som udgør en mindre andel af lægemiddelforbruget i den primære sektor.

### **6.2.2 Transport gennem og processer i spildevandssystemer**

Lægemidler og deres metabolitter, der udledes med spildevand til det offentlige kloaknet blandes umiddelbart op med det øvrige spildevand, der udgør et biologisk aktivt miljø med højt indhold af næringstoffer og organisk materiale på både opløst og partikulær form. Der er således principielt mulighed for biologisk transformation og nedbrydning af stofferne allerede under transporten til renseanlægget. I praksis er opholdstiden i kloaksystemet dog så kort (minutter eller få timer, afhængigt af systemets størrelse samt af det aktuelle spildevandsflow, der i mange systemer kan påvirkes kraftigt af nedbør), at omsætningen først for alvor finder sted i selve renseanlægget.

Danske renseanlæg indeholder i dag stort set alle de samme principielle processer og procestrin, mens den teknologiske udførelse naturligvis kan være forskellig:

På de større anlæg indledes der med primær bundfældning af suspenderet stof i det indkommende spildevand, hvorefter det ledes videre til biologisk rensning i et aktiv-slam anlæg. På mindre anlæg kan det indledende bundfældningstrin være udeladt og dér ledes spildevandet altså direkte til aktiv-slam anlægget. Primærslammet er ustabil og skal behandles ved anaerob udrådning (mest almindeligt) eller aerob stabilisering førend det kan afvandes og anvendes til gødningsformål, deponeres eller forbrændes.

I aktiv-slam anlæg omsættes organisk stof og næringssalte under aerobe forhold ved omrøring/beluftning af spildevandet i store, åbne tanke. Det er væsentligst en lang række bakterier, der er ansvarlige for de biologiske processer, men der findes også svampe, protozoer og metazoer i anlæggene i varierende omfang. Både N (kvælstof)- og P (fosfor)-fjernelse finder i dag almindeligvis også sted i forbindelse med aktiv-slam processerne. Dette gælder såvel biologisk som kemisk P-fjernelse.

I aktiv-slam anlægget kan der principielt ske følgende med et lægemiddel:

- a) Iltning til kuldioxid og diverse næringssalte, dvs. fuldstændig biologisk nedbrydning.
- b) Indbygning i biomasse (slam).
- c) Transformation/nedbrydning til andet organisk stof (metabolitdannelse).
- d) Ingen nedbrydning i anlægget.

I de to første tilfælde er stoffet fuldstændig omdannet og vil ikke kunne belaste miljøet, hverken via det rensede spildevand eller det dannede slam. Sker der ingen eller kun delvis omdannelse af stoffet vil det blive emitteret til miljøet med det rensede spildevand, med det dannede slam (såfremt dette ikke blot forbrændes) eller til luften (stripning). Hvilken af disse transportveje, der vil være dominerende, afhænger af det specifikke stofs fysisk-kemiske egenskaber (primært vandopløselighed, flygtighed og sorptionsegenskaber).

Mikrobielle omsætningsprocesser vil i langt de fleste tilfælde være de dominerende ved nedbrydningen af kemiske stoffer i et renselanlæg, men både exo-enzymatiske processer og rent kemiske processer som hydrolyse og fotolyse kan også have betydning (sidstnævnte processer er dog ikke specielt knyttet til renselanlæggene). Det kan således nævnes, at de glucuronsyrekonjugater, som mange lægemidler omdannes til og udskilles fra kroppen som (f.eks. paracetamol), i et vist omfang kan nedbrydes enzymatisk i renselanlæg /24/ og derved for nogle stoffer tilbagetransformeres til aktivstoffet. Berger et al. (1986, cit. i /1/) har vist, at kloramfenikolglucuronid og N-4-acetyleret sulfadimidin, som begge er fase II metabolitter, omdannes til moderstoffet i gylle. Hvor ustabile fase II metabolitter generelt er i miljøet, har det ikke indenfor rammerne af projektet været muligt at finde undersøgelser af.

Fra aktiv-slam anlægget ledes spildevandsstrømmen gennem en efterklaringsstank, hvor slam sedimenterer og hvorfra det rensede spildevand ledes til recipienten. Noget af slammet tilbageføres til aktiv-slam anlægget for at holde de biologiske processer i gang på et stabilt niveau, mens overskuddet enten afvandes direkte eller eventuelt først sendes til yderligere stabilisering i en rådnetank (anaerob omdannelse). Det afvandede slam kan enten udbringes på jord (hvis kvalitetskravene kan overholdes), forbrændes eller eventuelt deponeres.



### 6.2.3 Nedbrydnings- og fordelingsdata

I det foregående afsnit er de principielle processer og omsætninger i et almindeligt dansk renseanlæg kort beskrevet. Det fremgår indirekte af beskrivelsen, at en lav udløbskoncentration af et stof i forhold til den registrerede indløbskoncentration ikke nødvendigvis betyder, at stoffet er omsat i renseanlægget, det kan også være akkumuleret i det dannede slam eller eventuelt (for flygtige stoffer) være strippet af.

Der findes ikke mange oplysninger om lægemidler og lægemiddelmetabolitter opførsel og skæbne i renseanlæg. For en række lægemidler er data, der relaterer sig til deres omsættelighed og fordeling blandt andet i renseanlæg, angivet i Tabel 6.1. Oktanol-vand koefficienter er fundet i litteraturen, i en database over målte værdier /18/ eller beregnet med software /19/.

Mens vandopløseligheden af aktivstoffer i lægemidler dækker et ganske stort spektrum er deres fase II metabolitter (typisk glucuronsyre-konjugater) generelt ret vandopløselige. Derfor antages det som udgangspunkt, at metabolitternes affinitet til partikulært organisk materiale er forholdsvis begrænset. Lægemidler har typisk mange funktionelle grupper, og det kan være vanskeligt at forudsige deres sorptionsforhold. Det skønnes dog, at metabolitterne ikke i større omfang adsorberes til slam, og deres vandopløselighed indikerer tillige, at afstripping til atmosfæren heller ikke vil være den dominerende emissionsrute.

EU anviser i sit Technical Guidance Document (TGD) for risikovurdering af kemikalier /9/ den hollandske SimpleTreat 3.0 model til at beskrive skæbnen af organiske miljøfremmede stoffer i et typisk biologisk renseanlæg (aktivslam anlæg med primær fældning).

I følge denne model vil et kemisk stof med moderat lav flygtighed ( $\log H = 0$ , hvor  $H$  er Henry's lov konstant i  $\text{Pa} \times \text{m}^3 \times \text{mol}^{-1}$ ), som det vil være typisk for lægemidler, fordele sig med mere end 50% af indløbsmængden til slamfasen, hvis  $\log K_{ow}$  er større end ca. 3,9 for ikke-nedbrydelige (inerte) stoffer og ca. 4,3 for let bionedbrydelige stoffer (jf. OECDs kriterier).

Mere end 50% af indløbsmængden vil passere uomdannet ud med det rensede spildevand, hvis  $\log K_{ow}$  er mindre end ca. 3,8 for inerte stoffer og mindre end ca. 2,6 for stoffer med såkaldt iboende bionedbrydelighed (i modellen er hastighedskonstanten for nedbrydning sat til  $k = 0,1 \text{ h}^{-1}$ ). For let bionedbrydelige stoffer vil udløbsmængden altid være betydeligt mindre end 50% af indløbsmængden. Lige store mængder i udløb og i slam skulle i følge modellen blive observeret for stoffer med  $\log K_{ow}$  i intervallet 3,2 - 3,9 (3,2 for let bionedbrydelige stoffer og 3,9 for inerte stoffer).

**Tabel 6.1**

**Lægemidlers nedbrydelighed og oktanol-vand forhold. Relevans i Danmark er vurderet efter følgende princip: A omfatter L25 lægemidler som ikke er let nedbrydelige, samt hormoner, antibiotika og cancermidler; B er alle andre lægemidler som anvendes i Danmark, mens C dækker midler som ikke anvendes i Danmark.**

*Degradability and octanol-water coefficient for various pharmaceuticals. The relevans for Denmark is assessed as follows: A covers pharmaceuticals on L25 which are not readily biodegradable, hormoner, antibiotics and cancerdrugs; B is assigned to all other pharmaceuticals used in Denmark, while C denotes those not used in Denmark.*

Navn	Relevans i DK <sup>+</sup>	CAS-nr	LogK <sub>ow</sub> ± 95% konfidensinterval	Nedbrydelighed, /ref/
Acetylsalicylsyre	B (L25)	50-78-2	1,19 /18/	Let bionedbrydelig /24/
Amitriptylin	C	50-48-6	4,92 /20/	Ikke bionedbrydelig /24/
Amlolidin	A (L25)	88150-42-9	3 /20/	Ingen nedbrydningsdata
Ampicillin	A	69-53-4	1,35 /21/	48% bionedbrydelig /24/
Bendroflumethiazid	A (L25)	73-48-3	1,19 /22/	Ingen nedbrydningsdata
Budesonid	A (L25)	51333-22-3	1,36±0,42 /19/	Ingen nedbrydningsdata
Citalopram	A (L25)	59729-33-8	2,86±0,48 /19/	Ingen nedbrydningsdata
Clofibrat	C	637-07-0	3,32±0,34 /19/	Ikke bionedbrydelig /24/
Clofibrinsyre (metabolit)	C	882-09-7	2,84 /5/	Ikke let bionedbrydelig /5/
Codein phosphat	B	52-28-8	-	Ikke bionedbrydelig /24/
Cyclophosphamid	A	50-18-0	0,63±0,40 /19/	Ikke bionedbrydelig /1/
Desogestrel	A (L25)	54024-22-5	6,59 ± 0,39 /18/	Ingen nedbrydningsdata
Dextropropoxyphen	B	469-62-5	4,18 /18/	Ikke bionedbrydelig /24/
Diazepam	A (L25)	439-14-5	2,82 /21/	Ingen nedbrydningsdata
Digoxin	A (L25)	20830-75-5	1,26 /21/	Ingen nedbrydningsdata
Enalapril	A (L25)	75847-73-3	4,22±0,58 /18/	Ingen nedbrydningsdata
Ephedrin (blandet gr.)	B	299-42-3	0,93 /18/	Let bionedbrydelig efter akklimatisering /24/
Erythromycin	A	114-07-8	2,54 /22/	Ikke bionedbrydelig /24/
Estradiol	A (L25)	50-28-2	4,01 /23/	Ingen nedbrydningsdata
Furosemid	A (L25)	54-31-9	2,03 /21/	Ingen nedbrydningsdata
Gestoden	A (L25)	60282-87-3	3,62±0,40 /19/	Ingen nedbrydningsdata
Hydrochlorthiazid	A (L25)	58-93-5	-0,07 /18/	Ingen nedbrydningsdata
Ibuprofen	A (L25)	15687-27-1	3,5 /21/	Iboende bionedbrydelighed /24/
Ifosfamid	A	3778-73-2	0,86 /23/	Ikke bionedbrydelig /1/
Ketoconazol	A (L25)	65277-42-1	4,35 /21/	Ingen nedbrydningsdata
Meprobamat	B	57-53-4	0,7 /18/	Ikke bionedbrydelig /24/
Methotrexat	A	59-05-2	2,28 /21/	Ikke let bionedbrydelig /5/
Methyldopa	B	555-30-6	0,12±0,38 /19/	Ikke bionedbrydelig /24/
Metronidazol	A	443-48-1	-0,02 /18/	Ikke bionedbrydelig /24/

Navn	Relevans i DK <sup>+</sup>	CAS-nr	LogK <sub>ow</sub> ± 95% konfidensinterval	Nedbrydelighed, /ref/
Naproxen	B	22204-53-1	3,18 /18/	Ikke bionedbrydelig /24/
Nitrazepam	A (L25)	146-22-5	2,25 /18/	Ingen nedbrydningsdata
Nicotinamid (vitamin)	B	98-92-0	-0,37 /18/	Let bionedbrydelig /24/
Paracetamol	B (L25)	103-90-2	0,49 /21/	Let bionedbrydelig efter akklimatisering /24/
- - -	A (L25)		0,46 /21/	Ikke let bionedbrydelig (57%, 28d, OECD 301F) /5/
Phenylpropanolamin	C	14838-15-4	0,67 /21/	Let bionedbrydelig efter akklimatisering /24/
Salbutamol	A (L25)	18559-94-9	0,01±0,37 /18/	Ingen nedbrydningsdata
Salicylsyre (metabolit)	B (L25)	69-72-7	2,24 /2/	Let nedbrydelig /5/
Sulfamethoxazol	A	723-46-6	0,89 /18/	Ikke bionedbrydelig /24/
Sulfasalazin	A	599-79-1	3,18±0,48 /19/	Ikke bionedbrydelig /24/
Tetracyclin	A	60-54-8	-1,3 /18/	Ikke bionedbrydelig /24/
Terbutalin	A (L25)	23031-25-6	0,48±0,36 /18/	Ingen nedbrydningsdata
Theobromin	C	83-67-0	-0,78 /18/	Let bionedbrydelig efter akklimatisering /24/
Theophyllin	B	58-55-9	-0,02 /18/	Let bionedbrydelig /24/
Tolbutamid	B	64-77-7	2,34 /18/	Ikke bionedbrydelig /24/
Zopiclon	A (L25)	146-22-5	2,25 /18/	Ingen nedbrydningsdata
Xylometazolin	A (L25)	526-36-3	4,91±0,36 /19/	Ingen nedbrydningsdata
Østrogen	A (L25)	56-53-1	5,07 /18/	Ikke bionedbrydelig /1/

#### 6.2.4 Forekomst og niveauer af stoffer i udløb fra renselanlæg

I Tabel 6.2 præsenteres data, primært fra Tyskland og i mindre omfang fra England, vedrørende niveauer af lægemidler i udløb fra renselanlæg. Medianværdierne ligger for langt de fleste stoffer under 1 µg/L, mens de fundne maksimalkoncentrationer i en række tilfælde når op på nogle få µg/L.

Fjernelsesgraden for en række lægemidler og metabolitter ved passage af et biologisk renselanlæg er blevet undersøgt i Tyskland /3/. Følgende fjernelsesprocenter blev fundet for 14 stoffer, der kunne påvises i både ind- og udløb:

- acetylsalicylsyre:	81%
- clofibrinsyre:	51%
- fenofibrinsyre:	64%
- bezafibrat:	83%
- ibuprofen:	90%
- diclofenac:	69%
- naproxen:	66%
- dimethylaminophenazon:	38%
- carbamazepin:	7%
- propanolol:	96%
- metoprolol:	83%

- gemfibrozil: 69%
- phenazon: 33%
- indometacin: 75%

Fjernelsesgraderne varierer fra blot 7% op til 96%, men fjernelsen af 10 ud af de 14 stoffer er større end 60%. For flertallet af stofferne er der ingen præcise informationer om deres nedbrydelighed eller fordeling mellem vand og slam, og det er derfor vanskeligt at vurdere, hvorvidt fjernelsen skyldes nedbrydning eller sorption til slamfasen. Forfatteren konkluderer også, at dette ikke kan afgøres på det foreliggende grundlag, men det antages, at lav  $\log K_{ow}$  og høj elimination er en indikation på nedbrydelighed.

For clofibrinsyre, metabolitten af lipidregulatoren clofibrat, kan der dog foretages en vurdering på basis af de forhåndenværende informationer om stoffets egenskaber. I Ternes' undersøgelse /3/ er der fundet en eliminationsgrad for clofibrinsyre på 51%. Stoffet anses for at være langsomt nedbrydeligt i miljøet, og det har en  $\log K_{ow}$  på ca. 2,8 (jf. Tabel 6.1). Ud fra en analogislutning til nært beslægtede stoffer som herbiciderne dichlorprop og mechlorprop skønnes clofibrinsyre at have et ret lavt damptryk ( $\log H \leq 0$ ) og bliver næsten ikke strippet af til atmosfæren. I følge den tidligere omtalte SimpleTreat 3.0 model må den observerede elimination i udløbet i dette tilfælde antages at skyldes en kombination af nedbrydning og sorption til slamfasen.

Ternes /3/ fandt i øvrigt i forbindelse med prøvetagning i en periode, hvor et kraftigt regnskyl omtrent fordoblede gennemstrømningen gennem anlægget, at de observerede eliminationsgrader blev signifikant reduceret. For flere stoffer, der ellers havde eliminationsgrader på 50-70% nåede eliminationsgraden dagen efter regnskyllet ned på under 10%, men steg derefter ret hurtigt igen. En undtagelse fra dette var bezafibrat, der på tredjedagen efter regnskyllet fortsat ikke blev reduceret mellem ind- og udløb.

**Tabel 6.2**

**Publicerede koncentrationer af lægemidler og deres metabolitter i udløb fra renseanlæg. Relevans for danske forhold er givet ved A, B eller C, se foregående tabelltekst.**

*Published concentrations of pharmaceuticals and their metabolites in effluents from sewage treatment plants. The relevans for Denmark is given by A, B, or C, as in previous table text.*

Navn	Relevans i Danmark	Udløbskoncentration (µg/L)		
		Medianværdi	Maksimalværdi	/ref/
Acetaminophen	B	n.d.	6,0	/3/
Acetylsalicylsyre	B	0,22	1,5	/3/
Aspirin	B	ca. 1		/1/
Betaxolol	B	0,057	0,19	/3/
Bezafibrat	B	2,2	4,6	/3/
Bisoprolol	C <sup>a</sup>	0,057	0,37	/3/
Carazolol	C	n.d.	0,12	/3/
Carbamazepin	B	2,1	6,3	/3/
Clofibrat	C	n.d.	n.d.	/3/
Clofibrinsyre (metabolit)	C	0,36	1,6	/3/
Cyclophosphamid	A	1-10	-	/1/
Diazepam	A (L25)	<1	-	/24/
Diclofenac	B	0,81	2,1	/3/
Dimethylaminophenazon	C	n.d.	1,0	/3/
Fenofibrat	C	n.d.	0,03	/3/
Fenofibrinsyre (metabolit)	C	0,38	1,2	/3/
Gemfibrozil	B	0,40	1,5	/3/
Ibuprofen	A (L25)	0,37	3,4	/3/
Ifosfamid	A (L25)	n.d.	2,9	/1/
- " -		1-10	-	
Indometacin	B	0,27	0,60	/3/
Ketoprofen	B	0,20	0,38	/3/
Koffein	B	ca. 1	-	/24/
Methotrexat	A	ca. 1	-	/1/
Metoprolol	B	0,73	1,3	/3/
Naproxen	B	0,30	0,52	/3/
Phenazon	B	0,16	0,41	/3/
Propanolol	B	0,17	0,29	/3/
Salbutamol	A (L25)	n.d.	0,17	/3/
Salicylsyre (metabolit)	A	n.d.	0,14	/3/
Terbutalin	A (L25)	n.d.	0,12	/3/

n.d.: under detektionsgrænsen. <sup>a</sup> Der anvendes bisoprololfumerat i DK.

Det kan nævnes, at clofibrinsyre bl.a. er blevet påvist i grundvand, flodvand og drikkevand i omegnen af Berlin /2/ i koncentrationer op til 4 µg/L. Påvisningerne i grundvand er sket i områder, hvor spildevand renses ved infiltration på dertil indrettede "sewage farms" og fundene i drikkevand var især markante, hvor drikkevandsboringerne var placeret nær flodbredder, og hvor en betydelig recharge ved infiltration af flodvand gennem bredderne finder sted. Det konkluderes i artiklen, at lignende forureninger vil kunne findes alle steder, hvor drikkevandsforsyningen er baseret på tilsvarende principper.

#### **6.2.5 Forekomst og niveauer af lægemidler i slam fra renseanlæg**

Der er ikke fundet oplysninger i litteraturen om forekomst og koncentrationer af lægemidler og deres metabolitter i spildevandsslam.

Det vurderes, at lægemidler eller metabolitter med  $\log K_{ow} > 3$  i betydeligt omfang vil fordele sig til slamfasen i et typisk dansk renseanlæg. Af lægemidlerne på L25 har kønshormonerne  $\log K_{ow}$  over 3, det gælder også for ibuprofen, enalapril, ketoconazol and xylometazolin. En række lægemidler har  $\log K_{ow}$  mellem 2 og 3, hvor adsorption til slam også kan være betydningsfuld. Dette gælder furosemid, amlolidin, diazepam, citalopram, zopiclon og acetylsalicylsyre-metabolitten salicylsyre.

# 7 Eksponering af og effekt på miljøet

I de følgende afsnit beskrives resultatet af litteraturudredningen fra:

- Målinger af lægemidler i miljøet
- Økotoxikologiske test
- Vurdering i forhold til akvatisk og terrestrisk miljø
- Vurdering af mulige effekter på mennesker
- Samlet vurdering af lægemidler og lægemiddelgrupper

I dette kapitel er eksponering af og effekt på miljøet beskrevet, hvor der har været data til rådighed for de 25 mest anvendte lægemidler i Danmark. Der er anvendt offentlig tilgængelig litteratur og søgt i US EPAs Ecotox database. Resultatet af denne dataindsamling er vist i bilagsmaterialet, hvor alle data er medtaget for både koncentrationer i miljøet og toksikologiske data. I kapitlet præsenteres kun et udvalg af disse data.

## 7.1 Beregning af teoretiske middel koncentrationer

### 7.1.1 Teoretisk middelkoncentration i spildevand

For de mest anvendte lægemidler i Danmark er der beregnet en teoretisk middel-koncentration (TMK), et "worst case" scenarium, for forekomsten af lægemidler i det akvatiske miljø under konservative antagelser for lægemidlets skæbne:

- omdannes ikke i mennesket
- nedbrydes ikke i rensningsanlæg
- det er den aktive form som udledes
- der medregnes ikke fortynding
- lægemidlet fordeler sig fuldstændig til enten slam eller vand

Den årlige spildevandsmængde i Danmark er sat til 750 mio. m<sup>3</sup> /25/. Beregningsmetoden vil være et konservativt ("worst case") estimat på den gennemsnitlige koncentration af lægemidlet i udløbet fra et rensningsanlæg. Det skal dog nævnes, at forhold som uens fordeling af kilder kan påvirke koncentrationen på det enkelte rensningsanlæg, samt at der er tale om årlige middelkoncentrationer, som over døgn, ugen, og årstiden kan ændres. Fremgangsmåden svarer til en fase I beregning efter /7/, hvor fjernelsesraten (R) er sat til nul og hvor der ikke beregnes fortynding (D). En detaljeret beregning, en egentlig PEC ("Predicted Environmental Concentration") iflg. /9/ eller beregning i fase 1 eller 2 efter /7/, falder udenfor dette projekts rammer.

**Tabel 7.1**

**Beregnet worst case koncentration af humane lægemidler i udløb fra rensningsanlæg under forudsætning af ingen tab eller fortynding (baseret på /11/).**

*Estimated worst case concentrations of human pharmaceuticals in effluents from sewage treatment plants under the assumption of no losses or dilution (based on /11/).*

Aktive indholdsstoffer	Anvendelse	Mængde aktivt stof forbrug i 1997 kg	Teoretisk middel koncentration (TMK) µg/L
Acetylsalicylsyre (sum)	Mod blodpropper og til smertestillende anvendelse	303.670	402
Paracetamol	Svagere smertestillende middel	248.250	380
Ibuprofen	Middel mod gigt (NSAID)	33.792	45
Furosemid	Loop-diuretikum	3.744	4,9
Terbutalin	Adrenerg inhalationsmiddel mod astma	474,6	0,63
Enalapril	ACE-hæmmer	416,0	0,55
Citalopram	Antidepressivum	367,8	0,49
Diazepam	Middel mod neuroser	207,1	0,28
Salbutamol	Adrenerg inhalationsmiddel mod astma	169,7	0,23
Bendroflumethiazid og kalium	Thiazide	167,1	0,22
Zopiclon	Sovemiddel og beroligende middel	144,1	0,19
Amlodipin	Selektiv calciumantagonist	132,2	0,18
Østrogen, sammenlagt	P-piller	121,1	0,19
Estradiol	Østrogen	118,5	0,16
Nitrazepam	Sovemiddel og beroligende middel	116,0	0,16
Budesonid	Inhalationsmiddel mod astma	38,7	0,05
Gestoden	P-piller	37,1	0,05
Xylometazolin	Næsemiddel til lokal brug	13,3	0,02
Digoxin	Hjerteglykoside	4,1	0,005
Desogestrel	P-piller	3,4	0,0045
Østrogen (sum)	P-piller	2,6	0,0036

På trods af de konservative antagelser ligger en betragtelig del af L25 lægemidlerne under 1 µg/L i "worst case" koncentration i udløb fra rensningsanlæg. Undtaget er de tre smertestillende midler (acetylsalicylsyre, paracetamol og ibuprofen) og furosemid.

Til orientering kan det nævnes, at ved beregning af koncentrationen af lægemidler efter forslaget til EU retningslinier for miljörisikovurdering af human medicin /7/ beregnes koncentrationen i miljøet i Fase 1 til ca. 5 gange lavere end her, idet der i den samlede spildevandsmængde medtages industrispildevand og regnvand, mens der i EU beregningen fortyndes 10x. Næ-



sten alle lægemidlerne på L25 ligger stadig over den nedre afskæringsværdi på 0,001 µg/L, hvorefter der skal foretages Fase 2 miljøvurdering efter EU retningslinierne.

### 7.1.2 Koncentration i slam

Beregninger af "worst case" koncentrationer i slam med anvendelse af samme forudsætninger og en årlig slammængde på 165.000 tons /26/ leder til en koncentration på omkring 1 g/kg for acetylsalicylsyre og paracetamol, mens ibuprofen og furosemid ligger på henholdsvis ca. 200 og 20 mg/kg. Koncentrationen af størstedelen af L25 lægemidlerne i slam ligger under 1 mg/kg. Disse beregninger antages at være et meget konservativt estimat, da midlernes kemiske egenskaber (bl.a. fordeling mellem slam og vand) ikke er medregnet. Det kan nævnes, at acetylsalicylsyres og paracetamols  $\log K_{ow}$  er under 2 og ikke antyder væsentlig adsorption til slam. Derimod vil ibuprofen sandsynligvis adsorbere ( $\log K_{ow} = 3,5$ ) og eventuelt også furosemid ( $\log K_{ow} = 2,0$ ). På grund af lægemidlers indhold af reaktive grupper er det dog ikke sikkert at disse simple estimater baseret på hydrofob interaktion kan beskrive stoffernes fordeling til slamfaser. Der er i litteraturen ikke fundet målte koncentrationer af lægemidler i slam og derfor er yderligere beregninger af koncentrationer ikke foretaget i denne rapport.

## 7.2 Forekomst i miljøet

Som beskrevet i de tidligere kapitler er eksponeringsvejen for humane lægemidler i miljøet efter indtagelse af produkterne udskillelse af disse via urin og fæces. Urin og fæces føres til rensningsanlæg, og videre herfra ud i miljøet med enten spildevandet eller med slam, der udbringes på markerne. En yderligere kilde kan være lækage fra kloaknettet, rensningsanlægget eller fra deponier med slam indeholdende medicin /5/. De sidst nævnte kilder er ikke medtaget i denne rapport.

Den faktiske mobilitet og omsætning af lægemidler i miljøet efter udledning er dårligt undersøgt i litteraturen. Ved regnskyl vil lægemidler fra udbragt slam teoretisk set kunne blive udvasket først til jorden og derefter til de akvatiske miljøer, herunder både floder/vandløb, søer, havet og grundvandet. Der er i flere tilfælde observeret lægemidler i drikkevand /1/, /2/, dog typisk i forbindelse med forurening fra punktkilder. Når lægemidlerne udledes til de akvatiske miljøer vil disse ved sedimentation og almindelig omsætning i miljøet også forekomme i sedimentet. Stoffernes udvaskningsrate samt toksicitet vil afhænge af hvor kraftigt stoffet absorberes til jord og sedimentpartikler. Oxolinsyre, flumequin og sarafloxacin blev absorberet til marine sedimenter, men oxolinsyre udviste stadig antibakterielle aktivitet trods bindingen /1/.

En del af den tilgængelige viden om lægemidler i vandmiljøet kan sættes i forbindelse med undersøgelser af udsivninger fra deponier eller af dumping af farmaceutisk affald til havs /27/. I Tabel 7.22 vises de internationale litteraturdata på koncentrationen i det akvatiske miljø af lægemidler, som er blandt de 25 mest anvendte i Danmark samt clofibrynsyre/clofibrat. Disse data er ikke fra punktkildeundersøgelser. Der er ikke fundet data på koncentrationer af disse lægemidler i det danske miljø og der kan være andre forbrugsmønstre i Danmark, som ville give anledning til andre koncentrationsniveauer. I bilagsmaterialet præsenteres tilgængelige data på koncentrationer af diverse lægemidler i miljøet.

**Tabel 7.2****Litteraturværdier for forekomst af humane lægemidler i miljøet. Spildevandsdata er medtaget for sammenlignelighed.***Published values of the occurrence of pharmaceuticals in the environment. Sewage effluent data included to allow for comparisons.*

Lægemiddel eller restprodukt	Terapeutisk brug	Koncentration i miljøet	Område /forhold	Reference
Aspirin (acetylsalicyl syre)	Smertestillende middel	~1µg/l	Spildevandsudløb	/24/
		max: 1,510 µg/L median: 0,13 µg/L	Udløb fra sedimentationstank	/28/
		max: 0,34µg/L 90% percentil: 0,16 µg/L	I floder og vandløb	/3/
		max: 1,5 µg/L median: 0,22 µg/L	I udløb fra rensningsanlæg	
Clofibrat/Clofibrac syre*	Lipid sænkende middel	~ 40ng/l	Flodvand	/24/
		6-270 ng/L	Drikkevand, Berlin	/2/
		< 0,5 - 1750 ng/L	Flodvand, Berlin	/29/
		< 0,5 - 220 ng/l	Flodvand, Europe	
		< 7 - 180 ng/L	Flodvand	/28/
		max: 1,56 µg/L median: 0,27 µg/L	Udløb fra sedimentationstanke	
		max: 0,55 µg/L median: 0,066 µg/L	Floder og vandløb	/3/
max: 1,6 µg/L median: 0,36 µg/L	I udløb fra rensningsanlæg			
Diazepam	Middel mod neuroser	<1µg/l	Spildevand udløb	/1/
		~10ng/l	Flodvand	
		~10ng/l	Drikkevand	
		max: 0,04 µg/L 90% percentil: 0,03 µg/L	Udløb fra sedimentationstanke	/3/
		Under detektionsgrænse	Floder og vandløb	
Ethinylestradiol	Hormoner	< 0,2 ng/L	Overfladevand	/1/
		0,3 - 0,5 ng/L	Udløb fra sedimentationstanke	
		2 - 15 ng/l	Flodvand	
		1 - 3 ng/l	Reservoir	
		< 5 ng/l	Drikkevand	
Ibuprofen	Smertestillende middel	max: 3,35 µg/l median: 0,26 µg/L	I udløb fra sedimentationstanke	/28/
		6 - 41 ng/l	Flodvand, Rhinen	

Lægemiddel eller restprodukt	Terapeutisk brug	Koncentration i miljøet	Område /forhold	Reference
		17 - 139 ng/l  max: 0,53 µg/L median: 0,07 µg/L  max: 3,4 µg/L median: 0,81 µg/L	Vand prøver fra forskellige floder  I floder og vandløb  I udløb fra rensningsanlæg	/3/
				NOTEREF
Salbutamol	Adrenergt inhalations middel mod astma	max. 0,17 µg/L  90% percentil: 0,072 µg/L  max: 0,035 µg/L	Udløb fra sedimentations tanke  Floder og vandløb	/3/
Terbutalin	Adrenergt inhalations middel mod astma	max. 0,12 µg/L  90% percentil: 0,087 µg/L  Under detektionsgrænse	Udløb fra sedimentations tanke  Floder og vandløb	NOTEREF  /3/
Østrogen	Hormon	0,2 til 0,5 nmol/l	Råt spildevand, Tel Aviv, Israel	/1/
Østrogen /estradiol og estrone	Hormoner	10µmol/day	Daglig udskilt med urin fra gravide kvinder	/1/

\*: Anvendes ikke i Danmark

Det ses udfra ovenstående tabel at der ofte er en højere koncentration af lægemidlerne i udløb fra rensningsanlæg end i floder og vandløb. Fortyndingsfaktoren fra koncentration i udløb ved rensningsanlæg til koncentration i floder og vandløb ligger imellem 1 og 75.

### 7.2.1 "Worst case" og målte koncentrationer

Ved sammenligning mellem Tabel 7.1 og Tabel 7.22 ses det, at for de lægemidler hvor der er målte data, er den beregnede koncentration i udløb et konservativt estimat. F.eks. er der målt en koncentration af acetylsalicylsyre på 1 µg/L, mens den beregnede koncentration er 282 µg/L. Dette skyldes sandsynligvis, at acetylsalicylsyre er let nedbrydeligt i rensningsanlæg. Koncentrationen af ibuprofen i miljøet er målt til mellem 6 ng/L til 0,53 µg/L og koncentrationen er som "worst case" beregnet til 45 µg/L.

## 7.3 Effekter i miljøet

### 7.3.1 Effekttyper

Lægemidler er udviklet for at være biologiske aktive og for at påvirke f.eks. bestemte steder i metabolismen eller i essentielle funktioner i den levende celle. Lægemidler kan derfor tænkes, selv i små koncentrationer, at have stor effekt på organismer, der er følsomme over lægemidlets virkningsmekanisme /5/. Ud fra denne betragtning er det derfor muligt at de mest miljøskadelige stoffer ikke er blandt de 25 vægtmæssigt mest anvendte stoffer. Der findes dog ikke tilstrækkelige økotoxikologiske data til at vurdere dette.

Visse lægemidler er udviklet til at have cytotoxiske effekter (f.eks. kemoterapeutiske midler). Disse produkter kan muligvis have en stor effekt i miljøet, da de påvirker det genetiske materiale i organismer.

Blandt 255 udvalgte kemikaliers evne til at inducere mutagenitet hos *Salmonella* bakterier fandtes furosemid /30/, som ikke var mutagen under de givne forsøgsbetingelser.

### 7.3.2 Toksicitets data

Tabel 7.3 præsenterer effektkoncentrationer fra økotoksikologiske tests med lægemidler. Der er kun medtaget testresultater for lægemidler som forekommer blandt de 25 mest anvendte stoffer i Danmark og for clofibrinsyre. I tabellen er medtaget data fra standard test metoder (OECD guidelines). Herved er ikke medtaget resultater fra test med bl.a. bløddyr og andre krebsdyr end *Daphnia sp.* Testresultater fra ikke standardiserede tests er dog medtaget, hvis testresultatet afviger fra effektniveauet observeret ved standard tests eller understøtter en enkeltstående observation.

I bilagsmaterialet præsenteres tilgængelige data for effektkoncentrationer fra økotoksikologiske test af lægemidler.

L25 er en liste af kemisk meget forskellige stoffer og det er derfor ikke muligt at give en generel vurdering af stoffernes økotoksicitet på forhånd. I Tabel 7.3, samt bilagsmaterialet, ses det, at der er observeret effekter på alle trofiske niveauer i forsøg med lægemidler. Bl.a. er det observeret at ibuprofen hæmmede aktivitet af en svamp, streptomycin hæmmede vækst af blågrønalger, furazolidone gav signifikante toksiske effekter hos myggelarver og der blev observeret mutagene effekter hos bakterier i urin fra patienter, der blev behandlet med f.eks. tinidazole.

#### Standard/ikke-standardtest

Den skal i denne forbindelse bemærkes at de forskellige virkemekanismer for lægemidler medfører at benyttelse af standard-økotoksikologisk test ikke altid vil afsløre eventuelle effekter fra midlerne. I forsøg af Henschel *et al.* /5/ med salicylsyre, paracetamol, clofibrinsyre og methotrexat viste resultaterne fra standard økotoksikologiske test metoder en højere tolerance for de tre sidstnævnte stoffer end resultaterne fra en ikke standardiseret test udført for at undersøge den specifikke virkemekanisme af stoffet (cytotoksitets- og proliferationstest med en fiskecelle linie). Det er derfor vigtigt ved vurdering af et lægemiddels miljøeffekt at kunne medtage informationer der kan afdekke lægemidlets virkemekanisme.

**Tabel 7.3****Udvalgte lægemidlers giftighed overfor den mest følsomme akvatiske organisme.***Toxicity of selected pharmaceuticals towards the most sensitive aquatic species.*

Lægemiddel eller restprodukt	Terapeutisk brug	Test-organisme	Toksicitet	Reference
Acetylsalisyl syre (acetyloxybenzoic syre)	Smertestillende middel	<i>Daphnia magna</i>	EC <sub>50</sub> = 61 - 68 mg/L	/42/
Clofibrat	Lipid sænkende middel	Alge	EC <sub>50</sub> = 0,106 mg/l	/31
Diazepam	Psykofarmaka	<i>Daphnia magna</i>	LC <sub>50</sub> = 49,5 µmol/l = 14,1 mg/L (hele produkt) LC <sub>50</sub> = 15 µmol/l = 4,2 mg/L (aktiv stof)	/32/
Digoxin	Hjerteglucosid	<i>Daphnia magna</i>	EC <sub>50</sub> = 12,8 mmol/L	/42/
Ibuprofen	Smertestillende middel	<i>Trichphyton rubrum</i>	MIC = 5 µg/ml	/1/
Paracetamol	Smertestillende middel	<i>Daphnia magna</i> <i>Streptocephalus proboscideu</i> (fairy schrimp)	EC <sub>50</sub> = 0,9 µmol/L = 136 mg/L EC <sub>50</sub> = 196 µmol/L = 29,63 mg/L	/42/ /42/ ikke standard test
Østrogen	Hormon	Lucerne planter	0.02-2nmol/l = 5,4-537 ng/L signifikant øget plante vækst.	/33/

## FDA oversigt

Fra den amerikanske "Food and Drug Administration" foreligger, der en samling af økotoksikologiske testdata fra forsøg med humane lægemidler /34/. En analyse af disse toksicitetsdata, hvor kun resultater fra standard tests er medtaget, viste at i mere end 90% af alle toksicitetstest (278 testresultater for 76 stoffer) var endpoint værdien over 1 ppm (mg/L), mens resten af testresultaterne lå mellem 1 ppb og 1 ppm. De beregnede eller eksperimentelt bestemte "ingen effekt niveau" (no-effect concentration, minimum inhibitory concentration, lowest observed effect concentration) var alle over 1 ppb (µg/L) undtagen for et bedøvelsesmiddel, hvor "ingen effekt niveauet" var på 0,2 ppb. Konklusionen af opgørelsen var, at lægemidler med en koncentration på mindre end 1 ppb normalt ikke vil have nogen betydende effekt på relevante test organismer og vil ikke have nogen signifikante effekter i miljøet. Det skal dog nævnes, at det ikke er sikkert at disse standardtest er i stand til at afsløre specifikt virkende lægemidlers effekter.

Niveauet for "ingen effekt niveau" i de toksicitets test, der er præsenteret i Tabel 7.3 bekræfter delvist ovenstående konklusion. Det ses dog at effekt-koncentration for østrogen er lavere end 1 ppb (5,4 ng/L).

### **7.3.3 Test med jord og terrestriske organismer**

Der har ikke kunnet identificeres testdata fra undersøgelser af toksiciteten af lægemidler i slam. Til sammenligning med koncentrationerne i afsnit 7.1.2 kan det nævnes, at de danske afskæringsværdier for slam, som er baseret på en økotoxikologisk vurdering for fire miljøfremmede stoffer og stofgrupper, ligger i intervallet 6-2600 mg/kg. Det stærkt konservative estimat medfører omkring 1000 mg/kg for acetylsalicylsyre og paracetamol, mens ibuprofen og furosemid ligger på henholdsvis ca. 200 og 20 mg/kg. De fleste andre lægemidler lå under 1 mg/kg.

# 8 Eksponering af og effekt på mennesker

## 8.1 Eksponeringsveje

Eksponering af mennesker for lægemidler, der udledes med spildevandet og havner i miljøet, kan foregå ad flere veje. I det følgende gennemgås de mest oplagte eksponeringssituationer for lægemidlerne og deres eventuelle metabolitter.

### Kloaksystemet

Under normale forhold vil udledning af lægemidler og deres metabolitter til kloaksystemet og transporten til renseanlægget ikke medføre nogen risiko for eksponering. For store dele af kloaknettet må vedligeholdelsestilstanden dog betragtes som dårlig, og det medfører en risiko for udsivning til grundvandet i områder med lavt grundvandsspejl og vandgennemtrængelig undergrund /Natur og Miljø 1997/. Eksponering af mennesker kan derfor forekomme, både i forbindelse med renovering af kloaknettet og senere i forbindelse med forurenede drikkevand, såfremt stofferne ikke nedbrydes undervejs. Ved renovering vil eksponeringen overvejende være i form af hudkontakt, men også indtagelse i forbindelse med stænk og aerosoler er mulig. Østrogenerne er et eksempel på en stofgruppe, der kan optages gennem huden /45/. Det skal dog understreges, at de fleste lægemidler, som er vandopløselige, ikke vil kunne optages gennem huden, medmindre denne er beskadiget. Af-dampning antages ikke at være en væsentlig faktor i forbindelse med de 25 mest anvendte lægemidler, som er behandlet i denne rapport. I drikkevand vil eksponeringen omfatte indtagelse, som den vigtigste vej, og hudkontakt. Her vil der dog være tale om en betragtelig fortynding af stofferne. Størst koncentrationer må forventes i kloaknettet tæt på hospitaler, der betragtes som de væsentligste punktkilder.

Der er ikke fundet mange data for koncentrationen af lægemidler i rå spildevand i den gennemgåede litteratur. I /3/ er eliminationsprocenten i et rensningsanlæg i Frankfurt/Main for en række lægemidler beregnet. På basis af tallene heri kan medianværdier for koncentrationen i indløbet til rensningsanlæg beregnes. Værdier for tre eksempelstoffer, heraf de to stoffer, som også er blandt de 25 mest anvendte i Danmark, samt clofibrinsyre er vist i Tabel 8.1.

**Tabel 8.1**  
**Litteraturdata for koncentration af lægemidler i urensede spildevand.**  
*Published concentrations of pharmaceuticals in raw sewage water.*

Aktivstof	Beregnet koncentration i indløbet Median (Maximum)	Fjernelsesgrad	Koncentration i udløbet fra renseanlæg Median (Maximum)
Acetylsalicylsy-	1,16 µg/L (7,9 µg/L)	81 %	0,22 µg/L (1,5 µg/L)
Ibuprofen	3,7 µg/L (34 µg/L)	90 %	0,37 µg/L (3,4 µg/L)
Clofibrinsyre	0,73 µg/L (3,3 µg/L)	51 %	0,36 µg/L (1,6 µg/L)

I Shore et al, 1993, citeret i /1/ angives en koncentration på 0,2 til 0,5 nmol/L for østrogen i rå spildevand målt i Tel Aviv. Dette vil svare til 54,4

ng/L til 136 ng/L forudsat der er tale om estradiol. Betingelserne hvorunder målingen er foretaget, er ikke undersøgt i forbindelse med denne rapport.

Ud fra den begrænsede datamængde, er det vanskeligt at sige noget generelt om niveauerne i urensset spildevand. Tallene i Tabel 8.3 kan derfor udelukkende betragtes som eksempler. Det skal dog nævnes, at forbruget af eksempelvis ibuprofen i Danmark, ser ud til at være større per indbyggertal end i Tyskland, hvor målingerne er foretaget.

## Renseanlæg

På renseanlægget vil der være mulighed for eksponering ved flere af processerne. Fjernelse af sand fra spildevandet i forbindelse med tilløbet, foregår nogle gange i lukkede kamre, hvor der samtidig bobles vand igen. Herved skabes der mulighed for eksponering med aerosoler og stænk. Efterfølgende ledes vandet gennem en rist og ristematerialet skrubes af, enten manuelt eller automatisk. Ved den manuelle proces ved der være mulighed for eksponering af huden, såfremt den ikke er beskyttet.

Næste proces er den primære bundfældning. Her ligger vandet stille uden beluftning, og eksponeringsrisikoen er ringe. I aktiv-slam anlægget beluftes spildevandet i store åbne tanke. Især i de tilfælde hvor der anvendes overfladebeluftning, vil der være risiko for aerosoldannelse. Tankene er placeret udendørs, hvilket har betydning for den konkrete eksponeringsrisiko. I efterklaringstankene er vandet uden beluftning, og eksponeringsrisikoen igen ringe.

Den efterfølgende slamafvanding foregår i et lukket system. Her vil eksponering primært være aktuel ved prøvetagning, rengøring og vedligehold, f.eks. når dugene i pressen skal udskiftes. Herefter ryger slammet i en container og transporteres til pumpestationen. I forbindelse med dette anlæg vil der være risiko for direkte kontakt med slammet under den daglige inspektion, prøvetagning og ved rengøring, hvor spuling med vand kan føre til aerosoldannelse.

Generelt gælder der, at eksponeringsrisikoen i reglen vil være størst i forbindelse med prøvetagning, rengøring, reparationer og vedligehold.

Da lægemidlerne nedbrydes mere eller mindre under rensningsprocesserne vil koncentrationerne falde under rensningen, men dog for visse stoffers vedkommende opkoncentreres i slammet. I kapitel 5 er eliminationsgraden for en række lægemidler angivet til at ligge mellem 7% og 96%. For acetylsalicylsyre er den fundet til 81% og for ibuprofen til 90%. For clofibrinsyre er den fundet til 51%. Ved øget gennemstrømning i forbindelse med regnskyl kan eliminationsgraden, som nævnt i kapitel 5, reduceres betragteligt, hvorved eksponeringen i denne periode kan øges.

I Tabel 6.2 er der ligeledes anført median- og maksimalværdier for koncentrationer af lægemidler i udløbet for renseanlæg. Værdierne for de tre eksempelvisstoffer er vist i Tabel 8.2.



**Tabel 8.2**

**Litteratordata for koncentration af lægemidler i udløbet fra renselanlæg.**

*Published concentrations of pharmaceuticals in effluents from sewage treatment plants.*

Aktivstof	Koncentration i udløb fra renselanlæg Medianværdi	Koncentration i udløb fra renselanlæg Maximumværdi
Acetylsalicylsyre	0,22 µg/L	1,5 µg/L
Ibuprofen	0,37 µg/L	3,4 µg/L
Clofibrinsyre	0,36 µg/L	1,6 µg/L

**Slam**

En væsentlig del af det afvandede slam anvendes til jordbrugsformål, forudsat det overholder kvalitetskravene. Som det fremgår af kap. 6 er flertallet af aktivstoffer fra de 25 mest anvendte lægemidler samt deres metabolitter vandopløselige og antages derfor ikke at sorberes til slammet i stor udstrækning. Der er fundet  $\log K_{ow}$  værdier for enkelte stoffer, og heraf ligger de fleste under 3. Der er dog ikke fundet tilstrækkelige fysisk-kemiske data for de lægemidler, der er nævnt i rapporten, til at konkludere mere præcist på denne eksponeringsvej. I /1/ oplyses det, at over 30% af de lægemidler, som blev udviklet i perioden 1992 til 1995 er lipofile med en opløselighed på mindre end 100 mg/l.

For de stoffer, der føres med slammet, vil eksponering derfor være mulig ved håndtering af og direkte kontakt med det udlagte slam. Eksponering for slambehandlet jord, må dog antages at være begrænset og primært handle om kontakt med huden. Indtagelse af jord kan forekomme, men børn, som normalt anses for den mest udsatte gruppe i forbindelse med indtagelse af jord, må forventes kun i begrænset omfang at opholde sig på landbrugsjord, hvor der er udlagt slam. Rester af ikke nedbrudte stoffer vil kunne udvaskes til vandige recipienter. Sker udvaskningen til grundvandet vil eventuelle rester efterfølgende kunne optræde i drikkevandet.

Udvaskning fra slamdeponier, vil ligeledes kunne bidrage til forurening af vandmiljøet, og dermed bidrage til eksponeringen.

I den gennemgåede litteratur er der ikke fundet målinger af lægemiddelrester i slam. I det foregående kapitel er worst case koncentrationer i slam beregnet på baggrund af det årlige forbrug af lægemidler og den årlige mængde spildevand og slam, der behandles i danske renselanlæg. Der er ikke taget højde for nedbrydning og metabolisering, og der er således tale om en meget konservativ beregning.

**Drikkevand**

Forurening af drikkevand med rester af lægemidler eller andre kemiske stoffer medfører en direkte eksponering af sædvanligvis store befolkningsgrupper og kan være vanskelig at kontrollere. Der findes ikke mange data til belysning af omfanget af eventuel forurening og der er slet ikke fundet data til belysning af danske forhold i denne undersøgelse. I Tabel 8.3 er der angivet koncentrationer for tre stoffer fra Tabel 7.2, der er fundet i drikkevand i forskellige undersøgelser og den forventede daglige indtagelse under forudsætning af, at en voksen person drikker 2 liter vand dagligt.

**Tabel 8.3**

**Oplysninger om forekomst af lægemidler i drikkevand.**

*Published information on pharmaceuticals in drinking water.*

Lægemiddel eller restprodukt	Terapeutisk brug	Koncentration i drikkevand	Forventet daglig indtagelse (mg)
Clofibrat/Clofibrin syre <sup>1)</sup>	Lipid sænkende middel	6-270 ng/L	12-540 × 10 <sup>-6</sup>
Diazepam	Anxiolytisk middel	~10 ng/L	20 × 10 <sup>-6</sup>
Ethinylestradiol	Hormoner	< 5 ng/L	<10 × 10 <sup>-6</sup>

1) Clofibrat/clofibrinsyre anvendes ikke i Danmark, men er medtaget i tabellen alligevel, på grund af den begrænsede datamængde, og fordi det er et eksempel på et persistent lægemiddel.

Den forventede daglige indtagelse af diazepam via drikkevand vil være ca. en milliontedel af den definerede døgndosis på 20 mg. Af de tre stoffer i tabellen er kun diazepam på listen over de 25 mest anvendte lægemidler i Danmark. Der findes også andre rapporterede tilfælde af lægemidler i drikkevand. Blandt andet er fund af penicillin/penicilloyl i størrelsesordenen nanogram per liter rapporteret i /1/ og /37/. Koffein (psykomotorisk stimulant), methotrexat (kemiterapeutikum) og norethisteron (hormon) er andre eksempler på lægemidler fundet i drikkevand i størrelsesordenen nanogram per liter, koffein dog i størrelsesordenen mikrogram per liter /1/.

**Floder, vandløb og søer**

Eksponering for lægemidler via forurennet vand i floder, vandløb og søer kan forekomme ved badning og tilsigtet/utilsigtet indtagelse. Fem til seks af de mest almindeligt anvendte lægemidler i Danmark er fundet i prøver fra floder og vandløb andre steder i verden, alle i størrelsesordenen nanogram per liter.

I den svenske sø, Molnbyggen i Dalarna, blev der i sommeren 1998 udstedt badeforbud for børn, p.g.a. konstaterede fertilitetsforstyrrelser i fiskebestanden. Niveauerne af syntetiske hormoner fra p-piller er høje i denne sø, men det er ikke afgjort, hvilke stoffer, der var årsag til forstyrrelserne. Andre miljøgifte kan være årsagen /37/.

**Fødevarer**

Ingen af aktivstofferne på listen over de 25 mest anvendte lægemidler, må forventes at bioakkumuleres i nævneværdigt omfang vurderet ud fra stoffernes fysisk-kemiske egenskaber. Risikoen for optag via afgrøder, fisk, mælk og kød som følge af den terapeutiske anvendelse af disse lægemidler må derfor antages at være minimal. Dog skal det understreges, at datagrundlaget i forbindelse med denne udredning er begrænset, og yderligere generel dokumentation samt dokumentation for enkeltstoffer vil kræve en mere omfattende undersøgelse. Eksempelvis vil det være relevant at se nærmere på skæbnen for de naturlige og syntetiske hormoner i miljøet, herunder aktivering og bioakkumulering, og efterfølgende de sundhedsmæssige effekter.

**Erhvervsmæssig eksponering**

Eksponering for lægemiddelrester i spildevand og slam kan forekomme i forbindelse med drift og vedligehold af kloaksystemer, rense- og slamanlæg samt ved håndtering af og udlægning af slam. Reparation af utætte kloakledninger tæt på punktkilder, som eksempelvis spildevandsudledning fra hospitaler, må antages at kunne medføre den største enkeltstoffereksponering, hvorimod eventuel udsættelse i forbindelse med arbejde på renselanlæg kan give anledning til en mere vedvarende eksponering. Der er dog ikke fundet data for omfanget af denne eksponering og heller ikke konkrete målinger til belysning af danske forhold.

Anden eksponering Indirekte eksponering af befolkningen gennem drikkevand, slambehandlet jord og badevand kan ligeledes forekomme, men heller ikke her er der fundet data til belysning af forholdene i Danmark. Forurening af drikkevand bør altid give anledning til betænkelighed, da store dele af befolkningen vil blive eksponeret. De data, der er medtaget i denne rapport, tyder på koncentrationniveauer for en række stoffer i størrelsesordenen ng/L, men der er ikke fundet tilstrækkelige data til at konkludere på eksponeringens omfang.

## 8.2 Mulige effekter

Udledning af lægemidler og deres metabolitter via spildevand og efterfølgende spredning, må generelt antages at give anledning til relativt lave koncentrationer i miljøet. I vandige miljøer, som nævnt i størrelsesordenen nanogram per liter i følge de refererede undersøgelser.

Hvilke effekter disse koncentrationniveauer kan medføre i mennesker, er kun beskrevet i meget begrænset omfang og vurderingerne er ikke entydige. Det er således vanskeligt at dokumentere mulige effekter på baggrund af denne indledende undersøgelse af litteraturen.

Akutte effekter Akutte effekter som følge af udsættelse for meget lave koncentrationer af lægemidler i miljøet, kan ikke anses for sandsynligt, med mindre stofferne under nedbrydningen danner mere potente metabolitter. Lægemidlerne er per definition fremstillet med henblik på at fremkalde en biologisk effekt, og doseres i koncentrationer, der er væsentligt større end de der genfindes i miljøet.

Sensibilisering Sensibilisering eller fremkaldelse af allergiske reaktioner kan for potente allergener forekomme ved selv meget lave koncentrationer, eksempelvis i forbindelse med penicillin. Der er beregnet en maksimal forventet penicillin-koncentration i drikkevand i Storbritannien på 10 ng/L /24/. Den væsentligste risiko er forbundet med indånding, især når det drejer sig om lave koncentrationer. Hvorvidt indtagelse af lave koncentrationer ligeledes udgør en risiko er ikke klart dokumenteret. I /37/ er en forsker citeret for at penicillin i lave koncentrationer i mad og drikke kan give anledning til allergi, bl.a. fordi man samtidig vil indånde ganske små mængder f.eks. i forbindelse med opstød. Synspunktet imødegås i samme artikel af en svensk distriktslæge, som efter at have fulgt litteraturen på området gennem 20 år, udtaler at der ikke er påvist allergiske symptomer efter indtagelse af penicillin-forurenede mad eller drikke.

Beskrivelse af effekter forbundet med arbejdsmiljømæssig eksponering, som for eksempel ved arbejde på renseanlæg eller udlægning af slam er ikke fundet i den gennemgåede litteratur. Det er dog kendt, at udløsning af allergiske reaktioner, som følge af anden arbejdsmiljømæssig eksponering for meget små koncentrationer af eksempelvis penicillin, kan forekomme.

Langtidseffekter Mange af de kemiske stoffer, som havner i miljøet i lave koncentrationer giver anledning til bekymring for risikoen for langtidsskadelige virkninger som kræft, indvirkning på reproduktionsevnen og fosterskader. For de fleste stoffers vedkommende er risikoen for effekter som følge af lang tids udsættelse for lave koncentrationer ikke belyst. Det gælder også lægemidlerne. Blandt lægemidlerne findes der både stoffer, som man anser for kræftfremkaldende (ex. cytostatica) og stoffer, der er mistænkt for at fremkalde denne effekt (ex. metronidazol), men i hvilket omfang de findes og hvilken risiko de udgør i miljøet vides ikke.

Risikoen for fosterskader i forbindelse med indtagelse af lægemidler i drikke vand bliver beskrevet som mindre sandsynligt af en toksikolog citeret i /37/. Han udtaler, at fremkaldelse af for eksempel misdannelser, normalt vil kræve samme doser, som ved terapi. Han nævner dog, at en del lægemidler i lavere koncentrationer kan have andre negative effekter på fosterudviklingen.

Genotoksisk aktivitet i spildevand fra hospitaler er påvist i en undersøgelse, hvor 800 prøver blev testet over en periode på 2 år /39/. 13% af samtlige prøver viste genotoksisk aktivitet, som var højst om morgenen. 4% af prøverne viste både genotoksisk og cytotoxisk aktivitet. Det er dog uklart hvilken betydning resultaterne har for mennesker, udover at de kan give anledning til behov for yderligere undersøgelser.

#### Hormonlignende effekter

Et stigende antal kemiske stoffer, som er fundet i vandmiljøet vides at kunne udvise hormonel aktivitet. Det gælder både de naturlige hormoner og syntetiske hormoner, men også stoffer, der er i stand til at efterligne aktiviteterne af endogene hormoner. I miljømæssig sammenhæng er det stoffer med evne til at efterligne østrogener, som hører til steroidhormonerne, der har påkaldt sig mest opmærksomhed, men også kemikalier med androgen, anti-androgen og progestogen aktivitet er rapporteret. At der er mest fokus på østrogenerne skyldes blandt andet, at de er bedst dokumenteret med hensyn til effekter på dyrelivet, og at de mistænkes for at kunne forstyrre den mandlige reproduktionsevne. Andre effekter, der diskuteres i forbindelse med østrogenlignende stoffer, er eksponeringens betydning for hyppigheden af brystkræft hos kvinder og testikelkræft hos mænd. Endnu foreligger der dog ingen klart dokumenterede sammenhænge.

Spildevand kan indeholde både naturlige østrogener, syntetiske østrogener og så de kemiske stoffer, som er i stand til udvise østrogen effekt (xeno-østrogener) i en kompleks blanding, og stofferne kan spredes til andre vandige miljøer, herunder til drikkevandet. Der er opstillet en række hypoteser omkring hvilke effekter stofferne kan medføre hos mennesker, men fortsat mangler der meget viden på området også omkring betydningen af eventuel eksponering i fostertilstanden. Additive virkninger ved eksponering for flere af disse stoffer samtidig, kan heller ikke udelukkes.

#### Kombinationseffekter

Rester af de lægemidler og metabolitter, som havner i miljøet bidrager til det komplekse billede af kemiske stoffer, som findes i naturen i ganske små koncentrationer. De stoffer, som nedbrydes meget langsomt eller slet ikke, kan medføre en længerevarende eksponering, eksempelvis gennem drikkevand. Der er ringe viden om effekterne af eksponering for sådanne komplekse blandinger, der i sig selv er vanskelige at karakterisere. Derfor vil en risikovurdering ofte fokusere på de mest farlige stoffer i blandingen og dermed overse mulige kombinationseffekter.

Mange biologisk aktive stoffer, kan indvirke på immunsystemet og dermed øge følsomhed over for visse sygdomme som f.eks. visse kræftformer. Hvorvidt det kan være tilfældet i forbindelse med lægemidler, der findes i lave koncentrationer i miljøet vides ikke, men det er et område der er kommet mere fokus på, blandt andet i forbindelse med opdagelse af de østrogenlignende effekter i miljøet.

# 9 Samlet vurdering

## 9.1 Sundhedsvurdering

Datagrundlaget i forbindelse med denne udredning er ikke tilstrækkeligt til at konkludere på den sundhedsmæssige betydning for mennesker forbundet med udledning af lægemidler til miljøet og slet ikke, når der kun fokuseres på følgerne af terapeutisk brug. Det gælder hverken eksponeringens omfang eller mulige effekter på mennesker.

Generelt er de koncentrationer, der findes i miljøet og øvrige kilder til eksponering, betragteligt under de terapeutiske doser, som administreres. Det udelukker dog ikke, at der kan være eksponeringsforhold af betydning for sundheden, eksempelvis når der fokuseres på

- særligt følsomme grupper (børn, ældre, syge, atopikere, m.m.),
- personer, der allerede er i behandling med aktivstoffet
- stoffer med langtidsvirkninger
- stoffer, der aktiveres i miljøet
- kombinationseffekter i miljøet

En afdækning af disse og andre relevante forhold for vurderingen af sundhedseffekter vil kræve en mere omfattende udredning.

## 9.2 Økotoksikologisk vurdering

Indledningsvis kan det konstateres, at der kun for ganske få lægemidler på det danske marked findes tilgængelige oplysninger om enkeltstoffers forbrug, miljøkemi og økotoksikologi. Dette skyldes, at:

- der ikke er noget lovkrav om vurdering af lægemidlers skæbne og effekt i miljøet
- lægemiddeldata som indsendes til brug for myndighedernes humantoksikologiske vurdering er omfattet af fortrolighed
- detaljerede oplysninger om forbrug af indholdsstoffer ud over de 25 mest anvendte midler ikke er offentlig tilgængelige

Skulle ovennævnte data være til rådighed støder man på to nye problemer:

- lægemidler er biologisk aktive stoffer, hvis virkemåde ikke nødvendigvis udtrykkes i de tre standardtest, som typisk anvendes ved økotoksikologiske undersøgelser.
- lægemidler har et kompliceret omdannelsesmønster i mennesker og både midlerne og deres metabolitter har et dårligt belyst nedbrydningsmønster i renseanlæg og miljø.

De overordnede konklusioner der er draget her om lægemiddelgrupper og enkelt lægemidler, sker således på grundlag af begrænsede datamængder og

det har været nødvendigt at gøre en række antagelser om stoffernes styrke, omdannelse og skæbne. Til brug for den overordnede vurdering er der taget udgangspunkt i

- forbrugsdata for lægemiddelgrupper for de 25 mest anvendte lægemidler,
- at midlets aktive stof også er det miljømæssigt aktive stof, og
- at "worst case" for vandmiljøet er situationen, hvor der ingen nedbrydning, adsorption eller fortynding finder sted.

### 9.2.1 Lægemiddelgrupper

I sektion 5.7 blev syv lægemiddelgrupper udpeget som potentielle for miljøeffekter.

- Hjerte og kredsløb (C)
- Kønshormoner m.m. (G)
- Infektionssygdomme (J)
- Cancermidler m.m. (L)
- Centralnervesystemet (N)
- Åndedrætsorganer (R)

#### Hjerte og kredsløb (C)

Der er flere midler fra gruppe C blandt de 25 mest anvendte lægemidler (her i blandt furosemid og bendroflumethiazid), og en vurdering disse vil dække en betydelig del af det samlede forbrug i denne gruppe. Der er imidlertid ikke data tilgængelige for en sådan vurdering. Det kan derfor ikke afvises, at der i denne gruppe kan være kandidater til miljøproblemer.

#### Kønshormoner (G)

Der er beskrevet effekter (feminisering af fisk) på dyrelivet i floder, som modtager rensed spildevand, hvor effekten er henført til miljøfremmede stoffer (bl.a. nonylphenol). Kønshormoner som udskilles ved brug af lægemidler kan forårsage samme effekt, men der vil dog være en naturlig frigivelse af kvindeligt kønshormon, som er et væsentlig større bidrag til den samlede koncentration af kønshormon.

#### Infektionssygdomme (J)

Den primære miljømæssige konsekvens af humant brug af antibiotika synes at være resistens hos bakterier både som følge af det konstante selektionspres forårsaget af forekomsten af antibiotika og som følge af overførslen af plasmid bårer resistens /35/. De udledte omdannelsesprodukter kan tilsyneladende ikke nå at blive nedbrudt i rensningsanlæg uden at medføre den omtalte resistens, som er forekommet hyppigere i løbet af det sidste årti /36/.

Forbruget af kunstig fremstillet antibiotika er også i stigning (især i veterinær medicin) og kunstige antibiotika er svært nedbrydelig ligesom visse kendte naturligt forekommende antibiotika. I Sverige er forbruget af fluorokinoloner steget fra 1,8 ton til 4,1 ton på seks år /37/. Netop fluorokinoloner er for nyligt fundet som primære årsag til genotoxicitet i hospitalsspildevand /38/.

#### Cancermidler m.m. (L)

Cytostatika anvendes med henblik på at begrænse eller forhindre cellers vækst, og disse stoffer har derfor et betydeligt potentiale for mutagene, teratogene og carcinogene effekter. Det skønnes på det foreliggende materiale ikke sandsynligt, at der forekommer effekter fra disse stoffers anvendelse i den primære sundhedssektor, da ingen forekommer på L25, men der mangler dog information om disse stoffers nedbrydning eller mangel på samme.

Imidlertid anvendes kræftmidler især i sygehussektoren, som ikke er med i lægemiddelstatistikken. Der er i Schweiz undersøgt hospitalsspildevand, og her er der fundet genotoksisk aktivitet i 13% af jævnt fordelte prøver. I 4% af prøverne var der samtidig genotoksisk og cytotoxisk aktivitet /39/. Genotoksiske stoffer forekommer kun i begrænset omfang i spildevand når dette udelukkende stammer fra husholdninger /40/.

Det kan ikke udelukkes, at udledninger fra sygehuse kan bidrage med betydende miljøkoncentrationer af en række lægemidler indenfor særlige grupper. Dette forstærkes af at sygehuse må betragtes som punktkilder.

Centralnervesystem m.m. (N) Indenfor denne gruppe findes et antal lægemidler som anvendes i betragteligt omfang - der er seks stoffer på L25 - og når de smertestillende midler undtages, så er midlerne ofte virksomme i meget lave doser.

Et stof som acetylsalicylsyre kvalificeres også som potentielt miljøproblematisk grundet dets store anvendelse og relative toksicitet, men er et relativt bionedbrydeligt lægemiddel og omdannes til inaktive stoffer i mennesket og i rensningsanlæg.

De meget omtalte lykkepiller indgår også i denne gruppe, og citalopram er behandlet som eksempel her.

Der er ikke fundet nogle målinger af citalopram koncentrationer i miljøet og der er heller ikke økotoksikologiske toksicitetsdata tilgængelige på stoffet /41/. Den maksimale koncentration i udløb forventes at være 0,49 µg/L. Der findes data for et beslægtet aktiv stof, fluoxetin, som anvendes i flere andre lykkepiller (bl. a. Fontex®) /34/. Hvis aktivstoffet i citalopram er af samme toksicitet som fluoxetin, ville EC<sub>50</sub> overfor en grønalge være 0,031 ppm og risikokvotienten ville blive større end 1 (TMK/PNEC = 15,8).

Det har ikke været muligt at fastslå hvor meget citalopram som absorberes i tarmen, men ca. 12 % af indgivet citalopram udskilles uændret gennem nyrerne /11/. Det er uvist i hvor stort omfang aktivstoffet omdannes i rensningsanlæg.

De beroligende stoffer diazepam og nitrazepam bruges i et par hundrede kilo om året, og har samme kemiske grundstruktur (begge er benzodiazepiner), men det har ikke været muligt indenfor projektets rammer at finde økotoksikologiske testdata på dem.

Åndedrætsorganer (R) Der er ikke fremkommet oplysninger om økotoksikologiske effektiveauer eller koncentrationer af de to astmamidler på L25, men det kan ikke afvises, at der kan være kandidater til potentielle miljøproblemer i denne gruppe.

### 9.2.2 Vurdering af aktiv stoffer

Ved vurderingen af aktivstoffet i lægemidler er anvendt "predicted environmental concentration"/"predicted no-effect concentrations" (PEC/PNEC) principper som anvendes ved vurdering af kemikalier. Det er valgt ikke direkte at anvende EUs retningslinier da de stadig ligger i et udkast fra 1994 /7/. På flere punkter er proceduren fælles. Som applikationsfaktor til beregning af PNEC er brugt værdien 1000. Dette er også applikationsfaktoren i en Fase 2 vurdering af lægemidler efter EU retningslinier som dog også foreskriver yderligere applikationsfaktorer for reducerede datasæt der ikke er anvendt.

Estimering af eksponering er baseret på beregnede koncentrationer af den teoretiske middel koncentration (TMK) i udløb fra renseanlæg, som beskrevet i afsnit 7.1. Denne koncentration er ca. 5 gange højere end hvis beregningen fulgte EU retningslinier. Ved beregning af Målt/PNEC anvendes der som målte værdier den højeste rapporterede koncentration i udløb fra renseanlæg, med mindre andet er nævnt. Der gøres opmærksom på, at ingen af de målte koncentrationer stammer fra Danmark, og at regionale forskelle i forbrug kan påvirke udledningsmønsteret.

Når ratioen mellem koncentrationen i miljøet (TMK eller Målt) og den forventede økologisk "sikre" koncentration (PNEC) er større end 1 (en) kan der være risiko for miljøet, mens der ikke skønnes at være risiko når ratioen er mindre end 1. Der er dog tale her om screening af stoffer der kun findes sporadiske oplysninger på, og derfor bør der lægges et interval omkring skilleværdien som f.eks. fra 0,1 til 10, som et område hvor lægemidlerne ikke er "frikendt" eller "dømt".

#### Acetylsalicylsyre

Acetylsalicylsyre regnes for let nedbrydeligt, men er i flodvand og vandløb i Tyskland fundet i koncentrationer op til 0,34 µg/L. Det er dog også ca. 1000x lavere end den konservativt beregnede "worst case" koncentration på 0,40 mg/L. I udløb fra renseanlæg er der målt op til 1,5 µg/L.

**Tabel 9.1**

**Beregning af potentialet for miljøeffekt for acetylsalicylsyre.**

*Estimation of the potential for effects in the environment of acetylsalicylic acid.*

Organisme	Værdi mg/L	Test	Kilde	PNEC µg/L	TMK/ PNEC	Målt værdi /PNEC
<i>Daphnia magna</i>	EC <sub>50</sub> = 61	Standard	/42/	61	0,15	0,025

Acetylsalicylsyre er som nævnt let nedbrydeligt og da det også har en relativ lav risikokvotient forventes der ingen betydende effekter i vandmiljøet af acetylsalicylsyre.

#### Ibuprofen

Ibuprofen er fundet i flodvand og vandløb i koncentrationer op til 0,53 µg/L. Målte koncentrationer i udløb fra rensningsanlæg var op til 3,35 µg/L, som er ca. 10x lavere end den beregnede "worst case" koncentration på 45 µg/L.

**Tabel 9.2**

**Beregning af potentialet for miljøeffekt for ibuprofen**

*Estimation of the potential for effects in the environment of ibuprofen*

Testorganisme	Værdi	Test	Kilde	PNEC µg/L	TMK/ PNEC	Målt værdi/ PNEC
<i>Daphnia magna</i>	EC <sub>50</sub> = 9,06 mg/L	Standard test	/43	9,06	5,0	0,36
<i>Trichphyton rubrum</i>	MIC = 5 µg/ml	Ikke standard test	/44	5,0	9	0,67

Ibuprofen virker smertestillende og er et middel mod betændelsestilstande. Der sker en næsten fuldstændig optagelse i kroppen efter indtagelse, og stof-



ferne udskilles bl. a. ved kobling til glucuronsyre i urin. Metabolitterne har ingen antiinflammatorisk effekt /45/. Ibuprofen har iboende nedbrydelighed og fjernes (med slam eller ved biologisk nedbrydning) ca. 90% i rensningsanlæg /3/. Alligevel giver både TMK og den målte koncentration i spildevandsudledning anledning til en ratio tæt på 1. Med baggrund i den indsamlede information og de valgte forudsætninger kan det derfor ikke afvises, at der kan forekomme effekter af ibuprofen i miljøet.

#### Paracetamol

Der er ikke identificeret data fra målinger af paracetamol i miljøet. Den beregnede max. koncentration af paracetamol i udløb fra rensningsanlæg var 0,380 mg/L. Ved beregning med forskellige test giver det følgende værdier for miljörisiko (Tabel 9.3).

**Tabel 9.3**

**Beregning af potentialet for miljøeffekt for paracetamol.**

*Estimation of the potential for effects in the environment of paracetamol.*

Testorganisme	Værdi	Test	Kilde	PNEC µg/L	TMK/PNEC	Målt værdi /PNEC
<i>Daphnia magna</i>	EC <sub>50</sub> = 0,9 µmol/L = 136 mg/L	Standard test	/42/	136	2,8	Ingen målinger
-	EC <sub>50</sub> = 9,2 mg/L	Ikke standard test	/42/	9,2	41,2	Ingen målinger
<i>Streptocephalus proboscideus</i> (fairyskrimp)	EC <sub>50</sub> = 196 µmol/L = 29,63 mg/L	Ikke standard test	/42/	29	12,8	Ingen målinger

For paracetamol overskrides ratioen 1. Stoffet er let nedbrydeligt efter akklimatisering, men ikke uden. Med baggrund i den indsamlede information og de valgte forudsætninger kan det ikke afvises, at der kan forekomme effekter af paracetamol i miljøet.

#### Furosemid

Koncentrationen af furosemid er beregnet til max. 4,9 µg/L. Der er imidlertid ikke identificeret økotoxikologiske testdata på stoffet. Dog har furosemid vist sig ikke at være mutagent /30/.

#### Bendroflumethiazid

Bendroflumethiazid er beregnet til 0,22 µg/L som "worst case" (TMK). Der er imidlertid ikke identificeret økotoxikologiske testdata på stoffet og der kan ikke gennemføres en evaluering af dette lægemiddel.

#### Østrogener

De er tre midler på listen over de 25 mest anvendte lægemidler som er fra gruppen G03 Kønshormoner, og alle indeholder østrogener eller stoffer som omdannes til disse. Fra en "ydre miljø" synsvinkel er disse midler interessante, idet der kan være risiko for østrogen-lignende effekter i miljøet. Bortset fra østradiol (G03CA03) er der tale om svangerskabsforebyggende præparater, som anvendes i en kombinationspille med progesteron og gestagener. Pillerne indeholder typisk mellem 20 og 50 µg østrogener og minimum >3 gange så meget gestoden/desogestrel. Østrogener konjugeres og omdannes til glucuronider og -sulfater og udskilles gennem urin og fæces. Det anslås, at mellem 10 og 45% af østrogenerne når frem til receptoren, mens den resterende del ikke optages, bindes til proteiner i blodet (plasmaglobuliner) eller konjugeres og udskilles /45/.

Den maksimalt udledte koncentration af østrogener (sum af enkelt og kombinationsmidler) er beregnet til 0,019 µg/L. Der er endnu ret få målinger af østrogener i miljøet. Der er målt 0,2 nmol (53,7 ng/L) i indløb til renseanlæg i Tel Aviv (Shore et al 1993, cit. i /1/), og der anslås her en udløbskoncentration som er 10x lavere (5,37 ng/L). I floder er der til sammenligning målt 2-15 ng/L af ethinylestradiol, som også anvendes i p-piller (Aherne & Briggs 1989, cit. i /1/).

#### **Tabel 9.4**

#### **Beregning af potentialet for miljøeffekt for østrogener.**

*Estimation of the potential for effects in the environment of estrogens.*

Testorga- nisme	Værdi	Test	Kilde	PNEC	TMK / PNEC	Målt værdi / PNEC
<i>Daphnia magna</i>	LC <sub>50</sub> = 1,09 mg/L	Standard test	/42/	1,09 µg/L	0,017	0,0049
Lucerne planter	0.02-2 nmol/l = 5,37 - 537 ng/L signifikant øget plante vækst.	Ikke standard test	/33/	0,00537 ng/L	3.581	1.000

Som det ses er det ret afgørende for vurderingen om der vælges at anvende den (usædvanlige) lucerne-test eller standard testen. For stoffer med så specifik virkning som østrogen er det vanskeligt udelukkende at basere sin vurdering af effekter på standard testen, og det må konstateres, at der kan være effekter af østrogener i miljøet. Det skal understreges, at den naturlige udskillelse af kønshormoner i urin sandsynligvis er 5-10 gange højere end den som skyldes p-piller.

### **9.3 Jordmiljøet**

Der er ikke indenfor projektets rammer identificeret data for sorption eller toksicitet af lægemidler i jord som kan anvendes til en vurdering af muligheden for effekter i jordmiljøet. Der kan ved udbringning af slam fra rensningsanlæg ske en spredning og eventuelt en ophobning af de ikke-nedbrydelige stoffer. Lægemidler har ofte oktanol-vand koefficienter som indikerer binding til slam og blandt de undersøgte lægemidler har især ibuprofen og kønshormonerne høje oktanol-vand koefficienter. Mange lægemidler har imidlertid delvis ionisk karakter og kan derfor bindes til slam selvom de har lave oktanol-vand koefficienter. Det vil typisk kræve særlige testdata for sorption før en vurdering for jordmiljøet kan gennemføres.

# 10 Konklusion

Den samlede vurdering er baseret på normal terapeutisk anvendelse og gennemsnitstal for anvendelsen, og tjener som screening. Den kan ikke alene fastlægge risikoen for miljøet forbundet med anvendelsen af lægemidler eller grupper af lægemidler. Vurderingen bør fortolkes som en udpegning af områder uden formodede problemer og af områder og mulige kandidater til potentielle miljøeffekter, som kan undersøges nærmere.

## Sundhedsvurdering

På det foreliggende grundlag kan der ikke konkluderes på den sundhedsmæssige betydning for mennesker forbundet med udledning af lægemidler som følge af terapeutisk brug. Generelt er de koncentrationer, der findes i miljøet og i øvrige kilder til eksponering, betragteligt under de terapeutiske doser, som administreres. Det udelukker dog ikke, at der kan være eksponeringsforhold af betydning for sundheden for særligt følsomme personer.

## Vandmiljø - lægemiddelgrupper

For lægemiddelgrupper er der foretaget en vurdering af gruppens potentiale for miljøeffekter. Dette er dog kun gjort for grupper, hvor få lægemidler udgør en stor andel af hele gruppens forbrug. Der skønnes ikke at være miljøproblemer forbundet med den terapeutiske anvendelse af lægemidler inden for grupperne:

- fordøjelse og stofskifte (A),
- blod og bloddannende organer (B),
- parasitmidler (P),
- sanseorganer (S) og
- diverse (V).

For flere lægemiddelgrupper fandtes der ikke tilstrækkelige informationer og/eller grupperne er så inhomogene at der ikke kan generaliseres. Dette gælder:

- lægemidlerne i gruppen for hudmidler (D),
- hormoner til systemisk brug (H)
- lægemidler til åndedrætsorganer (R).

For de resterende lægemiddelgrupper er det samlede forbrug højt (nogle få midler udgør størstedelen af forbruget) eller midlernes virkemåde betyder at effekter ikke kan udelukkes:

- Hjerte- og kredsløbsmedicin (C) skønnes at kunne have en mulig miljøeffekt da der anvendes mere end 5 ton/år, som især udgøres af de to stoffer på listen over de mest anvendte lægemidler, furosemid og bendroflumethiazid.
- På trods af at der blot anvendes anslået <250 kg kønshormoner m.m. (G) kan det ikke udelukkes at der fra østrogenerne kan være miljøeffekter.
- Der bruges årligt næsten 34 tons antibiotika til bekæmpelse af infektionssygdomme (J). Det kan ikke udelukkes at antibiotika kan forårsage toksiske miljøeffekter.
- Cancermidler m.m. (L) har et "medfødt" potentiale for effekter i miljøet, men der mangler dog information om disse stoffers økotoksikologi, ned-

brydning m.v. Kræftmidler anvendes især i sygehussektoren, som ikke er med i lægemiddelstatistikken.

- Der anvendes anslået >75 tons lægemidler i gruppen for muskler, led og knogler (M). Der skønnes ikke at være potentielle miljøproblemer i denne gruppe, når der ses bort fra ibuprofen som anvendes i store mængder.
- Stoffer fra gruppen centralnervesystemet (L) er ofte virksomme i meget lave doser, men der findes ikke økotoxikologiske data tilgængelig for en vurdering.

En sammenstilling af den miljømæssige vurdering for lægemiddelgrupper og for aktivstoffer er vist i Tabel 10.1.

**Tabel 10.1**

**Oversigt over miljøvurdering for ATC grupper og identifikation af enkeltstoffer, der kan være problematiske. Parentes angiver et stof på L25 i grupper, som ikke kan vurderes.**

*Overview of the assessment of ATC groups and identification of pharmaceuticals that may be problematic Compounds in parenthesis are on L25, but in groups that cannot be assessed..*

ATC gruppe	Betegnelse	Miljøvurdering	Enkeltstoffer der kan være problematiske
A	Fordøjelse og stofskifte	Ingen forventede miljøeffekter	-
B	Blod og bloddannende organer	Ingen forventede miljøeffekter	-
C	Hjerte og kredsløb	Mulig miljøeffekt	Furosemid Bendroflumethiazid
D	Hud	Kan ikke vurderes	(Ketoconazol)
G	Kønshormoner m.m.	Mulig miljøeffekt	Østrogener
H	Hormoner til systemisk brug	Kan ikke vurderes	(Kortikosteroider)
J	Infektionssygdomme	Mulig miljøeffekt	Diverse antibiotika
L	Cancer m.m.	Mulig miljøeffekt	-
M	Muskler, led og knogler	Mulig miljøeffekt	Ibuprofen
N	Centralnervesystemet	Mulig miljøeffekt	Paracetamol Flere midler kan ikke vurderes
P	Parasitmidler	Ingen forventede miljøeffekter	-
R	Åndedrætsorganer	Kan ikke vurderes	-
S	Sanseorganer	Ingen forventede miljøeffekter	-
V	Diverse	Ingen forventede miljøeffekter	-

Lægemidler – aktivstoffer	<p>De fundne og de beregnede koncentrationer af lægemidler i miljøet er oftest ret lave, i størrelsesordenen <math>&lt; 1 \mu\text{g/L}</math>, og de økotoxikologiske effektiveauer oftest 1000 gange højere. For enkelte stoffer, som bruges i store mængder eller er giftige i lave koncentrationer, kommer en beregning af miljørisiko dog nær eller over den kritiske værdi (se 9.2.2). For de følgende lægemidler fra L25 er det vurderet, at der kan være potentiale for miljøeffekter:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Det smertestillende <b>ibuprofen</b> anvendes i store mængder og kan være langsomt nedbrydeligt, og det vurderes derfor, at der kan være en potentiel miljøfare.</li> <li>• <b>Paracetamol</b> anvendes i store mængder, men her er der usikkerhed om nedbrydeligheden.</li> <li>• <b>Østrogener</b>, som anvendes i p-piller m.m., når ikke høje koncentrationer, men er p.g.a. lave effektkoncentrationer vurderet at have et potentiale for miljøeffekter. Det skyldes ikke mindst, at der fra test som er ikke-standard økotoxikologiske test rapporteres om exceptionelt lave effektiveauer.</li> <li>• To kandidater til potentielle miljøproblemer fra hjerte- og kredsløbsbehandling (<b>furosemid</b> og <b>bendroflumethiazid</b>) anvendes i store mængder, men det har ikke været muligt at finde tilstrækkelige data til en evaluering.</li> </ul>
Jordmiljø	<p>Der er ikke indenfor projektets rammer identificeret data for sorption eller toksicitet af lægemidler i jord, som kan anvendes til en vurdering af muligheden for effekter i jordmiljøet. Flere af lægemidlerne på L25 er fedtopløselige og kan sandsynligvis bindes til slam. Nedbrydeligheden af lægemidler er ofte ikke kendt eller er ringe.</p>
Sygehuse	<p>Udledninger fra sygehuse og andre behandlingsinstitutioner vil virke som punktudledninger formodentlig med højere koncentrationer af lægemidler og -metabolitter og kan således betyde afvigende udledningsmønstre i forhold til diffus tilledning fra lægemiddelanvendelse i den øvrige befolkning.</p>

# Referencer

- 1 . Halling-Sørensen, B. S. Nors Nielsen, P.F. Lanzky, F. Ingerslev, H.C. Holten Lützhøft & S.E. Jørgensen (1998). ***Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment - a review.*** Chemosphere 36, p 357-393
- 2 . Heberer, TH. & J-H. Stan (1996) ***Vorkommen von polaren organische kontaminanten im Berliner Trinkwasser.*** Vom Wasser 86, p 19-31.
- 3 . Ternes, T. (1998) ***Occurrence of Drugs in German Sewage Treatment Plants and Rivers.*** Wat Res 32, p 3245-3260.
- 4 . Buser, H-R., M.D. Müller & N. Theobald (1998) ***Occurrence of the pharmaceutical drug Clofibric acid and the herbicide Mecoprop in various Swiss lakes and in the North Sea.*** Environ. Sci. Technol. 32, p 188-192.
- 5 . Henschel, K.P., Wenzel, A., Didrich, M. & Fliender, A. (1997) ***Environmental Hazard Assessment of Pharmaceuticals.*** Regul. Toxicol. and Pharmacol. Vol 18 pp 220-225
- 6 . Christensen, F.M. (1998) ***Pharmaceuticals in the Environment - A human risk.*** Regul. Toxicol. Pharmacol. 28, 212-221.
- 7 . EU Ad Hoc Working Party (1994) ***Assessment of potential risks to the environment posed by medicinal products for human use (excluding products containing live genetically modified organisms).*** III/5504/94 Draft 4.
- 8 . Nordisk Minister Råd (1995) ***Environmental Hazard Classification - data collection and interpretation guide.*** TemaNord 1995:581.
- 9 . EU Commision (1996) ***Technical Guidance Documents in support of the Comission directive 93/67/EEC on Risk Assessment for New Notified Substances and the Comission Regulation (EC) 1488/94 on Risk Assessment for Existing Substances.***
- 10 . OECD (1992) ***Report of the OECD workshop on the extrapolation of laboratory aquatic toxicity data to the real environment.*** OECD Environment Monographs no. 59, pp 72.
- 11 . Lægemedelstyrelsen (1998) ***Lægemedelstatistik for 1997, Danmark.*** Fra Lægemedelstyrelsens internetside [www.dkma.dk](http://www.dkma.dk). Januar 1999.
- 12 . Lægemedelstyrelsen (1999) ***Personlig kommunikation med Karin Hougaard,*** januar 1999.
- 13 . Halling-Sørensen, B. (1999) ***Fax vedr. Gennemsnitlige DDD modtaget 8. febr. 1999.***
- 14 . WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (1995). ***Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index.***

- 15 . Timbrell, J.A (1994) *Principles of Biochemical Toxicology*. Taylor & Francis U.K.
- 16 . Ponto, R., D. Schoenwald (1990) *Furosemide (Frusemide): A Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Review (Part II)*. *Clin.Pharmacokinet.* (1990). **18**: (6):460-471.
- 17 . Martindale (1996). *The Extra Pharmacopoeia. 31*. Ed. Royal Pharmaceutical Society UK.
- 18 . Syracuse Science Center (1999). [Experimental octanol/water partition coefficients \(Log P\)](http://esc.syrres.com/~esc1/kowexpdb.htm). (<http://esc.syrres.com/~esc1/kowexpdb.htm>)
- 19 . Advanced Chemistry Development (1995). ACD Log P software. Advanced Chemistry Development, Toronto, Canada.
- 20 . Austin R.P. et al. 1995. Citeret på: Syracuse Science Center (1999). [Experimental octanol/water partition coefficients \(Log P\)](http://esc.syrres.com/~esc1/kowexpdb.htm). (<http://esc.syrres.com/~esc1/kowexpdb.htm>)
- 21 . Sangster (1993). Citeret på: Syracuse Science Center (1999). [Experimental octanol/water partition coefficients \(Log P\)](http://esc.syrres.com/~esc1/kowexpdb.htm). (<http://esc.syrres.com/~esc1/kowexpdb.htm>)
- 22 . Hanch et al. (1995). Citeret på: Syracuse Science Center (1999). [Experimental octanol/water partition coefficients \(Log P\)](http://esc.syrres.com/~esc1/kowexpdb.htm). (<http://esc.syrres.com/~esc1/kowexpdb.htm>)
- 23 . Pomona (1987) Citeret på: Syracuse Science Center (1999). [Experimental octanol/water partition coefficients \(Log P\)](http://esc.syrres.com/~esc1/kowexpdb.htm). (<http://esc.syrres.com/~esc1/kowexpdb.htm>)
- 24 . Richardson, M.L & J.M. Bowron (1985) *The fate of Pharmaceutical chemicals in the aquatic environment - A review*. J Pharm Pharmacol 37, p 1-12
- 25 . Miljøstyrelsen (1997) *Punktkilder 1996*. Orientering fra Miljøstyrelsen nr. 16, 138p.
- 26 . Miljøstyrelsen (1999) *Personlig kommunikation med S.E. Jepsen*. Maj 1999.
- 27 . Lee, W.Y. & C.R. Arnold (1983) *Chronic toxicity of Ocean-dumped Pharmaceutical Waste to the Marine Amphipod Amphithoe valida*", Marine Pollution Bulletin Vol. 14, 150-153.
- 28 . Stumpf, M., T. Ternes, K. Haberer, P. Seel & W. Baumann (1996) *Nachweis von Arzneimittelrückständen in Kläranlagen und Fließgewässern*. Vom Wasser 86, p 291-303.
- 29 . Heberer, T. (1995) *Identifizierung und Quantifizierung von Pesticidrückständen un Umweltkontaminanten*. Wissenschaft und Technik Verlag, Berlin, 376p. Citeret i /1/.
- 30 . Zieger, E., B. Anderson, S. Haworth, T. Lawlor, K. Mortelmans & W. Speck (1987) *Salmonella mutagenicity test: III Results from the testing of 255 chemicals*. Environ. Mutagen. 9, suppl. 9, p1-110.

- 31 . Kopf, W. (1995) *Wirkung endokriner Stoffe in Biotests mit Wasserorganismen*. Vortrag bei der 50. Fachtagung des Bay. LA für Wasserwirtschaft: Stoffe mit endokriner wirkung im Wasser (Abstract). Citeret i /1/.
- 32 . Calleja, M.C., G. Persoone & P. Gelad (1993) *The predictive potential of a battery of ecotoxicological tests for human acute toxicity, as evaluated for the first 50 MEIC chemicals*. ALTA - Alternatives to laboratoty animals, 21, pp 330-349. Citeret i /1/.
- 33 . Shore, L.S., Y. Kapulnik, B. Ben-Dov, Y. Fridman, S. Waininger & M. Shemesh (1992) *Effects of estrone and 17 $\beta$ -estradiol on vegetative growth of Medicago sativa*. Physiol. Plant. , 84, pp 217-222.
- 34 . Food and Drug Administration (1996) *Retrospective review of ecotoxicity data submitted in environmental assessments for public display*. Docket no. 96N-0057.
- 35 . Artuore-Schaan, M., Z. Tamani-Shacoori & M. Cormier (1995) *Stability of plasmid-borne resistance of antibiotics during starvation of Escherichia coli in raw and treated waste water and brackish water*. Wat. Sci. Tech. 31, p. 199-202.
- 36 . Sørensen, S. (1999) *Personlig kommunikation* med S. Sørensen, Institut for Generel Mikrobiologi, Københavns Universitet 11. januar 1999.
- 37 . Olsen, B. & S. Bergström (1997). *Läkeren har et ekologiskt ansvar*. Läkartidningen 94, p 2010-2011.
- 38 . Hartmann, A., A.C. Alder, T. Koller & R.M. Widmer (1998) *Identification of fluoroquinolones as the main source of umuC genotoxicity in native hospital wastewater*. Environ, Toxicol. Chem. 17, p 377-382.
- 39 . Giuliani, F., T. Koller, F.E. Würzler & R.M. Widmer (1996) *Detection of genotoxic activity in native hospital waste water by umuC test*. Mutation Research 368, p 49-57.
- 40 . Stahl Jr., R.G. (1991) *The genetic toxicology of organic compounds in natural waters and wastewaters*. Ecotox. Environ. Safety 22, p. 94-125.
- 41 . Andersen, F.W. (1999) *Personlig kommunikation* med Fl. Worm Andersen, Lundbeck, januar 1999.
- 42 . US EPA (1999) *Søgning i ECOTOX database* januar 1999.
- 43 . Knoll (1996) *BASF pharma safety data sheet Ibuprofen*. Issue/revision date 6/4/95. Knoll Pharmaceuticals, Nottingham, England.
- 44 . Sanyal, A.K., D. Roy, B. Chowdhury & A.B. Banerjee (1993) *Ibuprofen, a unique anti-inflammatory compound with antifungal activity against dermatophytes*. Letters in Appl. Microbiol. 17, pp 109-111.



- 45 . Dansk Lægemiddel information (1998). *Lægemiddelkataloget 1998*.  
Dansk Lægemiddel information A/S, ISSN 0105-287X.

Bilag 1

## **Indholdsfortegnelse**

<b>Tabel 1</b>	<b>Forekomst af humane lægemidler i miljøet</b>	<b>1</b>
<b>Tabel 2</b>	<b>Toksiske effekter af lægemidler i miljøet</b>	<b>4</b>
<b>Referenceliste</b>		<b>8</b>

**Tabel 1**  
***Forekomst af humane lægemidler i miljøet.***  
***Occurrence of pharmaceuticals in the environment.***

Lægemiddel eller metabolit	Terapeutisk brug	Koncentration i miljøet	Område / Betingelser	Reference
Aspirin (acetylsalicylsyre)	Smertestillende middel	~1µg/l max: 1,51 µg/L median: 0,13 µg/L max: 0,34µg/L 90% percentilen: 0,16 µg/L max: 1,5 µg/L median: 0,22 µg/L	Spildevandsudløb Udløb fra sedimentationstank  I floder og vandløb  I udløb fra rensningsanlæg	/1/ /2/  /3/
Bleomycin	Kemoterapeutisk middel	11 - 19 ng/l < 5 -17 ng/l 5 - 13ng/l	Udløb fra spildevandsbehandling Flodvand Drikkevand	/4/
Caffeine	Psychomotor stimulant	~1µg/l >1µg/l	Spildevandsudløb Drikkevand	/1/
Clofibrat/Clofibrac syre	Lipid sænkende middel	16 - 292 µg/l ~ 40ng/l < 0,5 - 1750 ng/L < 0,5 - 220 ng/l 0,05-6,3 µg/L < 7 - 180 ng/L < 50 - 1560 6-270 ng/L < 0,5 - 1750 ng/L max: 1,56 µg/L median: 0,27 µg/L max: 0,55 µg/L median: 0,066 µg/L max: 1,6 µg/L median: 0,36 µg/L	Spildevandsudløb Flodvand Flodvand, Berlin Flodvand, Europe  Flodvand Udløb fra sedimentations tanke Drikkevand, Berlin Flodvand, Berlin Udløb fra sedimentations tanke  Floder og vandløb  I udløb fra rensningsanlæg	/4/ /1/ /5/  /5/ /2/  /6/ /5/ /3/
Dextropropoxyphen	Smertestillende middel	~1µg/l	Flodvand	/1/

Lægemiddel eller metabolit	Terapeutisk brug	Koncentration i miljøet	Område / Betingelser	Reference
Diazepam	Anxiolytisk middel	<1µg/l ~10ng/l ~10ng/l max: 0,04 µg/L 90% percentil: 0,03 µg/L Under detektionsgrænse	Spildevand udløb Flodvand Drikkevand Udløb fra sedimentations tanke	/4/   /3/
Dichlorfenac	Smertestillende middel	op til 2 µg/l 15 - 304 ng/l 38 - 489 ng/l	Floder og vandløb Udløb fra sedimentation tank Flodvand, Rhinen Forskellige floder	/2/
Erythromycin	Antibiotikum	~1µg/l	Flodvand	/4/
Østrogen	Hormon	Målelige koncentrationer	Behandlet spildevand fra overrislingsanlæg	/4/
Østrogen	Hormon	0,2 til 0,5 nmol/l	Råt spildevand, Tel Aviv, Israel	/4/
Østrogen/østradiol og østron	Hormoner	10µmol/day	Daglig udskilt med urin fra gravide kvinder	/4/
Ethinyløstradiol	Hormoner	< 0,2 ng/L 0,3 - 0,5 ng/L 2 - 15 ng/l 1 - 3 ng/l < 5 ng/l	Overfladevand Udløb fra sedimentations tanke Flodvand Reservoir Drikkevand	/4/     /4/
Ibuprofen	Smertestillende middel	up to 12 µg/l < 6 - 41 ng/l 17 - 139 ng/l max: 3,35 µg/l median: 0,26 µg/L max: 0,53 µg/L median: 0,07 µg/L max: 3,4 µg/L median: 0,81 µg/L	Udløb fra sedimentations tanke Flodvand, Rhinen Vandprøver fra forskellige floder I udløb fra sedimentations tanke  I floder og vandløb  I udløb fra rensningsanlæg	/2/       /3/
Indometacin	Smertestillende middel	< 5 - 26 ng/l 17 -121 ng/l	Flodvand, Rhinen Forskellige floder	/2/
Methaqualon	Hypnotics	~1µg/l	Spildevandsudløb	/1/
Methotrexat	Kemoterapeutisk middel	~1µg/l <6,25 ng/l <6,25 ng/l	Spildevandsudløb Flodvand Drikkevand	/4/

Lægemiddel eller metabolit	Terapeutisk brug	Koncentration i miljøet	Område / Betingelser	Reference
Morphinan struktur	Narkotisk smertestillende middel	<1µg/l	Flodvand	/1/
Norethisteron	Hormon	8-20 ng/l	Udløb fra sedimentations tanke	/4/
		< 17 ng/l	Flodvand	
		< 10 ng/l	Reservoir	
		< 10 ng/l	Drikkevand	
Oral kontraceptiv	Hormon til svangerskabsafbrydelse	<0,2µg/l	Flodvand	/4/
		<0,1µg/l	Spildevandsudløb	
Penicilloyl grupper	Antibiotikum	<25 ng/l	Flodvand	/1/
Sulphamethoxazol	Antibiotikum	~1µg/l	Flodvand	/4/
Salbutamol		max. 0,17 µg/L	Udløb fra sedimentations tanke	/3/
		90% percentil: 0,072 µg/L		
		max: 0,035 µg/L	Floder og vandløb	
Terbutalin		max. 0,12 µg/L	Udløb fra sedimentations tanke	/3/
		90% percentil: 0,087 µg/L		
		Under detektionsgrænse	Floder og vandløb	
Tetracyclin	Antibiotikum	~1µg/l	Flodvand	/4/
Theophyllin	Psycomotor stimulant	~1µg/l	Flodvand	/4/
Testosteron	Hormon	0,8 to 1,1 nmol/l	Råt spildevand, Tel Aviv, Israel	/4/

**Tabel 2 Toksiske effekter af lægemidler i miljøet.**

Lægemiddel eller restprodukt	Terapeutisk brug	Testorganisme	Toksicitet	Område / betingelser	Reference	
Acetylsalisylsyre	Smertestillende middel	<i>Daphnia magna</i>	EC <sub>50</sub> = 327,94 mg/L	24 timer akut test (immobilitet)	/8/	
			LC <sub>50</sub> = 162 -740 mg/L	24 timers akut test	/8/	
		<i>Ceriodaphnia dubia</i>	EC <sub>50</sub> = 61 - 68 mg/L	21 dages reproduktions test	/8/	
			LC <sub>50</sub> = 630 mg/L	24 timers akut test	/8/	
			<i>Dressina polymorpha</i> (fisk)	LC <sub>50</sub> = 138 mg/L	24 timer akut test	/8/
			<i>Austropotamobius pallipes p</i> (fisk)	LC <sub>50</sub> = 350-390 mg/L	96 timers akut test	/8/
			<i>Gambusia affinis</i> (fisk)	LC <sub>50</sub> = 435-485 mg/L	96 timers akut test	/8/
			<i>Lepomis macrochirus</i> (fisk)	LC <sub>50</sub> = 951-2010 mg/L	96 timer akut test	/8/
			<i>Orconectes limosus</i> (crayfish)	LC <sub>50</sub> = 574-640 mg/L	96 timer akut test	/8/
			<i>Pimephales promelas</i>	LC <sub>50</sub> = 296-450 mg/L	720 timer akut test	/8/
				LC <sub>50</sub> = 880 mg/L	96 timer akut test	/8/
				NOEC = 500 mg/L	168 timer test (mortalitet)	/8/
			Chlorella vulgaris (grønalg)	NOEC = 250 -500 mg/L	168 timers vækst test	/8/
LOEC = 670 mg/L	91,3-122 dages vækst hæmning	/8/				
Clofibrat	Lipidsænkende middel	Alge	NOEC = 600 mg/L	91,3-122 dages vækst hæmning	/8/	
			EC10 = 5.4 mg/l	Vækst hæmning	/9/	
Digoxin	Hjerteglucosid	<i>Daphnia magna</i>	EC50 = 12 mg/l	Akut test		
			LC10 = 17,7 mg/l			
			LC 50 = 28,2 mg/l			
			NOEC = 0,01 mg/l	Reproduktions test		
			LC10 = 0,0084 mg/l			
			LC 50 = 0,106 mg/l			
Digoxin	Hjerteglucosid	<i>Daphnia magna</i>	EC <sub>50</sub> = 12,8 mmol/L	Akut test (immobilitet)	/8/	
			EC <sub>50</sub> = 0,031 mM	Akut test (immobilitet), test udført på aktiv stof	/8/	
			LC <sub>50</sub> = 246 mM	Akut test (mortalitet)	/8/	
Diazepam	Psykofarmaka	<i>Daphnia magna</i>	LC50 = 13,9 mg/l		/10/	
			LC50 = 4,3 mg/l		/11/	

Lægemiddel eller restprodukt	Terapeutisk brug	Testorganisme	Toksicitet	Område / betingelser	Reference
Diethylstibestrol	Hormon	<i>Daphnia pulex</i> <i>Peromyscus maniculatus</i> (mus) <i>Oedogonium cardiacum</i> (Alge) <i>Daphnia magna</i> <i>Culex pipiens</i> <i>Physa sp.</i>	EC <sub>50</sub> = 49,5 µmol/L (hele produktet) EC <sub>50</sub> = 15 µmol/L (aktiv stof) EC <sub>50</sub> = 0,015 mM LC <sub>50</sub> = 32,3 µM EC <sub>50</sub> = 0,042 nM LD <sub>50</sub> = 1070 mg/kg LC <sub>50</sub> > 10 mg/l LC <sub>50</sub> = 4 mg/l LC <sub>50</sub> = 4 LC <sub>50</sub> > 10 mg/l	24 timers akut test (immobilitet) 24 timers akut test (immobilitet) 24 timers akut test (immobilitet) på aktiv stof 24 timers akut test (mortalitet) 24 timers akut test (immobilitet) 72 timers oral gavage test Alge toksicitet test	/4/
Diethylstibestrol acetat	Hormon	<i>Gambusia affinis</i> (Moskito fisk) <i>Oedogonium cardiacum</i> (Alge)	LC <sub>50</sub> > 1 mg/l LC <sub>50</sub> > 10 mg/l	alge toksicitet test	/4/
Fluoxetine HCl		<i>Daphnia magna</i> <i>Culex pipiens</i> <i>Physa sp.</i> <i>Gambusia affinis</i> (Moskito fisk) Mikroorganismer <i>Daphnia sp.</i>	LC <sub>50</sub> = 10 mg/l LC <sub>50</sub> = > 10 mg/l LC <sub>50</sub> > 10 mg/l LC <sub>50</sub> > 10 mg/l MIC ≥ 57 ppm EC <sub>50</sub> = 0,94 ppm NOEC = 0,09 ppm		/4/ /4/ /4/ /4/
Hydrogen peroxid	Middel mod sygdomme i mundhule eller tænder	Grønalge <i>Lepomis macrochirus</i> (bluegill) <i>Onchorhynchus mykiss</i> (regnbueørred) <i>Trachurus japonicus</i> (jack makrel) <i>Oscillatoria rubescens</i> (blågrønalge) <i>Aphamizomenon flos-aquae</i> (blågrønalge)	EC <sub>50</sub> 0,031 ppm NOEC = 0,01 ppm LC <sub>50</sub> = 21,4-26,7 ppm LC <sub>50</sub> = 5,9-22 ppm LC <sub>50</sub> = 89 mg/L CLR = 0,350 mg/L EC <sub>50</sub> = 0,9 mg/L	96 timers akut test 96 timers akut test 24 timers test 29 timers klorofyl reduktions test 22 timer nitrogen fikserings test	/4/ /8/ /8/ /8/ /8/
Hospitalsspildevand indeholdende Mitomycin C og/eller Cisplatin	Kemoterapeutisk middel	<i>Sciaenops ocellatus</i> Umu C test (bakterie)	NOEC = 0,01% mættet opløsning Genotoksisk aktivitet	Mortalitet efter 5 minutters ophold i testopløsning Hospital spildevandsprøver	/8/ /4/





Lægemiddel eller restprodukt	Terapeutisk brug	Testorganisme	Toksicitet	Område / betingelser	Reference
Østrogen	Hormon	Lucerne planter  <i>Daphnia magna</i> <i>Peromyscus maniculatus</i> (mus)	LC50 = 3,1 mg/l 0,02-2nmol/l signifikant øget plante vækst. 200-2000nmol/l signifikant faldende plante vækst. LC <sub>50</sub> = 1,09 mg/L LD <sub>50</sub> = 1070 mg/kg	Overrislingsvand  48 timer akut test (ikke standard) 72 timers oral gavage test	/11/ /4/  /8/ /8/
17 $\alpha$ -Ethinylestradiol	Hormon	Alge  <i>Daphnia sp.</i>	EC10 = 0,054 mg/l EC50 = 0,84 mg/l NOEC = 0,01 mg/l EC10 = 0,0125 mg/l EC50 = 0,105 mg/l EC10 = 3,2 mg/l EC50 = 5,7 mg/l	Reproduktion test  Akut test	/9/

## Referenceliste

- /1/. Richardson, M.L & J.M. Bowron (1985) *The fate of Pharmaceutical chemicals in the aquatic environment - A review*. J Pharm Pharmacol 37, p 1-12
- /2/. Stumpf, M., T. Ternes, K. Haberer, P. Seel & W. Baumann (1996) *Nachweis von Arzneimittelrückständen in Kläranlagen und Fließgewässern*. Vom Wasser 86, p 291-303.
- /3/. Ternes, T. (1998): *Occurrence of Drugs in German Sewage Treatment Plant and Rivers*. Water Research, vol. 32 no. 11 pp. 3245-3260.
- /4/. Halling-Sørensen *et al.*(1998): *Occurrence, Fate and Effects of Pharmaceutical Substances in the Environment - A review*. Chemosphere vol. 36 no. 2 pp. 357-393.
- /5/. Heberer, T. (1995) *Identifizierung und Quantifizierung von Pesticidrückständen un Umweltkontaminanten*. Wissenschaft und Technik Verlag, Berlin, 376p. Citeret i /4/.
- /6/. Heberer, TH. & J-H. Stan (1996) *Vorkommen von polaren organishe kontaminanten im Berliner Trinkwasser*. Vom Wasser 86, p 19-31.
- /8/. US EPA (1999) *Søgning i ECOTOX database* januar 1999.
- /9/. Kopf (1995) Citeret i /4/.
10. Lilius *et al.* (1995) Citeret i /4/.
11. Calleja *et al.* (1993) Citeret i /4/.
12. Knoll, BASF (1995) Citeret i /4/.