

Rapporten är beställd av Region Stockholm. Citera gärna innehållet i rapporten men uppge alltid källan. Även kopiering av sidor i rapporten är tillåtet förutsatt att källan anges och att spridning inte sker i kommersiellt syfte. Återgivning av bilder, foto, figurer och tabeller (digitalt eller analogt) är inte tillåtet utan särskilt medgivande. Slutsatserna i rapporten är konsultens egna och speglar inte nödvändigtvis Region Stockholms uppfattning.

Prioritering av läkemedel med miljörisk inom SLL 2016

Rapport

November 2016

INNEHÅLL

1. BAKGRUND.....	3
2. AVGRÄNSNINGAR.....	3
3. METOD.....	4
4. EXPONERING.....	4
5. EFFEKTIVÅER	5
5.1. FISKPLASMAMODELLEN	6
5.2. SELEKTION FOR ANTIBIOTIKARESISTENS	6
6. RISKBEDÖMNING.....	6
7. RELATION TILL ANDRA KRITERIER	7
8. REVIDERAD FÖRTECKNING.....	9
9. REFERENSER.....	10
BILAGA 1. FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDEL MED RISK FÖR MILJÖPÅVERKAN SLL 2016 11	
BILAGA 2 - FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDEL SOM BÖR MÄTAS I MILJÖN P G A OSÄKERT KUNSKAPSLÄGE, SAMT SUBSTANSER SOM KAN STRYKAS FRÅN ÖVERVAKNINGSPROGRAM P G A LÅG RISK.....	13

1. Bakgrund

Stockholms läns landsting har under många år arbetat aktivt för att minska miljöpåverkan från läkemedel och satt mål om att halterna av miljöbelastande läkemedelssubstanser ska minska i miljön. För att definiera vilka substanser som avses i målet har förteckningar över miljöbelastande substanser tagits fram för respektive miljöprogram. För uppföljning av målet genomförs regelbundna provtagningar av läkemedelssubstanser i länets dricksvatten, ytvatten och utsläpp från avloppsreningsverk och i biota (fisk).

Under 2016 arbetar SLL Hållbarhet med att ta fram ett förslag till nytt miljöpolitiskt program för Stockholms läns landsting som ska gälla 2017-2021. Landstinget avser att fortsätta arbetet med att minska utsläppen av miljöbelastande läkemedelssubstanser. Med anledning av SLL:s kommande miljöprogram och den snabba kunskapsutvecklingen inom området finns det skäl att se över om tidigare förteckning över miljöbelastande substanser behöver uppdateras, inte minst för att kunna prioritera vilka läkemedel som det finns behov av att mäta i miljöprover.

Projektledningen på SLL har därför tagit fram ett förslag på förteckning över miljöbelastande läkemedel. Denna behöver kvalitetsgranskas och aktualitetsbedömas, och för detta behövs stöd från konsult med expertkunskap om läkemedels miljöpåverkan. Goodpoint har fått detta uppdrag och har tagit hjälp av Professor Joakim Larsson som stått för den huvudsakliga vetenskapliga granskningen.

2. Avgränsningar

Granskningen berör primärt de 53 substanser SLL listat i sitt reviderade utkast till förteckning (överlämnat till konsulten 20160907 i samband med uppstartsmöte). Därutöver har ytterligare substanser föreslagits med utgångspunkt från oberoende prioriterings-studier publicerade i den vetenskapliga litteraturen samt egna expertkunskaper. För antibiotika gjordes en bedömning från grunden baserad på uppmätta värden i svenskt avloppsvatten i relation till koncentrationer som bedöms selektera för resistens (Bengtsson-Palme och Larsson, 2016). Bedömningen för övriga substanser rör risk för akvatiska organismer i Stockholms läns landsting, d v s risker kopplade till utsläpp i produktionsledet ingick inte i uppdraget. Bedömningen begränsade sig inte till möjliga effekter på organismer i saltsjön, där majoriteten av avloppsvattnet från stockholmsregionen släpps ut, utan omfattar även mindre recipienter, då riskhanteringen på förskrivarsidan inte kan separera ut var patienterna är när de går på toaletten. Bedömning av risker för human hälsa omfattades enbart genom bedömningen av huruvida antibiotika i avloppsvatten riskerar selektera för antibiotikaresistens, ej genom exponering från dricksvatten (där risken ändå anses mycket låg för alla substanser).

En önskan från SLL var att minska antalet substanser i förteckningen till allra högst 34 st. Uppdraget har inte omfattat en bedömning av rimligheten att ta hänsyn till miljörisk vid t ex förskrivning. En sammanvägning av miljöbedömningen och en medicinsk bedömning avseende möjligheter att reducera förskrivning görs av SLL efter kommentarer från läkemedelskommittén. Varken Goodpoint eller Larsson tar ansvar för kvaliteten i underliggande data, eller för att underliggande data är komplett. Ett visst mått av subjektivitet kvarstår alltid när olika typer av data och osäkerheter sammanvägs.

3. Metod

Grunden för all miljöriskbedömning är en uppskattning av exponering ställd i relation till en uppskattning av ämnets farlighet (effektnivå). När det handlar om risk för akvatiska organismer anges både exponering och farlighet vanligen som koncentrationsmått (t ex ng/L), och risken uttrycks som exponeringen dividerat med effektnivån.

4. Exponering

Exponering har primärt uppskattats utifrån *uppmätta halter* i ytvatten, renat avloppsvatten och i vissa fall i fisk. Vi har i Sverige en unikt god möjlighet att bedöma exponering utifrån *uppmätta halter* för en lång rad läkemedel (över 150st) och många av dessa har uppmätts med årliga intervall under över ett decennium (SLL) och på många platser (Naturvårdsverkets nationella screeningar). I den riskbedömning som står att finna i Fass.se samt i Janusinfos material (www.janusinfo.se) grundar sig exponeringen på *försäljningsvolym*, vilket är ett mycket mer osäkert mått (se nedan).

Exponeringsbedömningen som gjorts inom ramen för detta uppdrag är därför sannolikt unik avseende det omfattande empiriska dataunderlaget. Naturvårdsverkets nationella screeningundersökningar (Fick et al, 2011; Fick et al, 2015) har varit primära källor, jämte Stockholm vattens läkemedelsprojekt (Wahlberg et al, 2010), samt SLL årliga övervakning från 2005 och framåt. Därtill har används vetenskaplig litteratur över svenska mätningar. Utgångspunkten har varit de högsta trovärdiga rapporterade nivåerna i renat avloppsvatten respektive ytvatten i Sverige.

Överlag varierar ytvatten mycket på en starkt varierande och oftast okänd utspädning av avloppsvatten. Särskilt höga halter för enstaka läkemedel från den lilla Mörkebacken i Skövde, uppströms alla kommunala reningsverk, har t ex inte beaktats då de höga halterna rimligen är resultat av utsläpp från något enskilt avlopp i en mycket liten recipient, och därmed inte särskilt representativa. Exceptionellt höga rapporterade halter av etinylöstradiol i Umeås avloppsvatten är så pass svårförklarliga givet försäljningsvolym och övrig litteratur att felmätning är den mest sannolika förklaringen. Om en tydlig minskning av ett visst läkemedel observerats under senare år i SLLs övervakning och som samtidigt kunnat kopplas till minskad försäljning, så har mindre vikt lagts vid tidigare mätvärden. Om endast mätdata i avloppsvatten funnits tillgänglig har ytvattenkoncentrationer beräknats enligt EMA:s riktlinjer (spädning en faktor 10). Om inga mätdata i varken avloppsvatten eller ytvatten funnits tillgängliga har utgångspunkten varit försäljningsdata, såväl nationell (från fass.se, vanligen något äldre) samt aktuell lokal förskrivning inom SLL.

Exponeringen är bedömd enligt EMA:s riktlinjer för miljöriskbedömning, d v s den baseras på 100% exkretion, utspädning med 200 L avloppsvatten per boende inom upptagningsområdet, 0% reduktion i reningsverk, och en faktor 10 utspädning i recipienten. Notera att exponeringsbedömning enbart från försäljningsdata är mycket mer osäker än uppmätta värden, och har därför tillförskrivit mycket lägre vikt. Dock ger de förra en ungefärlig maximal halt i avloppsvatten, och kan därför användas för rimlighetsuppskattningar av uppmätta värden (som i något fall har varit orimligt högt). För 49 av 53 granskade substanser har data på uppmätta koncentrationer i svenskt avloppsvatten och/eller ytvatten funnits, och exponerings- (och därmed risk-) bedömning baserat på försäljningsdata (som i Fass.se) har således kunnat undvikas i de allra flesta fall. I några fall har den internationella

litteraturen studerats och mätvärden från andra länder ställts i relation till uppskattade eller uppmätta värden i svenskt avloppsvatten och ytvatten.

Mätningar (alternativt bedömningar) har som nämnts också gjorts av intern exponering (halter i blodplasma, muskel eller annan vävnad) i fisk, enligt den så kallade fiskplasma-modellen (se nedan under punkt 5.1). Direkta mätningar i vild fisk samt i fisk exponerad för renat avloppsvatten har tillskrivits högst värde. Uppskattningar av intern exponering från uppmätta ytvatten- eller avloppskoncentrationer samt läkemedlets fettlöslighet har tillskrivits ett lägre värde (då det tillkommer en betydande osäkerhet kring hur väl läkemedlet biokoncentreras). Uppskattningar som varken har uppmätta avlopps eller ytvattenhalter till grund utan baseras på försäljningsdata har tillskrivits lägst värde.

Risk för selektion av antibiotikaresistenta bakterier har också uppskattats. Störst risk att detta sker är i själva reningsverken där dels halterna av antibiotika är störst, dels är bakterietätheten hög, och en inte obetydlig andel av bakterierna är dessutom sjukdomsframkallande. Utgångspunkten för exponering har primärt därför varit halter i ingående, orenat avloppsvatten snarare än utgående, renat vatten eller ytvatten.

5. Effektnivåer

Farlighet (eller effektdata) har inhämtats primärt från Fass.se, från Wikipharma (www.wikipharma.org) samt från sökningar i den vetenskapliga litteraturen. Det sistnämnda har dock inte omfattat några uttömmande litteratursökningar. Principen har varit att utgå från lägsta *trovärdiga* rapporterade effektnivå. Det bör påpekas att med allt fler studier kring en substans förekommer det tyvärr allt fler publicerade studier som sannolikt inte är "sanna" d v s repeterbara, trots att de genom gått sedvanlig vetenskaplig granskning. Ofta känns dessa studier igen genom att effektnivåer är betydligt lägre än vad andra rapporterar, ofta saknas dos-responser, ofta är effekter inkonsekventa vid olika tidpunkter, ofta förekommer pseudo-replikering, bristfällig statistisk analys, starkt motstridiga fynd i relation till substansens affinitet till mål molekyler och beräknad halt i organismen mm. Att blint tro på alla effektstudier riskerar att leda prioriteringsarbetet fel, och en granskning av effektdata ansågs därför nödvändig. I realiteten identifierades studien med lägsta effektnivån (LOEC eller EC50) i Fass eller Wikipharma, oavsett om studierna avsåg kronisk eller akut toxicitet. Identifierade lägsta effektnivåer granskades därefter avseende trovärdighet. Fokus lades mer mot ovanstående kriterier och mindre på detaljerad beskrivning av experimentupplägg. Om studien inte ansågs trovärdig studeras den studie som rapporterade den näst lägsta effektnivån, o s v fram till att en studie med rimligt tillförlitlig effektdata kunde identifieras. In vitro studier på t ex fiskceller har inte använts.

I denna prioritering har vi utgått ifrån *dokumenterade effektnivåer* (LOEC - Lowest effect concentration eller EC50 – koncentrationen som ger 50% av full effekt – om inte LOEC fanns tillgänglig) snarare än nivåer som predikterats *inte* ha en effekt (PNEC – predicted no effect concentration). De senare tillämpas ofta vid miljöriskbedömning, så t ex inom EMA:s miljöriskbedömning av läkemedel. PNEC tas då fram genom att den lägsta dokumenterade effektnivån för akvatiska organismer divideras med en osäkerhetsfaktor som ofta är så stor som 1000 när effektdata är knapphändig och baseras på få typer av tester (vilket vanligen är fallet för

läkemedel). PNEC reflekterar därför ofta till stor del vår *osäkerhet* kring ett ämnes farlighet, snarare än vår *kunskap* om ämnets farlighet. Om LOEC eller PNEC passar bäst att utgå ifrån beror lite på vad man tänker sig använda riskbedömningen till. En riskbedömning baserad på LOEC resulterar i prioriterade ämnen med betydligt säkrare underlag att de faktiskt utgör en risk. Om man vill reducera en redan lång lista (som SLL har uttryckt ett önskemål om) samt om man önskar har starkare grund för åtgärder som rör t ex förskrivningsmönster så kan LOEC vara en bättre utgångspunkt, då en sådan lista sannolikt innehåller färre falska positiva. En nackdel med att utgå från LOEC är att substanser med bristfälliga effektdata inte bedöms medföra någon risk, d v s man riskerar flera falska negativa (notera dock angreppssättet nedan med fiskplasma-modellen som har potential att fånga upp dessa substanser).

5.1. Fiskplasmamodellen

Som nämnts saknas relevanta effektstudier för många läkemedel, vilket kan göra riskbedömningen osäker. Dock finns det för i princip alla läkemedel kunskap om deras koncentration i människa t ex C_{max} i blodplasma under behandling. Att utnyttja detta effektmått och ställa det i relation till en uppskattad eller uppmätt halt i fisk (som vanligen har liknande mål molekyler) möjliggör dock en riskbedömning även i frånvaro av relevanta effektstudier i akvatiska organismer (Fick et al, 2010). Det skall påtalas att denna modell för riskbedömning syftar till att bedöma risk för farmakologisk påverkan (t ex stimulering av en specifik receptor, hämning av ett visst enzym). Konsekvensen av en sådan påverkan för fisken ligger utanför bedömningen, och denna kan vara av såväl lindrig som mer allvarlig art. En utgångspunkt är dock att all påverkan är oönskad, även om det självklart är så att påverkan som resulterar i till exempel hämning av fortplantning är extra allvarlig. Hänsyn har inte tagits till om mätningarna är utförda på muskel, blodplasma eller annat organ. Halterna i dessa kan naturligtvis skilja sig åt. Vissa läkemedel förekommer i mycket låga halter i vatten, men kan biokoncentrera avsevärt, och mätningar i fisk är lämpligt för flera substanser.

5.2. Selektion för antibiotikaresistens

Avseende effektnivåer och antibiotikaresistens så har Bengtsson-Palme och Larsson (2016) publicerat en studie där de listade PNEC (Predicted No Effect Concentrations) för selektion av resistent bakterier. Dessa har varit utgångspunkten för effektnivåer i bedömningen av risk för selektion av antibiotikaresistens.

6. Riskbedömning

Den reviderade förteckningen omfattar 25 substanser. Riskbedömningar har gjorts genom att jämföra exponeringsnivåer (framtagna på olika sätt) och effektnivåer (på olika sätt) enligt ovan. Ju högre de olika kvoterna mellan exponering och effekt har varit, desto större har risken ansetts vara. Ingen skarp gräns för hur stor denna kvot behöver vara har tillämpats, men alltid över 0.01 och helst över 0.1 för att klassas som risk. I åtskilliga fall är kvoten över 1 baserat på uppmätta nivåer i avloppsvatten, ytvatten eller i fisk. Om risk identifierats genom olika typer av exponerings och effektdata har detta bedömts som starkare evidens. Ett typiskt sådant fall är när data av uppmätta halter i ytvatten/avloppsvatten (justerat för förväntad utspädning) är nära eller överstiger effektnivåer i akvatiska organismer, och *samtidigt* uppmätta halter i fisk är nära eller överstiger de halter som ger upphov till terapeutisk effekt i människa. I vissa fall så finns det bara stöd av den

första bedömningsgrunden, ibland bara av den andra, och evidensgraden är i båda dessa fall svagare. Risk baserad på vattenexponering och etablerade effektnivåer i akvatiska organismer ansågs generellt som bättre evidens än risk baserad på halter i fisk jämfört med humanterapeutiska blodplasmakoncentrationer.

En annan grund för bedömningen är också hur säker exponerings och effektbedömningarna har varit. Läkemedel som genomgående över tid och rum uppmätts i halter som riskerar påverka akvatiska organismer har bidragit till högre evidens, och på motsvarande sätt har effektdata som har stöd i oberoende studier, och är utförda på ett transparent och uttömmande sätt, och där effektnivåer/endpoints är rimliga i förhållande till vad vi känner till från övriga farmakologiska studier i däggdjur, så anses evidensen högre.

Ingen formell bedömning har gjorts av blandnings-toxicitet, men för vissa läkemedel är additiva effekter förväntade. Det gäller t ex olika NSAID-preparat, olika SSRI-preparat, östrogener, samt olika makrolider, d v s grupper av läkemedel där det finns substanser som även enskilt anses kunna utgöra risk.

7. Relation till andra kriterier

Det utkast på förteckning som SLL tagit fram och som uppdraget handlade om att granska har baserats utifrån en sammanvägning av följande kriterier:

1. Stor volym – utifrån försäljningsstatistik inom Stockholm län, uthämtade recept samt rekvirerat av sjukvården (även privata vårdgivare inkluderade)
2. Miljöfarlighet
3. Miljörisk
4. Förekomst i drickvatten, ytvatten och biota i Sverige. Utgångspunkt är SLL:s mätningar, Naturvårdsverkets screening och andra relevanta mätningar.
5. Substanser på EU:s Watch-list (Ramdirektivet för vatten)
6. Föreslagna miljöindikatorer inom ramen för nationella läkemedelsstrategin (NLS)
7. Antibiotikaresistens, samarbete med Strama
8. Möjlighet att analysera i befintliga och kommersiellt tillgängliga laboratorium

Alla dessa har inte tagits hänsyn till i föreliggande prioritering av substanser. Motiveringar ges nedan:

1. Volymskriteriet inom SLL har inte använts generellt, förutom att för de fåtal (4) substanser som det inte fanns mätningar av i svenskt avloppsvatten eller ytvatten så har försäljningsvolymen bidragit till uppskattning av ytvattenkoncentrationer som i sin tur bidragit till riskbedömningen. Försäljningsvolym är ett exponeringsmått, men det är mycket osäkert som mått av exponering för organismer i miljön då det inte tar hänsyn till exkretionsgrad från människor och nedbrytning/avskiljning i reningsverk. Exponeringsmått som inte ställs i relation till effektmått har dessutom mycket lågt prediktivt värde för risk, och bör därför enbart användas för prioritering när det ställs mot effektnivåer.

2 Inte heller har "miljöfarlighet", som enligt SLL:s klassificering omfattar en kombination av *persistens, bioackumulerbarhet och toxicitet*, tagits hänsyn till som helhet.

Persistens tas redan hänsyn till vid exponeringsuppskattningen genom mätningar i vatten/miljö. En substans som inte är persistent kommer att ge upphov till lägre uppmätt exponering än en substans som är persistent. Att använda persistens begreppet separat i en riskbedömning som baseras på *uppmätta* koncentrationer blir lite "tårta på tårta". Persistensbegreppet (som det definieras i FASS) har ett större värde vid en riskbedömning som grundar sig på *predikterade* koncentrationer.

En liknande situation är det med bioackumulerbarhet som redan finns integrerat i effektbedömningen, och har begränsat värde när effektdata finns tillgänglig; Av två ämnen med i övrigt lika egenskaper så är det som biokoncentrerar mest giftigast (mätt som halt i vatten), då högst halt uppnås för just detta ämne i den exponerade organismen. I de fall effektdata saknas har dessutom en mer sofistikerad bedömning av biokoncentration inkluderats i fiskplasmamodellen, där halten i fisk uppskattas mer kvantitativt. Det skall tilläggas att det ännu så länge finns mycket begränsat stöd för att läkemedel *biomagnifierar* (klättrar) i näringskedjorna, och $\log P_{ow}$ -mättet som ligger till grund för klassificeringen av bioackumulerbarhet har mycket begränsat värde för att prediktera biomagnifiering för läkemedel. Inga så kallade vPvB-substanser (mycket persistent, mycket bioackumulerbar) har identifierats.

Toxicitet tas hänsyn till, men separat utifrån LOEC data, inte i kombination med persistens och bioackumulerbarhet, och som beskrivs ovan samlas toxicitetsdata in även från den publika litteraturen (inte bara den som företagen åberopar), följt av en expertgranskning.

3. Miljörisk (från Fass) grundar sig på en *exponeringsbedömning baserad på försäljning samt av industrin självrapporterad effektdata*. Primärt utgår vi i stället från *uppmätta halter och inkluderar även effekt-data från övrig litteratur* (efter expertgranskning). Vi är övertygade att dessa två anpassningar bättre reflekterar miljörisken för de flesta substanser.

4. Vi utgår inte från halter i dricksvatten då human exponering ligger utanför scope. I övrigt så baserar vi riskbedömningen på just dessa data som nämns här.

5. Om substansen är upptagen EU:s Watch-list (Ramdirektivet för vatten) har den automatiskt inkluderats. Risk har också kunnat påvisas oberoende av EU:s klassning för alla dessa substanser.

6. Däremot har de substanser som föreslagits som miljöindikatorer inom ramen för nationella läkemedelsstrategin (NLS) inte tagits med per automatik, då den prioriteringen primärt baseras på andras prioriteringar, och en kritisk granskning av t ex effektdata och reell exponeringsdata inte gjorts.

7. En separat bedömning av resistensrisk har gjorts baserat på Bengtsson-Palme och Larsson (2016). Notera att detta angreppssätt redan har rekommenderats av en brittisk kommission kring vad världen borde göra för att hantera resistensproblematiken, på uppdrag av förra premiärministern David Cameron, samt använts i oberoende prioriteringsarbete av läkemedels risker i miljön.

8. Analyserbarhet har inte använts som ett kriterium för att identifiera risk, men om vi inte känner till att någon i Sverige kan analysera substansen i fråga så har detta påpekats.

8. Reviderad förteckning

I slutet av denna rapport bifogas förslag på *reviderad förteckning* av läkemedelssubstanser (25 stycken) där en miljörisk har identifierats (Bilaga 1). Jämfört med tidigare förteckning framtagen åt SLL av konsultföretaget Trossa så är *motiveringarna* i denna förteckning annorlunda formulerade. Det beror primärt på skillnaderna i utgångspunkter, då denna förteckning utgår i huvudsak från exponering i relation till effektdata. Motiveringarna är kortfattade enligt önskemål från SLL, och syftar till att reflektera risken att läkemedlet någonstans i Stockholmsregionen riskerar påverka akvatiska organismer. Om risken skulle beskrivas för enbart Saltsjön som recipient skulle den genomgående vara lägre pga. den stora utspädningsfaktorn. När det gäller risker för selektion för antibiotikaresistens så är dock denna beräknad på halter i reningsverken, och i just detta fall har utspädningen i recipienten ingen eller mindre betydelse. Då underlaget skiljer sig betydligt åt mellan olika läkemedel är det svårt att ranka läkemedlen inbördes. Dock har ett försök gjorts att stratifiera *evidensgraden* i "högre" samt "lägre".

En lista över de läkemedel som inte hamnade på den reviderade förteckningen (34 stycken) bifogas också (Bilaga 2). De indelas i läkemedel där fortsatt mätning förordas pga. osäker bedömning av risk, substanser som kan strykas från övervakningen pga. låg risk, samt några substanser där mätningar förordas om försäljningen ökar – då tidigare, högre förbrukning och högre halter i avloppsvatten har bedömts kunna medföra risk. För varje läkemedel bifogas också en kort motivering bakom klassificeringen.

För två läkemedel förordas mätning i avloppsvatten och ytvatten även utan god evidens för miljörisk (tramadol, karbamazepin) då mätningar av dessa relativt stabila läkemedel ger en reflektion av hur stor exponeringen för avloppsvatten är i recipienten.

Genomgångar av olika publicerade prioriteringsstudier ledde inte till identifiering av några ytterligare läkemedel med uppenbar risk. Primärt beror detta på att andras prioriteringsarbeten inte utgått från uppmätta halter, utan enbart på halter baserade på uppskattad försäljning, vilket ofta kraftigt överskattar halterna i miljön. Utan data på halter varken i avloppsvatten ytvatten eller i fisk så har bevisläget inte ansetts tillräckligt starkt för att ett läkemedel skulle inkluderas i förteckningen. Dessutom har andras prioriteringsarbeten inte värderat effektstudierna som ligger till grund för riskbedömningarna, vilket i deras studier har lett till att substanser med dåligt underbyggda effektdata klassats som att de medför hög risk.

Tre läkemedel har trots detta tillkommit, nämligen flupentixol, diazepam och roxithromycin. Flupentixol hittas i vatten i halter som beräknas biokoncentrera i fisk till terapeutiska koncentrationer. Diazepam finns i låga halter som inte bedöms medföra risk. Försäljningen är dock hög, och en viktig metabolit av diazepam är oxazepam (och desmetyldiazepam som i sin tur kan metaboliseras till oxazepam). Oxazepam återfinns i sin tur i halter som riskerar påverka fisk. Det är därför mycket möjligt att det oxazepam som finns i ytvatten härrör sig både från användning av oxazepam och av diazepam. Notera att oxazepam-glukoronid, som är en metabolit, högst sannolikt kommer att de-glukoronideras och därmed återaktiveras av bakterier i reningsverken (Larsson et al, 1999).

En genomgång av samtliga analyserade antibiotika i naturvårdsverkets screeningar och SLLs årliga övervakning, identifierade två substanser. Roxithromycin har hittats i avloppsvatten i halter nära de som bedöms riskera att selektera för resistens. Då resistensmekanismerna för roxithromycin dessutom överlappar med resistensmekanismer för de tre makrolid-antibiotika som bedöms medföra risk har roxithromycin adderats till förteckningen. Metronidazol hittas i reningsverk i koncentrationer som riskerar att selektera för antibiotika-resistens, men uppskattningen av selektiv koncentration är mycket osäker för detta antibiotikum. Metronidazol har därför inte lagts till på förteckningen över substanser med risk för miljöpåverkan, men vidare mätningar har rekommenderats för denna substans.

För de substanser där risk primärt identifierats genom att predikterade eller uppmätta koncentrationer i fisk är nära eller överstiger terapeutiska koncentrationer i människa, så vore ytterligare mätningar i biota (fisk) särskilt värdefulla. För de allra flesta substanserna skulle effektstudier baserade på förväntad verkningsmekanism öka säkerheten i riskbedömningen påtagligt. Att ta fram sådana data är av ett generellt intresse, men pga. de kostnader och forskningsresurser som är involverade för varje substans så faller detta knappast inom SLL:s ansvar.

9. Referenser

Bengtsson-Palme J, Larsson DGJ. 2016. Concentrations of antibiotics predicted to select for resistant bacteria: Proposed limits for environmental regulation. *Environment International*. 86:140-149.

Fick J, Lindberg RH, Tysklind M, Larsson DGJ. 2010. Predicted Critical Environmental Concentrations for 500 Pharmaceuticals. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 58: 516-523.

Fick J, Lindberg RH, Kaj L, Brorström-Lundén E. 2011. Results from the Swedish National Screening Programme 2010. Subreport 3. Pharmaceuticals. IVL Report B2014.

Fick J, Lindberg RH, Fång J, Magnér J, Kaj L, Brorström-Lundén E. 2015. Screening 2014 - Analysis of pharmaceuticals and hormones in samples from WWTPs and receiving waters. IVL-report, C 135.

Larsson DGJ, Adolfsson-Erici M, Parkkonen J, Pettersson M, Berg H, Olsson P-E and Förlin L. 1999. Ethinyloestradiol - an undesired fish contraceptive? *Aquatic Toxicology* 45 (2-3), 91-97.

Wahlberg C, Björleinius B, Paxéus N. 2010. Läkemedelsrester i Stockholms vattenmiljö -Förekomst, förebyggande åtgärder och rening av avloppsvatten. Läkemedelsprojektets slutrapport.

/globalassets/pdf1/rapporter/avlopp/avloppsrening/lakemedelsrapport_slutrapport.pdf

Bilaga 1. Förteckning över läkemedel med risk för miljöpåverkan SLL 2016

Substans	Evidens	Motiveringar
Amoxicillin	lägre	Mätningar i svensk miljö/avloppsvatten saknas. Med hänsyn tagen till amoxicillins potens i bakterier tillsammans med förväntad exponering (baserad på hög användning, hög andel exkreerad som modersubstans, och rapporterat måttlig nedbrytning i reningsverk från andra länder) så finns risk för selektion av antibiotikaresistens i reningsverk.
Azitromycin	lägre	På vattendirektivets lista. Återfinns i reningsverk i koncentrationer som eventuellt selekterar för antibiotika-resistens
Ciprofloxacin	högre	Koncentrationer som hittas i reningsverk riskerar att selektera för antibiotika-resistens
Citalopram	högre	Halter i miljön av flera SSRI överstiger rapporterade effektkoncentrationer, särskilt för ryggradslösa djur. Dock är studierna med de allra lägsta effektkoncentrationerna ifrågasatta. Halter av citalopram i fisk exponerad för renat avloppsvatten motsvarar terapeutiska nivåer i människa.
Diazepam	lägre	Halter av diazepam i vattendrag är låga och bedöms ej medföra risk. Dock metaboliseras diazepam till viss del till oxazepam som i sin tur finns i halter som medför risk. Därför kan diazepam-användning bidra till risk. Hur stort bidrag är oklart.
Diklofenak	högre	På vattendirektivets lista. Återfinns i ytvatten i halter som rapporterats har effekter på fisk.
Erytromycin	högre	På vattendirektivets lista. Koncentrationer som hittas i reningsverk riskerar att selektera för antibiotika-resistens.
Etinylestradiol	högre	På vattendirektivets lista. Halter i vatten, beräknade från uppmätta nivåer i renat avloppsvatten, är i vissa fall tillräckligt höga för att kunna påverka fortplantning och könsutveckling i fisk.
Felodipin	lägre	Halter i miljön bedöms kunna leda till terapeutiska halter i fisk baserat på ämnets fettlöslighet. Mekanism-baserad effektdata saknas.
Fluoxetin	lägre	Halter i miljön av flera SSRI överstiger rapporterade effektkoncentrationer, särskilt för ryggradslösa djur. Dock är studierna med de allra lägsta effektkoncentrationerna ifrågasatta. Fluoxetin hittas i vild fisk, dock inte i halter motsvarande terapeutiska nivåer i människa.
Flupentixol	lägre	Halter i ytvatten om beräknas biokoncentrera i fisk till terapeutiska koncentrationer. Analysmetod för att studera halter i fisk är för okänslig. Mekanism-baserad effektdata saknas.
Glibenklamid	lägre	Hittas i vild fisk i halter nära terapeutiska koncentrationer i människa, vilket också är rimligt baserat på ämnets fettlöslighet och uppmätt koncentration i avloppsvatten. Mekanism-baserad effektdata saknas.
Haloperidol	lägre	Rapporterats i vild fisk och avloppsvattenexponerad fisk i halter kring terapeutiska koncentrationer i människa, vilket också är rimligt baserat på ämnets fettlöslighet och uppmätt koncentration i ytvatten. Mekanism-baserad effektdata saknas.

Irbesartan	lägre	Finns konsekvent i ytvatten halter som beräknas biokoncentrera i fisk till terapeutiska koncentrationer. Uppmätt halt i enstaka studerade fiskar dock lägre. Mekanism-baserad effektdata saknas.
Klaritromycin	lägre	På vattendirektivets lista. Koncentrationer som hittas i reningsverk riskerar att selektera för antibiotika-resistens
Levonorgestrel	högre	Halter i ytvatten, beräknade från uppmätta nivåer i renat avloppsvatten, kan vara tillräckliga för att störa fortplantning i fisk. Fisk exponerad för renat avloppsvatten ansamlar läkemedlet tillkoncentrationer som överskrider serumhalten i kvinnor som äter p-piller.
Meclozine	lägre	Finns konsekvent i halter som beräknas biokoncentrera i fisk till terapeutiska koncentrationer. Ännu ej hittad i fisk. Effektstudier saknas.
Oxazepam	högre	Halter i miljön mycket nära de som påverkar beteende i fisk. Hittas i vild fisk i halter som kan kopplas till stort beteendemönster.
Risperidon	lägre	Hittas i vild fisk i halter motsvarande terapeutiska koncentrationer i människa, vilket förefaller rimligt givet dess fettlöslighet och uppmätta halter i avloppsvatten. Mekanism-baserad effektdata saknas.
Roxithromycin	lägre	Halter i avloppsvatten som eventuellt selekterar för resistens. Samverkar med övriga prioriterade makrolid-antibiotika.
Sertralin	högre	Halter i miljön av flera SSRI överstiger rapporterade effektkoncentrationer, särskilt för ryggradslösa djur. Dock är studierna med de allra lägsta effektkoncentrationerna ifrågasatta. Halter av sertralin i vild fisk är nära terapeutiska nivåer i människa.
Tetracyklin	lägre	Koncentrationer som ibland hittas i reningsverk riskerar att selektera för antibiotika-resistens
Trimetoprim	högre	Koncentrationer som hittas i reningsverk riskerar att selektera för antibiotika-resistens
Venlafaxin	lägre	Halter i miljön av flera SSRI/SNRI överstiger rapporterade effektkoncentrationer, särskilt för ryggradslösa djur. Dock är studierna med de allra lägsta effektkoncentrationerna ifrågasatta. Venlafaxin hittas i fisk exponerad för renat avloppsvatten, dock i halter under terapeutiska nivåer i människa.
Östradiol	lägre	På vattendirektivets lista. Kroppseget östrogen hos kvinnor (samma hormon) utgör en annan viktig källa vid sidan om läkemedel. Bidrar till östrogen-effekt tillsammans med t ex etinylöstradiol.

Bilaga 2 - Förteckning över läkemedel som bör mätas i miljön p g a osäkert kunskapsläge, samt substanser som kan strykas från övervakningsprogram p g a låg risk

Substans	Åtgärd	Motiveringar
Atenolol	stryka	God exponeringsdata, relativt god kunskap om effekt. God säkerhetsmarginal.
Atorvastatin	stryka	God marginal mellan exponering och effektnivå.
Bupropion	mätas	Exponering långt under lägsta effektkoncentrationer. Hittas i vild fisk, dock ganska långt under terapeutiska koncentrationer. Mekanism-baserad effektdata saknas.
Cefuroxim	stryka /mätas	Kraftigt reducerad försäljning i SLL sedan 2011. Tidigare fanns risk för resistens-selektion i avloppsvatten. Om försäljning ökar igen förordas mätning.
Cetirizin	stryka	Dåligt undersökt. Låg potential för biokoncentration.
Diltiazem	mätas	Hittas i vild fisk, dock ganska långt under terapeutiska koncentrationer. Mekanism-baserad effektdata saknas. Risk kan inte uteslutas.
Duloxetin	stryka	Dåligt undersökt SSRI/SNRI, men jämförelsevis låg exponering.
Eprosartan	stryka	Dåligt undersökt blodtrycksmedel, ekotoxdata bristfällig, låg exponering.
Fentanyl	mätas	Hittad i mkt låg halt i vattendrag, men p g a hög förväntad potens och förväntad biokoncentration kan ej risk uteslutas. Mekanism-baserad effektdata saknas.
Flukonazol	stryka	Låg exponering (från läkemedel). Ekotoxitet dåligt undersökt, men befintlig data tyder på låg risk.
Flunitrazepam	stryka	Dåligt undersökt, men ingen befintlig data tyder på risk.
Furosemid	stryka	Mycket god marginal mellan exponering och känd effektnivå. Låg potential för biokoncentration.
Ibuprofen	mätas	Uppmätta halter i ytvatten lika höga som halter som rapporterats ha miljöeffekter. Dock är alla studier som rapporterar låga effektnivåer mycket osäkra och starkt ifrågasatta. Halter i fisk långt under terapeutiska halter.
Karbamazepin	stryka /mätas	Mycket god kunskap om exponering. Alla rapporter som hävdar effekt vid låga halter har betydande brister. Låg risk baserad på trovärdig effekt-data. Mycket stabil i miljön, låg potential för biokoncentration. Kan mätas om man vill ha koll på utspädningssituationen.
Ketokonazol	stryka	God marginal mellan exponering och känd effektnivå. Mjällschampo är primära källan.
Ketoprofen	mätas	God marginal mellan exponering och effektnivå. Dock förefaller ketoprofen ansamlas mer i fisk om exponering sker via avloppsvatten, så möjligheten finns att risken är underskattad.
Kodein	stryka	Dålig kunskap kring såväl exponering som effekt. Låg potential för biokoncentration.

Loperamid	stryka	Hittas i vild fisk men halter är inte relevanta att jämföra med plasmahalter i människa då det är ett lokalt verkande läkemedel. Effektstudier saknas.
Losartan	stryka	Ganska stor marginal mellan exponering och känd effektnivå. Dock begränsade effektdata.
Metformin	mätas	Uppmätta halter i Sverige långt under rapporterad effektnivå, men utomlands rapporteras betydligt högre halter i avloppsvatten. Bör följas upp med flera mätningar.
Metoprolol	stryka	Mycket god kunskap om exponering. Alla rapporter som hävdar effekt vid låga halter har betydande brister. Låg risk baserad på trovärdig effekt-data.
Metotrexat	stryka	Exceptionellt god marginal mellan exponering och känd effektnivå.
Metronidazol	mätas	Koncentrationer som hittas i reningsverk riskerar att selektera för antibiotika-resistens, men uppskattningen av selektiv koncentration är mycket osäker för detta antibiotikum. Har ej mätts under de senaste åren.
Mianserin	mätas	Låg exponering. Bristfällig effektdata. Möjligen risk baserad på uppskattad biokoncentration.
Naproxen	stryka	God marginal mellan exponering och effektnivå.
Norfloxacin	stryka /mätas	Kraftigt reducerad försäljning i SLL och lägre halter i avloppsvatten. Tidigare fanns viss risk för resistens-selektion. Om försäljning ökar igen förordas mätning.
Ofloxacin	stryka /mätas	Kraftigt reducerad försäljning inom SLL och därmed lägre halter i avloppsvatten. Tidigare fanns viss risk för resistens-selektion. Om försäljning ökar igen förordas mätning.
Propranolol	stryka	Mycket väl undersökt, både avseende exponering och effekt. Alla studier som rapporterar låga effektkoncentrationer har betydande brister. God säkerhetsmarginal.
Ramipril	stryka	Halter i vatten beräknas inte leda till tillräckligt höga halter i biota för att ge effekt. Bra effektstudier saknas.
Simvastatin	mätas	En mer vattenlöslig metabolit (hydroxysyra) utgör den aktiva substansen. Enligt tillverkaren exkretteras modersubstans och hydroxysyran ej i urin/feces, enbart mindre aktiva metaboliter. Hydroxysyran är dock potent i vattenlevande organismer. Om möjligt bör hydroxysyran och övriga aktiva metaboliter mätas i avloppsvatten.
Sulfametoxazol	stryka	God marginal mellan exponering och effektnivå. Låg risk för selektion av antibiotikaresistens.
Terbutalin	stryka	När miljön, men halterna som hittas i vatten beräknas inte leda till tillräckligt höga halter i biota för att ge effekt. Bra effektstudier saknas.
Tramadol	mätas	Baserat på uppmätta halter i ytvatten och fettlöslighet beräknas tramadol kunna ansamlas i fisk i halter som närmar sig terapeutiska koncentrationer i människa, men faktiska mätningar visar på betydligt lägre förmåga att biokoncentrera. Ingen risk baserad på tillgänglig effektdata, men mekanism-baserade tester saknas. Mycket stabil i miljön. Reflekterar utspädning.

Zolpidem	stryka	Dåligt undersökt, men befintlig data tyder på låg risk (halt i vatten ca 1000ggr lägre än den som förväntas leda till terapeutiska nivåer i fisk)
Zopiklon	stryka	Dåligt undersökt men ingen befintlig data tyder på hög risk. Låg potential för biokoncentration.

Bilaga 3. Underlag för prioritering av läkemedel med miljörisk inom SLL 2016

Substans	Högsta koncentration i renat, svenskt avloppsvatten (ng/L) ¹	Lägsta effektnivå (ng/L) ²	Högsta uppmätta halt i svensk fisk (ng/g) ³	Terapeutisk blodplasma-nivå (Cmax) i människa (ng/mL) ^{3,4}	Högsta uppmätta koncentration i orenat, sv. avloppsvatten (antibiotika) (ng/L) ⁵	PNEC för antibiotikaresistens (ng/L) ⁶	Referenser effektnivåer ²
Amoxicillin	*	780					25 Andreozzi et al. 2004, <i>Environ Sci Technol.</i> 38: 6832-6838
Azitromycin	150 ^a	940		630 ^{*a}			250 FASS (Azitromax) cyanobacteria EC50
Ciprofloxacin	240 ^a	5000		1900 ^a			64 Halling-Sorensen et al. 2000, <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i> 46: 53-58.
Citalopram	480 ^b	150	12 ^f	10			Kellner et al. 2015. <i>Aquatic Toxicology</i> 158:165–170. Se även fotnot för SSRI/SNRI.
Diazepam	5 ^a	237000		200			Oggier et al. 2010. <i>Environ Sci Technol.</i> 44: 7685–7691. Prio p g a metabolisering till oxazepam!
Diklofenak	3900 ^b	1000	20 ^d	500			Triebkorn et al. 2007. <i>Anal Bioanal Chemistry</i> 387:1405-1416.
Erytromycin	1200 ^b	20000			2100 ^b	1000	Isidori et al. 2005. <i>Sci Tot Env v346 p87-98</i>
Etinylestradiol	4.5 ^c	0,32	.*	0,05			Parrott and B. R. Blunt 2005. <i>Environmental Toxicology</i> 20 (2): 131-141.
Felodipin	31 ^a	50000	.*	1			FASS (AZ), Regnbåge 96h LC50.
Fluoxetin	940 ^{*b}	23200	6.7 ^a	16			Gaworecki and Klaine, 2008. <i>Aquatic Toxicology</i> 88:207–213. Se även fotnot för SSRI/SNRI.
Flupentixol	40 ^a		*	5			Relevanta effektstudier saknas.
Glibenklamid	71 ^a	100000000	19 ^a	50			Fass (Sanofi-Aventis) vattenloppa akuttox 100 mg/L EC50.
Haloperidol	39 ^b	1370000	48 ^a	1			Furuhagen et al. 2014. <i>Environ. Sci. Technol.</i> 2014, 48: 12886–12892 (vattenloppa).
Irbesartan	1100 ^a	15600000	1.3 ^{*a}	50			FASS (Aprovel, Sanofi) vattenloppa reproduktion.
Klaritromycin	780 ^a	2000			620 ^{*a}	250	Isidori et al. 2005. <i>Science of the Total Environment</i> 346: 87-98.
Levonorgestrel	1 ^d	0,8	12 ^d	2,4			Zeilinger et al. 2009. <i>Environmental Toxicology and Chemistry</i> 28(12):2663–2670.
Meclozine	123 ^b	-	.*	10			Relevanta effektstudier saknas.
Oxazepam	730 ^e	1800	13 ^e	200			Brodin et al. 2013. <i>Science</i> 339; 814.
Risperidon	377 ^b	5800000	26 ^a	6			FASS (Risperdal, Jansen) LC50 96h fisk.
Roxithromycin	980 ^a	40000			890 ^a	1000	Yang et al. 2008. <i>Environmental Toxicology and Chemistry</i> 27 (5):1201-1208.
Sertralin	340 ^a	12100	14 ^a	50			Johnson et al. 2007. <i>Ecotox Environ. Safety</i> 67: 128-139. Se även fotnot för SSRI/SNRI.
Tetracyklin	164 ^b	24100			4500 ^a	1000	Backhaus et al. 1997. <i>Chemosphere</i> 35 (12): 2925-2938.
Trimetoprim	510 ^a	290			1400 ^a	500	Binelli et al. 2009. <i>Comp biochem physiol C150:329-336.</i> , men väl låg LOEC. Prio p g a resistens.
Venlafaxin	373 ^b	250000	21 ^f	200			Bisesi et al. 2014. <i>Aquatic Toxicology</i> 148: 130–138. Se även fotnot för SSRI/SNRI.
Östradiol	1,1 ^{*c}	4	-	0,04			Metcalfe et al. 2001. <i>Environmental Toxicology and Chemistry</i> 20 (2) 297-308.

- 1 Enstaka mätdata har utslutits p g a orimligt höga värden baserat på e.g. relation till försäljningsdata och/eller övrig litteratur. Uppmätta halter i ytvatten har också använts för riskbedömning, men dessa varierar mer p g a skillnader i utspädning (listas ej här).
- 2 Baseras på LOEC (lägsta signifikanta effektkoncentration), eller EC50 om LOEC ej varit tillgängligt. Omfattar olika endpoints från kroniska eller akuta studier, dock ej från in-vitro studier. En del studier som rapporterar särskilt låga effektnivåer har utslutits p g a bristande kvalitet/trovärdighet.
- 3 Jämförelser mellan uppmätt koncentration i fisk och terapeutisk nivå i människa kan indikera miljörisk även i frånvaro av relevanta effektstudier.
- 4 Data över terapeutiska blodplasmakoncentrationer baseras på sammanställning i Fick et al (2010). Reg Tox Pharm 58: 516–523.
- 5 Risk för selektion för antibiotikaresistens baseras primärt på halter i orenat avloppsvatten (selektion i reningsverken).
- 6 Baseras på Bengtsson-Palme och Larsson, 2016. Environment International. 86:140-149.

- a Naturvårdsverkets nationella övervakningsprogram (Fick et al, IVL Report B2014 (2011) samt Fick et al, IVL report C 135 (2015)).
- b SLL:s interna mätserie 2005-2015 av in och utgående avloppsvatten från Henriksdal, Bromma och Käppala reningsverk.
- c Larsson et al 1999. Aquatic Toxicology 45 (2-3), 91-97.
- d Fick et al, 2010. Environmental Science and Technology. 44:2661–2666.
- e Brodin et al. 2013. Science 339; 814.
- f Grabicova et al. 2014. Science of the Total Environment. 488–489: 46–50.

* Övriga kommentarer, primärt kring halter i miljön samt kring risk för biokoncentration till terapeutiska nivåer

Amoxicillin	Svenska mätningar i avloppsvatten saknas, utländska mätdata tyder på selektiva nivåer.
Azitromycin	630 ng/L (SLL) förefaller något högt i relation till försäljningsdata, data från NV tyder på lägre halt (44 ng/L).
Etinylöstradiol	Baserat på fettlöslighet bedöms 0.4 ng/L kunna resultera i terapeutisk koncentration i fisk. Fick et al (2010). Reg Tox Pharm 58: 516–523. Data på etinylöstradiol från Umeå reningsverk 2014 (NV) har ej inräknats p g a orimligt höga värden.
Felodipin	Baserat på fettlöslighet bedöms 4 ng/L kunna resultera i terapeutisk koncentration i fisk. Fick et al (2010). Reg Tox Pharm 58: 516–523.
Fluoxetin	940ng/L ^a förefaller något högt i förhållande till försäljningsdata, data från SLL ^b tyder på lägre halt (61ng/L).
Flupentixol	Baserat på fettlöslighet bedöms 4 ng/L kunna resultera i terapeutisk koncentration i fisk. Fick et al (2010). Reg Tox Pharm 58: 516–523.
Irebesartan	Få data på halter i fisk. 50ng/L bedöms kunna resultera i terapeutisk halt i fisk. Fick et al (2010). Reg Tox Pharm 58: 516–523
Klaritromycin	620 ng/L (NV) förefaller något högt i relation till försäljningsdata, data från SLL tyder på lägre halt (44ng/L).
Meclozine	Baserat på fettlöslighet bedöms 4 ng/L kunna resultera i terapeutisk koncentration i fisk. Fick et al (2010). Reg Tox Pharm 58: 516–523.
Oxazepam	Upp till 3260ng/L har rapporterats i renat avloppsvatten, men verkar högt i förhållande till försäljningsdata. Upp till 580 ng/L i ytvatten (Brodin et al, 2013).
SSRI/SNRI	Svårt att bedöma lägsta effektkoncentrationer. Flera studier (ifrågasatta) rapporterar effekter på mycket låga nivåer (ned till pg/L) f.a. på ryggradslösa djur.
Östradiol	Endogent producerat östrogen viktig källa. Utländska studier indikerar högre halter, t ex Gardner et al 2013 Sci Tot Env. Vol 456–457, pp 359–369.

