

G23 Miljøpåvirkning av legemidler

Publisert: 10.11.2021
Merete Grung, Mohammad Nouri Sharikabad

Innhold

G23.1	Tabeller.....	s.8	G23.3	Kilder.....	s.12
G23.2	Figurer.....	s.11			

Generelt

Utvikling av nye legemidler har medført at vi har fått mange behandlingsalternativer som bidrar til økt livskvalitet. Som en konsekvens av dette har legemiddelforbruket i Norge økt jevnt i de senere årene. Samtidig har det vokst frem en oppmerksomhet om hva som skjer med legemidler i miljøet, og vi har tatt inn over oss at det er viktig å tilpasse vår aktivitet slik at miljøet ikke tar skade. Legemidler skal forebygge, behandle og lindre hos mennesker og dyr. Samtidig kan legemidler dessverre være en potensiell miljørisiko etter at de har forlatt kroppen og havnet i naturens kretsløp. I tillegg kan både produksjon og dårlige rutiner for destruksjon av legemidler føre til uheldige effekter i naturen (se også neste kapittel om hvordan legemidler havner i miljøet).

I de senere årene er det kommet stadig flere vitenskapelige rapporter om funn av legemidler i miljøet. Mange av undersøkelsene har vært utført i eller nedenfor renseanlegg. Men det er også gjort funn av legemidler i vassdrag, fjorder og i slam fra renseanlegg. Også i organismer som lever i vann, f.eks. fisk og blåskjell, er det funnet målbare konsentrasjoner av legemidler. I noen land som produserer legemidler, men som har få utslippskontroller (for eksempel India) har det vært rapportert svært høye konsentrasjoner av legemidler nedstrøms legemiddelfabrikkene. Det har også vært reist spørsmål om utvikling av antibiotikaresistens som følge av at naturlige bakteriepopulasjoner eksponeres for høye konsentrasjoner av antibiotika nedstrøms produksjonsanlegg. Det er for eksempel målt svært høye nivåer av ciprofloksacin i nærheten av Hyderabad (India) (ref).

Kanskje det mest kjente eksemplet på miljøeffekter av legemidler er den dramatiske nedgangen i gribbepopulasjonen i India og Pakistan som ble rapportert i 2004. Nedgangen var på 95–99 %, og tre arter av gribber ble utryddet i enkelte områder. Etter hvert fant man at årsaken var akutt nyresvikt pga. eksponering for diklofenak som ble brukt som betennelsesdempende middel i kveg. Gribbene fikk i seg legemiddelet ved å spise kadavere av kveg som var behandlet med diklofenak. Det er nå funnet et annet NSAID (meloksikam) som er langt mindre toksisk for gribbene, og diklofenak ble forbudt i veterinærmedisin i India, Pakistan og Nepal i 2006. Undersøkelser viser at det har vært en nedgang både i konsentrasjon og hyppighet av påvisning av diklofenak i dødt kveg. Nepal har gjennomført forbudet slik at populasjonene er i bedring, mens i India er det regionale forskjeller på implementeringen av forbudet, slik at populasjonene fremdeles er redusert. Det er rapportert ett funn av død gribb i Europa (Spania) der diklofenak har blitt tillatt som veterinærmedisin.

Hvordan havner legemidler i miljøet

Legemidler spres i miljøet på ulike måter, illustrert i figur 1, se G23.2 Figurer . Den vanligste måten legemidler og metabolitter havner i miljøet på er ved normal bruk. Etter at legemidlet og/eller metabolitten(e) skilles ut i urin og/eller avføring, havner de i avløpsvannet. Noen av legemidlene vil normalt fjernes helt eller delvis i renseanlegg, men ikke alle. Disse vil derfor føres videre til vassdrag og fjorder, eller de havner i slammet fra renseanleggene. Andre tilførselsveier kan være utslipp i forbindelse med produksjon/tilvirkning, eller at legemidler spyles ned i vask/toalett eller kastes. I de to første tilfellene havner legemidlene i avløpsvann, mens fra avfallsdeponier vil legemiddelrester etter hvert sive ut i jordsmonn og i vann.

Legemiddelforbruk i Norge

I Norge har vi god kjennskap til utviklingen i legemiddelforbruket over tid. Det er Folkehelseinstitutt (FHI) som er ansvarlig for innsamling av data over salg av legemidler i Norge. [Den grossistbaserte legemiddelstatistikken](#) omfatter alt salg av legemidler fra grossister til apotek, helseinstitusjoner som sykehus og sykehjem, og dagligvarer og andre detaljister. I internasjonal sammenheng er oversikten over legemiddelforbruket i Norge svært god.

DDD (definerte døgndoser) er en internasjonal måleenhet for å studere forbruk av legemidler. DDD er definert som den gjennomsnittlige døgndosen som brukes ved legemiddelets hovedindikasjon hos voksne. DDD er et kompromiss og anses som en teknisk måleenhet/dose som gjør at man kan studere og sammenligne forbruk på tvers av land, terapitradisjoner, pris, m.m. I Norge i 2020 ble det brukt 3287 millioner DDD av legemidler iføllge tallmateriale fra FHI (bare bruk av legemidler i mennesker. For legemidler til dyr er det ikke definert noen DDD, og bruk av veterinærlegemidler kommer i tillegg). Den gruppen legemidler som hadde høyest forbruk, var

legemidler i ATC-gruppe C knyttet til hjerte og kretsløp med 903 millioner DDD. Innen denne gruppen finnes lipidmodifiserende midler, som brukes av ca. 16 % av befolkningen daglig, hvis vi forutsetter at alle bruker en DDD daglig basert på tall fra den grossistbaserte legemiddelstatistikken.

For å studere miljøpåvirkning av legemidler regnes det ut forbruk i kg legemiddel solgt. Legemidler som da kommer høyt ut, er legemidler som benyttes i DDD på gram-nivå og som brukes av mange. Det ble solgt ca. 94 og 32 millioner DDD av henholdsvis paracetamol og ibuprofen i 2020 (ikke inkludert kombinasjonspreparater med disse substansene og andre substanser). Paracetamol har en DDD på 3 g og ibuprofen på 1,2 g. Dette tilsvarer 282 tonn paracetamol og 38 tonn ibuprofen solgt fra legemiddelgrossister i 2020 i Norge. Det er viktig å påpeke at høye salgstall i kg i seg selv ikke nødvendigvis indikerer et miljøproblem dersom legemidlet er lite giftig for andre organismer eller f.eks. brytes raskt ned i naturen.

Definisjon på miljøfare og miljørisiko

Med miljøfare menes de iboende egenskapene til stoffet. Vi er spesielt opptatt av giftigheten av stoffet, men også av om stoffet kan brytes ned i naturen og om stoffet har et potensial for å lagres i fettvev. Dette er kjent som de såkalte PBT-egenskapene (fra engelsk for Persistence, Bioaccumulation and Toxicity). Hvorfor vi skal ta hensyn til giftigheten av et stoff er ikke vanskelig å forstå. De andre egenskapene trenger kanskje en nærmere forklaring. Dersom et legemiddel brytes raskt ned til ufarlige stoffer i naturen, anser vi stoffet for å være mindre miljøfarlig enn et som bruker lang tid på å brytes ned. Grunnen til at vi er opptatt av om stoffer kan lagres i fettvev (bioakkumulering), er at slike stoffer ofte er vanskelige å skille ut. Konsekvensen er at komponentene akkumuleres i organismer, og vil derfor kunne oppkonsentreres i næringskjeden.

Med miljørisiko mener vi en integrasjon av de to begrepene konsekvens og sannsynlighet. Risikoen er høy dersom det er stor sannsynlighet for at en alvorlig hendelse skal inntreffe. På samme måte er risikoen lav dersom det er lav sannsynlighet for at en lite alvorlig hendelse skal inntreffe. Dette er forsøkt illustrert i Tabell 1; se [Tabell 1: Miljørisiko som en funksjon av konsekvens og sannsynlighet](#) der miljørisiko kan avleses som en funksjon av konsekvens og sannsynlighet.

For legemidler er det PBT-egenskapene (= konsekvens i tabellen) i kombinasjon med miljøkonsentrasjon (= sannsynlighet i tabellen) som utgjør miljørisikoen. Stoffet med en høy giftighet utgjør ikke nødvendigvis en stor risiko for miljøet dersom konsentrasjonen er lav. Et eksempel på dette er at cellegifter, som er svært toksiske, gir til få pasienter. Miljøkonsentrasjonen blir derfor svært lav, og miljørisikoen er ikke så høy som man kunne forvente ved bare å se på giftigheten av legemidlene. På den andre siden er det også slik at miljørisikoen til et mindre potent legemiddel som brukes av mange, lett kan overses dersom man kun vurderer miljøfarligheten til substansen.

Hvordan vurderer vi miljørisiko

Giftighet av legemidler

Siden det aller meste av legemidler etter hvert havner i vann, er det vanlig å bedømme giftigheten av legemidlet overfor vannlevende organismer. Mange studier av giftigheten av kjemikalier, deriblant legemidler, er gjort på akutt toksisitet (dødelighet). Det er få legemidler som er akutt toksiske for vannlevende organismer. Imidlertid er problemet med legemidler at det tilføres miljøet hele tiden; det er en jevn tilførsel via avløpsvannet. Dette betyr at langtidsvirkninger ved lave konsentrasjoner er viktigere enn akutt giftighet ved høyere konsentrasjoner. For svært mange legemidler mangler opplysninger om effekter av langvarig (kronisk) eksponering. I en av de få undersøkelsene på langtidseffekter som er gjennomført, ble det observert reproduksjonstoksitet. I noen tilfeller opptrer effektene ved konsentrasjoner som er målt i miljøet.

I det nye regelverket for [risikovurdering av legemidler i EU](#), utarbeidet av EMA (European Medicines Agency), skal alle giftighetstestene være på kroniske effekter, det vil si at de testes over en lengre del av organismenes livsløp. Det er også et krav at giftighetstester gjøres på flere typer organismer fra minst tre trofiske nivåer (dvs. ulik plassering i næringskjeden). Det er vanlig å benytte alger, vannlopper (dafnier) og fisk i disse testene. Etter regelverket skal det gjennomføres en bestemmelse av veksthemning på alger, en reproduksjonstest på vannlopper samt en giftighetstest på et tidlig livsstadium av fisk (tidlige livsstadier av fisk er mer sårbare enn voksne individer). Regelverket gjelder kun for nye legemidler/virkestoffer, og derfor mangler data for en rekke eksisterende legemidler.

Et vanlig utgangspunkt er å finne den høyeste konsentrasjonen av legemidlet i vann som forventes å ikke gi negative konsekvenser for organismene. Denne konsentrasjonen kalles PNEC (Predicted No Effect Concentration). Giftighetstestene er internasjonalt standardiserte, og gjennomføres i laboratorier med strenge krav til kvalitetssikring. PNEC-konsentrasjonen til et legemiddel sammenlignes deretter med den konsentrasjonen som man forventer å finne i vannforekomster. Konsentrasjonen som forventes å finnes i miljøet kalles PEC (Predicted Environmental Concentration). Konsentrasjonen av legemidler i miljøet kan estimeres på bakgrunn av volum av legemiddelforbruk og vannforbruk. Se [Risikovurdering av legemidler i Norge](#).

Det er vanlig å sette opp følgende forhold mellom de to konsentrasjonene:

Forventet legemiddelkonsentrasjon i vann / Kons. av legemiddel i vann som regnes som sikker for vannlevende organismer = PEC / PNEC

Dersom brøken er mindre enn 1, vil det si at forventet legemiddelkonsentrasjon er lavere enn den konsentrasjonen som gir negative effekter på organismer i vann (PEC < PNEC). Jo mindre brøken er, desto mindre effekt forventes legemidlet å ha i miljøet. Dersom brøken er større eller lik 1, betyr det at konsentrasjonen i vann er høyere enn eller lik som den konsentrasjonen som regnes som sikker (ikke giftig) for organismer i vann. Her forventer vi å se en effekt på vannlevende organismer. Jo høyere brøken er, desto mer alvorlige miljøeffekter forventer vi å finne.

Nedbrytning av legemidler i miljøet

Legemidler kan brytes ned i naturen på ulike måter. Biologisk nedbrytning skjer ved hjelp av mikroorganismer i vann og jord. Ikke-biologisk nedbrytning skjer ved hjelp av kjemiske reaksjoner eller av sollys. I likhet med giftighetstester, finnes det standardiserte laboratorietester for nedbrytbarheten av ulike forbindelser. Det finnes ulike klassifiseringer av nedbrytbarhet, i mange av testene vil det oppgis en halveringstid.

Det er viktig å presisere *nedbrytning* er noe annet enn *omdanning* (metabolisering). Nedbrytning er en fullstendig nedbrytning til mineraler (for eksempel CO₂ eller NO₂). En omdanning til en metabolitt kan være omdanning til et mer eller mindre giftig stoff, og bakterier i avløpsvann eller renseanlegg kan tilbakedanne metabolitter av legemidler til det opprinnelige legemiddelet. Man ser derfor noen ganger høyere konsentrasjoner av legemidler i vann ut fra renseanlegg enn inn til renseanlegg på grunn av tilbakedannelse av legemiddelmetabolitter.

Stoffer som inneholder halogener (fluor, klor, brom eller jod) bruker ofte lenger tid på å bryte ned enn andre legemidler. Dette er fordi bindingen mellom karbon og halogenene er sterkere enn andre bindinger, og den sterkeste bindingen er den mellom fluor og karbon. Halogenerte legemidler kan representere et miljøproblem siden nedbrytningstiden vil være lenger enn ikke-halogenerte tilsvarende stoffer.

Bioakkumulering av legemidler

Det er ofte vanskelig for organismer å skille ut stoffer som lagres i fettvev. Konsekvensen er at stoffene akkumuleres. Dette kan gjenta seg oppover i næringskjeden og være alvorlig for organismer på toppen av næringskjeden. For enkelte miljøgifter er det påvist svært høye konsentrasjoner i topp-predatorer. Mest kjent er de høye nivåene av miljøgifter i isbjørn. På samme måte som for nedbrytbarhet, finnes det tester for potensialet for bioakkumulering.

Den svenske modellen – miljøklassifisering av legemidler i Sverige

Sverige var et av pionerlandene for vurdering av miljøaspektet ved bruk av legemidler, og var det første landet som innførte en frivillig miljøklassifisering av legemidler. Klassifiseringen er presentert på nettsiden www.fass.se. Bak denne nettsiden står Läkemedelsindustriföreningens Service AB, (LIF), som er bransjeorganisasjonen for forskende legemiddelforetak i Sverige. Miljøinformasjonen på sidene til www.fass.se bygger på data fra legemiddelindustrien. I 2005 ble de første dataene publisert, og nå har legemidlene under alle ATC-kodene gjennomgått en miljøklassifisering. På nettsidene til fass.se kan man finne informasjon om hvordan ulike legemidler er miljøklassifisert, og hvilke grenser de har for de ulike klassifiseringene. Alle risikovurderinger er bygget på forholdet mellom PEC/PNEC. Det er viktig å huske at PEC (miljøkonsentrasjon) kan være litt forskjellig i Sverige og i Norge, ettersom legemiddelforbruket ikke er likt i Sverige og i Norge. Konsentrasjonen som regnes som sikker for vannlevende organismer (PNEC), vil selvfølgelig være den samme i Norge og i Sverige.

En gjennomgang i 2015 av miljørisiko for 833 legemidler viste at:

- ?! 387 (46%) er unntatt fra miljørisikovurdering siden de regnes som ufarlige for miljøet (vitaminer, naturlige stoffer osv.
- ?! 159 hadde ubetydelig miljørisiko (PEC/PNEC < 0.1)
- ?! 25 hadde lav miljørisiko (0,1 < PEC/PNEC < 1)
- ?! 10 hadde moderat miljørisiko (1 < PEC/PNEC < 10)
- ?! Ingen legemidler hadde høy miljørisiko (PEC/PNEC > 10)
- ?! 1 hadde miljøfarlige egenskaper (PBT og svært persistent og svært bioakkumulerbar)
- ?! 58 manglet toksisitetsdata
- ?! 193 manglet data

Hvis vi ser nærmere på bioakkumulerbarhet og persistens for legemidler som ikke var unntatt miljørisikovurdering fantes data for bioakkumulerbarhet for 358 av legemidlene mens 87 legemidler ikke hadde data. Av de undersøkte legemidlene viste 320 (89%) lite potensial for bioakkumulering, mens 38 (18 %) viste et potensial for bioakkumulering og 1 legemiddel var svært bioakkumulert. For nedbrytbarhet fantes data for 221 legemidler, mens det manglet for 224. Av de undersøkte legemidlene var 23 (10%) nedbrytbare, 44 (20%) ble brutt ned sakte, mens 154 (70%) var potensielt persistente. Dette betyr at en stor andel av virkestoffene, nesten 90 %, er bare litt nedbrytbare eller persistente.

Det viser at det er mangel på nedbrytbarhet som er hovedproblemet med tanke på PBT-egenskapene.

Risikovurdering av legemidler i Norge

I Norge er det ikke gjennomført en slik omfattende gjennomgang av miljørisiko av legemidler som tilfelle er i Sverige. Imidlertid brukes forbruk av legemidler samt datamaterialet som fass.se har skaffet om legemidlenes egenskaper for å gjøre en miljørisikovurdering i www.felleskatalogen.no. Fremdeles har ikke Felleskatalogen miljødata for alle legemidler, men presentasjonen representerer et stort fremskritt.

Den første risikovurdering av legemidler i Norge ble gjort gjennom et samarbeid mellom NIVA og FHI i 2006 på oppdrag fra Miljødirektoratet. En oppsummering av disse dataene er gjort her for å gjøre leseren kjent med bakgrunnen for hvordan slike miljørisikovurderinger gjøres. PBT-egenskapene til utvalget av virkestoff ble gjennomgått, og en oversikt over hvilke virkestoffene med tilhørende ATC-kode(r) som ble risikovurdert, er gjengitt i Tabell 2, se G23.1 Tabell 2: Beregning av miljøkonsentrasjoner (PEC) av utvalgte legemidler for norske forhold. Risikovurderingen som gjennomføres av Felleskatalogen er basert på samme metode.

Toksisitetsdata

Akutt-toksisiteten for disse legemidlene varierte mellom 0,005 og 1000 mg/L. De fleste var imidlertid i midten av området. Vi fant data om akutt giftighet for ti av de elleve legemidlene. De aller fleste var testet på både alger og vannlopper, mens det var færre data for fisk. Syv av de elleve legemidlene var testet for akutt giftighet på fisk. Det var langt færre data for langtidseffekter av de elleve legemidlene. Her fant vi data for syv av legemidlene, og bare to av dem var testet på fisk. Langtidseffektene ble generelt observert ved et lavere nivå enn akutt giftighet. Det laveste nivået det ble målt effekter på, var på 1 nanogram/L for etinyløstradiol. Dette hormonet (som er østrogen) binder seg til flere seter hos fisk, blant annet i lever, reseptorer på eggstokkene, i hypofysen og i hypothalamus, og innvirker derfor på mange endokrine systemer der balansen ofte er svært finjustert. Den første effekten av østrogen på fisk (endret reproduktivitet) ble observert i 1994 i nedstrøms avløpsvann. En følsom og mye brukt biomarkør for eksponering av østrogen i fisk, er induksjon av vitellogenin som er et protein som finnes i eggeplomme (hunnfisk). All fisk har genet som uttrykker vitellogenin, men vanligvis vil det ikke sirkulere østrogen i serum på hannfisk og juvenile fisk, slik at vitellogenin ikke blir produsert. Imidlertid kan proteinet påvises også hos hannfisk og juvenile fisk som har vært eksponert for østrogen. Det er også observert andre effekter på fisk enn induksjon av vitellogenin, for eksempel induksjon av vitellogenin i plasma, endring av kjønnsfordeling (økt antall hunner), fravær av sædceller, histologiske endringer av gonader, redusert antall egg/hunnfisk, nedsatt fertilitetssuksess, økt tid før gyting, endret paringsoppførsel, økt tid til seksuell modning, forstyrret juvenil vekst og nedsatt klekkesuksess. Andre arter enn fisk er langt mindre studert, men det kan antas at organismer som bruker østrogen i signalsystemene (virveldyr) vil kunne påvirkes på samme måte. Hormonforstyrrende stoffer er et svært viktig tema i lovgivingen rundt kjemikaliebruk. Vi vet svært mye mindre om hormonsystemet hos invertebrater (som utgjør 95% av artene). Den best studerte hormonsystemet hos invertebrater er interaksjonen av endokrine hormoner for skallskifte (ekdysis) som styres av ecdysteroider som ligner på steroider i virveldyr. Det er noen studier som kan tyde på at østrogen påvirker kjønnsratio hos noen virvelløse dyr, men foreløpig er det ikke påvist en klar dose-respons for dette.

Beregning av PEC

Legemidler havner i avløpsvann, og enkelt sagt vil den mengden legemiddel hver person har inntatt (og utskilt) fortynnes av den mengden vann som hver person bruker (til å skylle ned i toalettet, til dusjing, vasking osv.). Konsentrasjonen i vann for landet som helhet kan derfor beregnes ved å summere det totale forbruket av et legemiddel i løpet av et år og dividere med befolkningens vannforbruk (= mengden avløpsvann) i løpet av samme tidsperiode. I avløpssystemet fortynnes vanligvis konsentrasjonen noe, og vanligvis regner vi med at fortynningsgraden er på 10. Dette er en etablert vitenskapelig metode for å estimere miljøkonsentrasjoner, men er selvfølgelig en forenkling av virkeligheten. Ifølge Statistisk sentralbyrå var vannforbruket i Norge i 2005 på om lag 200 liter per person per dag mens i 2020 sank det til [180 L/person/dag](#). De beregnede miljøkonsentrasjonene (PEC) av de elleve legemidlene er vist i Tabell 2, se [Tabell 2: Beregning av miljøkonsentrasjoner \(PEC\) av utvalgte legemidler for norske forhold](#). Beregning av miljøkonsentrasjoner (PEC) av utvalgte legemidler for norske forhold. Det er en rekke antagelser som ligger til grunn for å estimere en miljøkonsentrasjon på denne måten, bl.a. at alt legemiddel som er solgt, blir brukt og at mengden forbrukt legemiddel fordeler seg jevnt over året og i befolkningen. De estimerte miljøkonsentrasjonene som er oppgitt her,

må regnes som maksimumskonsentrasjoner siden vi ikke har vurdert metabolisme eller nedbrytning i disse estimatene. En annen usikkerhet er at vi ikke har oversikt over mengden ubrukte legemidler som leveres tilbake til apotekene for destruksjon. Disse legemidlene havner ikke i miljøet, og skal derfor ikke regnes med.

Beregning av PNEC

Data for akutt og kronisk giftighet ble samlet, og deretter ble den konsentrasjonen som regnes som sikker for vannlevende organismer (PNEC) beregnet. Dataene er summert i Tabell 3, se [Tabell 3: Giftighetsdata, sikkerhetsfaktor ved beregning av PNEC samt PEC/PNEC](#). For å beregne PNEC er det vanlig å ta hensyn til den organismen som er mest følsom for legemidlet, slik at man følger føre-var-prinsippet. Siden PNEC beregnes på tester av organismer i laboratoriet, er det vanlig å legge på en sikkerhetsfaktor ved beregning av PNEC for å ta høyde for at organismer i naturen kan være mer følsomme enn de det er gjort tester på. Jo mer data for toksisitet som finnes, desto lavere blir sikkerhetsfaktoren. Hvor høy denne sikkerhetsfaktoren skal være, er bestemt i EUs regelverk for miljørisikovurderinger. Jo mer sikker man er på at den mest følsomme organismen er funnet, jo lavere er sikkerhetsfaktoren. Dersom man har tester for langtidstoksitet for tre trofiske nivåer i næringskjeden, er sikkerhetsfaktoren 10. Dersom det kun er gjort tester av akutt giftighet for én organisme, er sikkerhetsfaktoren satt til 1000. Av de elleve virkestoffene var det bare to av dem (etinyløstradiol og diklofenak) som var testet for kroniske effekter på tre trofiske nivåer. For mange av virkestoffene manglet det kroniske tester, og laveste observerte giftighet er derfor basert på akutt giftighet. Dermed benyttes en høy sikkerhetsfaktor på 1000 for disse legemidlene.

PEC/PNEC

For vårt utvalg av virkestoff kan vi nå sammenligne den konsentrasjonen som man vil forvente å finne i miljøet med den konsentrasjonen som regnes som trygg for vannlevende organismer PEC/PNEC. Dette er vist i Tabell 3 [Tabell 3: Giftighetsdata, sikkerhetsfaktor ved beregning av PNEC samt PEC/PNEC](#). Dersom PEC/PNEC er mindre enn 1, betyr det at miljørisikoen for virkestoffet anses for å være liten. Dersom PEC/PNEC er større en 1 betyr det at det er en miljørisiko, disse tallene er markert i fet skrift i Tabell 3 [Tabell 3: Giftighetsdata, sikkerhetsfaktor ved beregning av PNEC samt PEC/PNEC](#). For 4 av de 11 virkestoffene var det en teoretisk miljørisiko, mens for flere av de andre virkestoffene ser vi at brøken PEC/PNEC er svært liten, noe som betyr at forventet miljøkonsentrasjon er mye lavere enn det som utgjør en miljørisiko.

Persistens (nedbrytbarhet)

Nedbrytbarheten av de 11 virkestoffene varierte betydelig. Syklofosamid ble ikke brutt ned i en nedbrytbarhetstest som gikk over 28 dager, og heller ikke et laboratoriesystem som simulerte et renseanlegg. De andre legemidlene i utvalget som viste en nedbrytbarhet i renseanlegg på mindre enn 10 %, var ciprofloksacin, metoprolol, sulfametoksazol og trimetoprim. På den andre siden viste en nedbrytbarhetstest av paracetamol og ibuprofen at halveringstiden var på henholdsvis 3 og < 6 dager i et sediment/vann-system. Det ble funnet en rensegrad gjennom renseanlegg som varierte fra 10 % og opp til < 90 % for ibuprofen og fra 57 % til 99 % for paracetamol. Den store variasjonen i rensegrad er ikke uventet siden renseanlegg kan være alt fra svært enkle anlegg til høygradig rensing med kjemiske og/eller biologiske rensetrinn. I Norge er bare 40% av befolkningen tilknyttet et renseanlegg der rensekravet er oppfylt.

Bioakkumulering

For de elleve legemidlene varierte også fettløseligheten (bioakkumulerbarhet) betraktelig. Vi så kun på den kjemiske fettløseligheten, målt ved fordelingen mellom oktanol og vann (log Kow). Resultatene lå på mellom -1,19 (svært lite fettløselig) til 4,51 (fettløselig). De tre legemidlene som hadde en log Kow-verdi på mer enn 3, og som dermed har potensial for å lagres i fettvev, er diklofenak, etinyløstradiol og ibuprofen.

Kommentarer til risikovurderingen

Risikovurderingen som er presentert her, er basert på estimerte miljøkonsentrasjoner. Dette gjøres fordi vi i Norge har tilgang til data over totalsalg av legemidler. Det er imidlertid viktig å huske på at det ved beregningene er gjort en forutsetning om at forbruket er jevnt fordelt i befolkningen og over året. Dette vet vi at ikke er tilfelle, slik at regionale forskjeller og årstidsvariasjoner vil forekomme. For eksempel vet vi at forbruket av allergimedisiner er høyere på våren/sommeren, og at det vil være regionale forskjeller for når sesongen inntreffer. Dette ser vi tydelig i figur 2 (se ...), der forskere fra NIVA har målt forekomst av allergimedisinen cetirizin (virkestoffet i Zyrtec®) i et renseanlegg nær Oslo.

I en risikovurdering regnes alltid målte miljøkonsentrasjoner for å være viktigere enn estimerte miljøkonsentrasjoner. Selv om det til nå har vært gjennomført få målinger av legemidler i det norske miljøet, er dette i ferd med å endre seg. Analysemetodene som finnes i dag er pålitelige og følsomme. I nær fremtid vil vi

derfor vite mer om hvilke konsentrasjoner av legemidler vi finner i miljøet i Norge. Dermed vil vi vite mer om legemidler utgjør en miljørisiko i Norge, og ev. hvilke legemidler som utgjør et problem.

Risikovurdering er en ressurskrevende, men nyttig prosess. Det er nyttig å følge med på forbruket av legemidler, for dersom det skjer store forandringer, vil miljøkonsentrasjonen også endre seg. Forskning kan også frembringe ny kunnskap slik at vårt bilde av egenskapene til et legemiddel, f.eks. giftigheten, kan endre seg.

Forekomst av legemidler i miljøet i Norge

I Norge er det ikke gjort like mange undersøkelser av forekomst av legemidler i miljøet som i mange andre europeiske land.

I 2006 gjorde NIVA på oppdrag fra Klima- og forurensningsdirektoratet, Klif (tidligere SFT) en undersøkelse av avløpsvann fra to norske sykehus (Rikshospitalet og Ullevål sykehus) for 19 utvalgte legemidler. I samme undersøkelse ble avløpsvannet i renseanlegget (VEAS) som disse to sykehusene sogner til analysert. Både avløpsvannet før og etter rensing, samt slammet fra renseanlegget ble analysert for det samme utvalget av legemidler. Seksten av legemidlene ble påvist i avløpsprøver fra sykehusene og innløpet til VEAS, mens tolv ble påvist i utløpet etter rensing. Det ble utført en enkel risikovurdering basert på de målte verdiene. Med unntak av ciprofloksacin (antibiotikum) som ved enkelte tidspunkter kan utgjøre en akutt miljøfare, ble de andre legemidlene ikke ansett for å utgjøre en miljørisiko.

Det aller meste av legemidler som finnes i avløpsvannet kommer fra vanlige husholdninger. I en oppfølgingsundersøkelse som inkluderte 40 legemidler fra ulike klasser, ble det vist at bidraget i renseanlegget fra de to sykehusene utgjorde en lav andel for de fleste legemidlene (1–2 % eller lavere). Kun for ett av legemidlene (propranolol) var bidraget fra sykehusene høyere (11 %). Undersøkelsen viser at bidraget fra en punktkilde, som et sykehus, ofte er lite når det er snakk om legemidler.

I 2009 ble det på oppdrag av Miljødirektoratet gjennomført en screeningundersøkelse av bl.a. legemidler, veterinærmedisiner og personlige pleieprodukter i avløpsvann, slamprøver fra renseanlegg, sjøvann, marine sedimenter og i blåskjell. Legemidlene som ble analysert var amitriptylin, atorvastatin, karbamazepin, morfin, naproksen, paracetamol, propranolol, sertralin, spiramycin, tamoksifen og warfarin. Atorvastatin, paracetamol, sertralin og warfarin ble ikke påvist i noen av de media som ble analysert. Det eneste legemiddelet som ble påvist i blåskjell, var tamoksifen. Ellers ble de resterende legemidlene påvist i varierende grad i de media som ble analysert. Karbamazepin, naproksen og propranolol ble på bakgrunn av målte konsentrasjoner i resipientene og økotoksikologiske effekter vurdert å være av bekymring for miljøet. I tillegg ble tilstedeværelsen av tamoksifen og morfin vurdert å være av en viss miljømessig bekymring.

En doktorgrad ved Universitetet i Tromsø beskrev forekomst av utvalgte antidepressiva i miljøet. Legemidlene som ble undersøkt var selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og trisykliske antidepressiva (TCA). Resultatene viste at både TCA og SSRI, samt enkelte metabolitter av SSRI ble påvist i avløpsvann. Konsentrasjonene var lave (nanogram/L-nivå), og oversteg ikke 1 µg/L. Resultatene viste også at renseanlegg som ble undersøkt, ikke var i stand til å fjerne legemidlene fullstendig fra avløpsvannet. Både enkle og mer avanserte rensesystemer ble undersøkt. SSRI ble også påvist i sjøvann, men konsentrasjonene var langt lavere enn det som er antatt å ha en akutt negativ effekt på vannlevende organismer. Også i sjøen utenfor Longyearbyen på Svalbard ble det påvist SSRI, og konsentrasjonene var høyere enn utenfor Tromsø. Forklaringen kan være en kombinasjon av kaldere sjøvann og roligere strømningsforhold. Det ble også gjort en undersøkelse av nedbrytningen av SSRI gjennom kompostering av slam fra avløpsvann. Resultatene viste at SSRIene ble delvis nedbrutt gjennom kompostering, men ingen av stoffene ble fullstendig nedbrutt i løpet av de 21 dagene komposteringseksperimentet ble gjennomført.

I vårt naboland Sverige ble det i 2019-2020 gjennomført en stor undersøkelse av forekomst av 70 legemidler (i tillegg til andre stoffer) i tre store innlandssjøer (Vänern, Vättern og Mälaren) samt tilførselselvene. Mange legemidler ble påvist i elvene og sjøene, men også i råvann og ferdig drikkevannsprøver. De legemiddelklassene som hadde høy deteksjonsfrekvens i elvene var beta-blokkere, antiepileptiske midler, antidepressiva, diuretika, blodtrykksmedisiner antibiotika og analgetika (legemidlene var metoprolol, lamotrigin, venlafaxin og desvenlafaxin, furosemid og hydroklortiazid, losartan, sulfametozazol og kloramfenikol, paracetamol). To av legemidlene (desvenlafaxin og karbamazepin) ble påvist i alle sjø- og elveprøver.

Utfordringer

Miljørisikovurderingene blir gjort på enkeltlegemidler. Men når legemidlene havner i miljøet forekommer de i en blanding, og vi vet svært lite om samvirkeeffekter av legemidler. Det er i de senere årene utviklet modeller for å kunne forutsi hvordan samvirkeeffekten av flere stoffer vil bli. Det er vanlig å ta utgangspunkt i at effekten er additiv, men både synergistiske (forsterkende) og antagonistiske (virkningen blir svakere) er også observert. Det er i de siste årene etablert praksis for hvordan vi kan beregne en samvirkeeffekt både for stoffer som har samme virkemåte og for stoffer som har ulik **virkemåte**. Vi kan anta at mange legemidler som har lignende virkemåte i mennesker vil kunne ha samvirkeeffekter på organismer i miljøet. Innen grupper av legemidler finnes flere

legemidler med lignende effekter. Eksempler på slike legemiddelgrupper med flere legemidler som har lignende effekter finnes innen østrogen, statiner og SSRI. Foreløpig er samvirkeeffekter ikke inkorporert i miljørisikovurderingene av legemidler, men på sikt vil dette antagelig komme.

Persistensen er høy for mange legemidler, og omtrent halvparten av legemidlene som brukes i Sverige er ikke undersøkt for persistens. Siden slike legemidler vil være lenge i miljøet er det viktig at persistensen til alle legemidler undersøkes. Det er nevnt tidligere at persistensen til stoffer øker når de inneholder halogener. Noen av de miljøgiftene vi er mest bekymret over inneholder halogener (klor i PCB, brom i bromerte flammehemmere (PBDE), fluor i PFAS (poly-og perfluorerte stoffer)). Aktører innen legemiddelindustrien er klar over dette problemet, og det er initiativ på gang for å minke det økologiske fotavtrykket til legemidler.

En annen utfordring med legemidler som inneholder tre fluoratomer bundet til samme karbon er at disse kan brytes ned til TFA (trifluoracetat, eller trifluorsyre). TFA regnes for å være en PFAS, og er vannløselig, mobilt og persistent. I Tyskland er grenseverdien på TFA i drikkevann 3 µg/L. I 2017 ble det funnet høye konsentrasjoner av TFA i tyske elver (100 µg/L) og i drikkevann (20 µg/L). I samme artikkel ble flere pesticider, en PFAS og to legemidler som inneholder en trifluorgruppe undersøkt for nedbrytning til TFA ved ozonering. Ozonering brukes for å rense og desinfisere drikkevann. Fra legemiddelet fluoksetin ble det dannet mellom 15 og 40% TFA (på molar basis) ved ulik ozoneringsgrad. Et annet legemiddel (sitagliptin) viste lavere dannelse av TFA (0-5%). Det er flere legemidler som inneholder tre fluoratomer på samme karbonatom, og som derfor er mulige forløpere til TFA.

Anbefalinger

Miljøaspektet ved bruk av legemidler bør tydeliggjøres ytterligere, både i befolkningen generelt og blant forskrivere og i legemiddelindustrien. Tiltak for å minke legemidlenes miljøbelastning må bygges på kunnskap om deres langsiktige effekter. Mer kunnskap om ulike legemidlers potensielle miljøbelastning kan også bidra til en mer miljøvennlig forskrivningspraksis. Et av tiltakene som er svært enkelt å gjennomføre er at legemidler som ikke brukes må leveres tilbake til apotek for destruksjon. Legemidler skal aldri kastes i toalettet eller i søppel, da havner de i miljøet uten å være brukt. Apotekene tar imot legemidler, og leverer dem til destruksjon (forbrenning ved høy temperatur slik at de brytes ned).

I vurderingen av den svenske modellen ble det fremholdt at erfaringen med bruk av miljørisikovurdering i legemiddelkomiteer som skulle gi anbefalinger av førstehåndspreparater var nyttig. Miljørisikovurderingen ble brukt som 2. prioritet etter virkninger på human helse, og komiteene kunne dermed gjøre en miljøvurdering dersom virkestoffer ellers hadde lik virkning. Forskrivere i Norge har også mulighet for å gjøre en miljøvurdering mellom ellers like virkestoff, og vi oppfordrer forskrivere til å bruke felleskatalogen aktivt for å sjekke miljøpåvirkning.

Internasjonalt er det mye som gjøres når det gjelder legemidler og miljø, og enkelte legemiddelfirmaer har informasjon om sitt miljøengasjement på nettsidene sine, (se f.eks. [AstraZeneca](#) og [Roche](#)). OECD har standardisert mange av toksisitetsstudiene som brukes for å regulere kjemikalier og engasjert seg i arbeidet for å redusere legemiddelutslipp til miljøet. I Norge har [Sykehusinnkjøp HF](#) i 2021 utarbeidet en miljøpolicy for å bedre miljøavtrykket på de legemidlene som kjøpes inn. Dette er et viktig initiativ som med fordel kan kopieres for andre sektorer. For myndighetene oppfordrer vi til å gå gjennom miljørisikovurderingene. Dersom legemidler uten reseptplikt medfører stor miljørisiko kan det vurderes å innføre reseptplikt som virkemiddel for å få ned unødvendig bruk.

Følgende punkter vil være viktige for å gjøre bruken av legemidler mer miljøvennlig i fremtiden :

- ?) Økt basiskunnskap
- ?) Økt forskning, spesielt på langtidsvirkninger av legemidler på vannlevende organismer og undersøkelse av persistens for legemidler uten tilgjengelige data
- ?) Økt miljøhensyn i legemiddellovgivningen
- ?) Flere og bedre miljørisikovurderinger basert på den svenske modellen
- ?) Kontinuerlig overvåkning av tilførsel av legemidler til miljøet
- ?) Utdanning og informasjon for å stimulere miljøtankegang
- ?) Minske kassering av legemidler
- ?) Forbedre avhendingsrutiner og korrekt avfallsbehandling

Lenker/mer informasjon

På disse nettsidene finnes mer informasjon om miljø og legemidler. (Lenkene er gitt i alfabetisk rekkefølge).

- a) www.ema.europa.eu
- b) www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500003978.pdf
- c) www.fass.se
- d) www.fhi.no
- e) www.janusinfo.se/Rutiner/Hantering-av-lakemedel/

- f) www.miljodirektoratet.no
- g) www.lakemedelsverket.se
- h) www.legemiddelforbruk.no
- i) www.legemiddelverket.no
- j) www.lovdatabasen.no/cgi-wifit/ldles?ltdoc=/for/ff-20080530-0516.html - Forskrift om registrering, vurdering, godkjenning og begrensnig av kjemikalier (REACH). Spesifikasjon av persistens, toksisitet og bioakkumulering er gitt i vedlegg XIII.
- k) www.mattilsynet.no
- l) www.miljostatus.no
- m) www.niva.no
- n) www.vkm.no
- o) <https://www.oecd.org/environment/resources/Pharmaceuticals-residues-in-freshwater-policy-highlights-preliminary-version.pdf>
- p) <https://sykehusinnkjop.no/Documents/Om%20oss/Samfunnsansvar/Milj%C3%B8policy.pdf>

G23.1. Tabeller

Tabell 1: Miljørisiko som en funksjon av konsekvens og sannsynlighet

Konsekvens (giftighet)	Sannsynlighet (miljøkonsentrasjon)			
	Ikke alvorlig	Litt alvorlig	Alvorlig	Svært alvorlig
Svært lav	Svært lav	Lav	Lav	Middels
Lav	Lav	Lav	Middels	Middels
Middels	Lav	Middels	Høy	Høy
Høy	Middels	Middels	Høy	Svært høy

Tabell 2: Beregning av miljøkonsentrasjoner (PEC) av utvalgte legemidler for norske forhold

<p>Tabellen viser legemidler som inngikk i risikovurderingen i Norge, med korresponderende ATC-koder, definerte døgndoser (DDD) og salg i 2005 angitt i DDD per 100 innbyggere per døgn. I tillegg er det beregnet antall kg som ble brukt i løpet av et år, samt estimert miljøkonsentrasjon i vandig miljø. Alle data er fra 2005. Vær oppmerksom på at flere av virkestoffene forekommer i flere ATC-koder i tillegg til det som er oppgitt i tabellen. Forbruket av disse er også summert opp på virkestoffnivå og fremkommer som forbruk/år (kg). PEC (Predicted Environmental Concentration) uttrykker forventet konsentrasjon av legemiddel i vann.</p>					
Legemiddel	ATC-kode	DDD (mg)	DDD/100 innbyggere/dag	Forbruk/år (kg)	PEC (µg/L)
Cefuroksim	J01DC02	3000	0,013	110	0,029
Ciprofl oksacin	J01MA02	1000 (tablett) 500 (injeksjoner)	0,052	880	0,27
Diklofenak	M01AB05	100	0,77	1 588	0,48

Tabellen viser legemidler som inngikk i risikovurderingen i Norge, med korresponderende ATC-koder, definerte døgndoser (DDD) og salg i 2005 angitt i DDD per 100 innbyggere per døgn. I tillegg er det beregnet antall kg som ble brukt i løpet av et år, samt estimert miljøkonsentrasjon i vandig miljø. Alle data er fra 2005. Vær oppmerksom på at flere av virkestoffene forekommer i flere ATC-koder i tillegg til det som er oppgitt i tabellen. Forbruket av disse er også summert opp på virkestoffnivå og fremkommer som forbruk/år (kg). PEC (Predicted Environmental Concentration) uttrykker forventet konsentrasjon av legemiddel i vann.

Legemiddel	ATC-kode	DDD (mg)	DDD/100 innbyggere/dag	Forbruk/år (kg)	PEC (µg/L)
Etinyløstradiol	G02B +G03A + G03B + G03H		4,5	2	0,00057
Ibuprofen	M01AE01	1200	1,4	26 954	8,0
Metoprolol	C07AB02	150	2,2	5 646	1,7
Paracetamol	N02BE02	3000	3,3	140 464	42
Sulfametoksazol	J01EE01	480	0,032	218	0,067
Syklofosfamid	L01AA01		0,0010a	17	0,00026
Tetrasyklin	J01AA07	1000	0,064	1 068	0,31
Trimetoprim	J01EA01	400	0,1	534	0,16

a) Angitt i gram syklofosfamid/100 innbyggere/dag

Tabell 3: Giftighetsdata, sikkerhetsfaktor ved beregning av PNEC samt PEC/PNEC

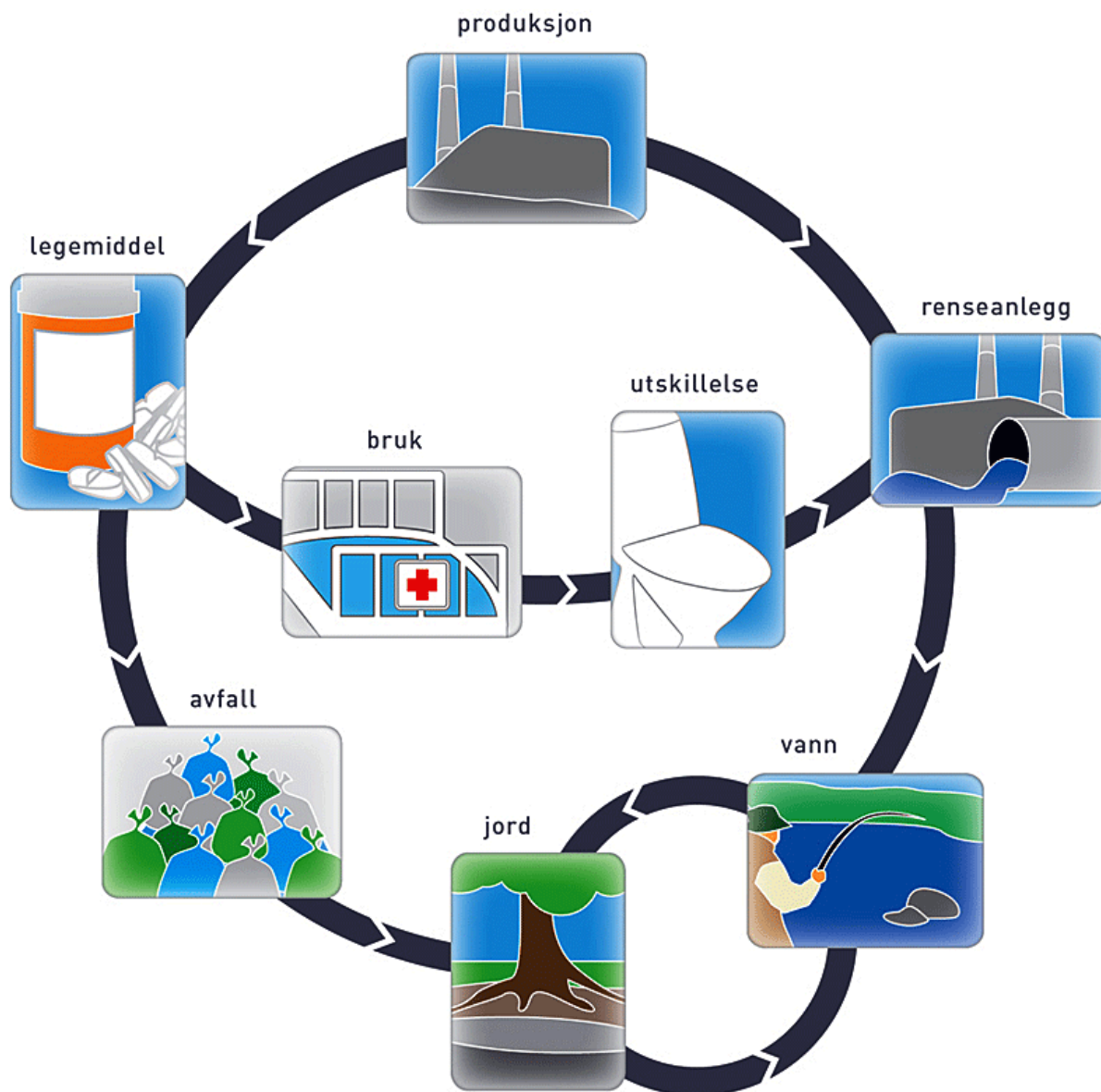
Beregningene av PEC/PNEC gir uttrykk for et estimert «worst case scenario». (PEC = Predicted Environmental Concentration, PNEC = Predicted No Effect Concentration). Dersom det f.eks. foreligger ulik rensegrad ved et renseanlegg, er det benyttet den minste verdien (PEC/PNEC minimum).

	Laveste giftighet (mg/L)	Sikkerhetsfaktor	PNEC (µg/L)	PEC (µg/L)	PEC/PNEC
Cefuroksim	91	1000	91	0,029	0,00033
Ciprofloksacin	0,005	1000	0,005	0,27	52
Diklofenak	0,001	10	0,1	0,48	3,8

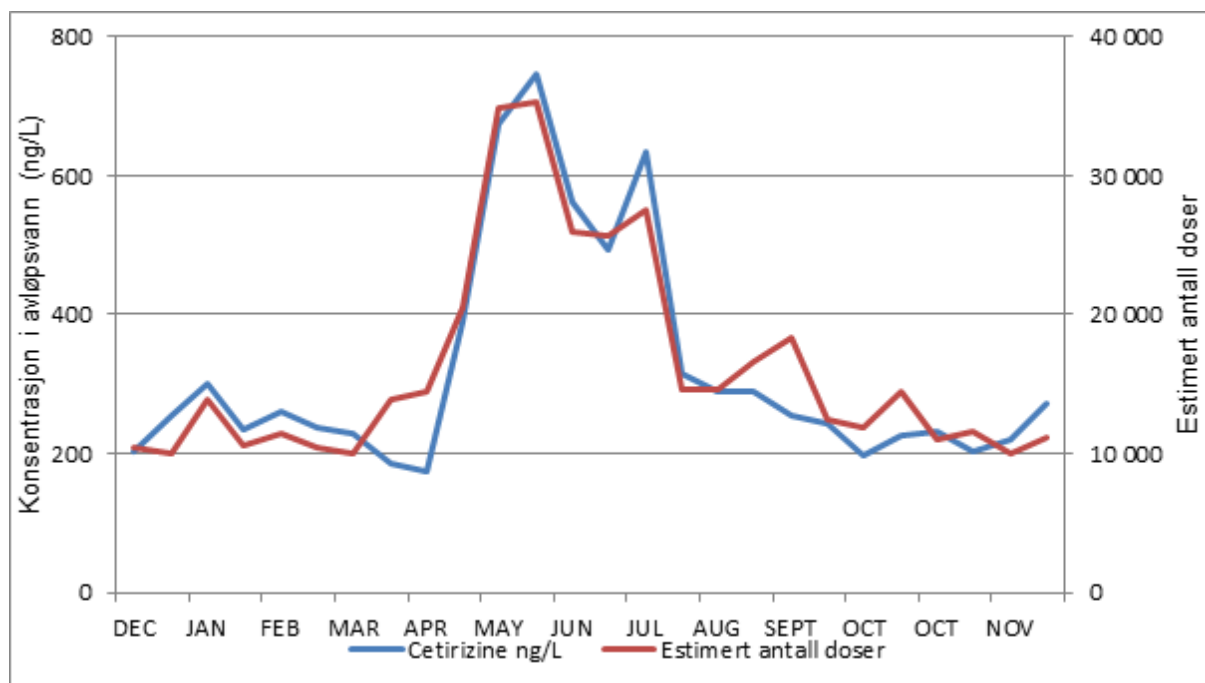
Beregningene av PEC/PNEC gir uttrykk for et estimert «worst case scenario». (PEC = Predicted Environmental Concentration, PNEC = Predicted No Effect Concentration). Dersom det f.eks. foreligger ulik rensegrad ved et renseanlegg, er det benyttet den minste verdien (PEC/PNEC minimum).

	Laveste giftighet (mg/L)	Sikkerhetsfaktor	PNEC (µg/L)	PEC (µg/L)	PEC/PNEC
Etinyløstradiol	0,000001	10	0,0001	0,00057	5,4
Ibuprofen	1	50	20	8,0	0,35
Metoprolol	3,1	100	31	1,7	0,057
Paracetamol	9,2	1000	9,2	42	2,0
Sulfametoksazol	0,0059	50	0,118	0,067	0,59
Syklofosamid	56	50	1120	0,00026	0,00000027
Tetrasyklin	0,09	1000	0,09	0,31	1,5
Trimetoprim	16	1000	16	0,16	0,010

G23.2. Figurer



Legemidlenes «kretsløp» i miljøet



Konsentrasjonen av cetirizin (Zyrtec®) målt i avløpsvann fra VEAS renseanlegg gjennom 2010. Både konsentrasjonen i avløpsvannet, samt estimert antall doser basert på målt konsentrasjon og metabolisme er vist i figuren. Figuren er et utdrag av data publisert av Christopher Harman, Malcolm Reid og Kevin Thomas i *Environmental Science & Technology* 45 (2011), s. 5676-5682.

G23.3. Kilder

Miljøpåvirkning av legemidler

Cunningham VL, Buzby M, Hutchinson T, Mastrocco F, Parke N, Roden N. 2006. Effects of human pharmaceuticals on aquatic life: next steps. *Environ Sci Technol* 40: 3456-62.

EMA European Medicines Agency. 2006. Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. . http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500003978.pdf

Galligan, T.H., Amano, T., Prakash, V.M., Kulkarni, M., Shringarpure, R., Prakash, N., Ranade, S., Green, R.E., Cuthbert, R.J., 2014. Have population declines in Egyptian Vulture and Red-headed Vulture in India slowed since the 2006 ban on veterinary diclofenac? *Bird Conservation International* 24, 272–281. doi:10.1017/S0959270913000580

Galligan, Toby H., Krishna P. Bhusal, Khadananda Paudel, Devendra Chapagain, Ankit B. Joshi, Ishwari P. Chaudhary, Anand Chaudhary, Hem S. Baral, Richard J. Cuthbert, og Rhys E. Green. 2020. «Partial Recovery of Critically Endangered Gyps Vulture Populations in Nepal». *Bird Conservation International* 30 (1): 87–102. <https://doi.org/10.1017/S0959270919000169>.

Grung M, Kallqvist T, Sakshaug S, Skurtveit S, Thomas K. 2008. Environmental assessment of Norwegian priority pharmaceuticals based on the EMEA guideline. *Ecotoxicology and environmental safety* 71:328-340; doi:10.1016/j.ecoenv.2007.10.015.

Grung, M., Heimstad, E.S., Moe, M., Schlabach, M., Svenson, A., Thomas, K.V., et al. 2008. Human and veterinary pharmaceuticals, narcotics and personal care products in the environment. *Miljødirektoratet report TA 2325-2007*.

Grung, M., Källqvist, T., Thomas, K.V. 2007. Initial assessment of eleven pharmaceuticals using the EMEA guideline in Norway, *Miljødirektoratet report TA 2216-2007*. 49.

Grung, M., Thomas, K.V. 2010. Miljøpåvirkning av legemidler (G23). I *Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell* 2010, pp. 1973-1982.

Herrero-Villar, Marta, Émilie Delepouille, Laura Suárez-Regalado, Carlos Solano-Manrique, Carles Juan-Sallés, Juan J. Iglesias-Lebrija, Pablo R. Camarero, Fernando González, Ernesto Álvarez, og Rafael Mateo. 2021. «First

Diclofenac Intoxication in a Wild Avian Scavenger in Europe». *Science of The Total Environment* 782 (august): 146890. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146890>.

Kümmerer K. 2001. *Pharmaceuticals in the Environment - Sources, Fate, Effects and Risks*. Springer.

Langford K, Thomas KV. 2011. Input of selected human pharmaceutical metabolites into the Norwegian aquatic environment. *J. Environ. Monit.* 13:416; doi:10.1039/c0em00342e

Langford KH, Thomas KV. 2009. Determination of pharmaceutical compounds in hospital effluents and their contribution to wastewater treatment works. *Environment international* 35: 766–770.

Läkemedelsverket i Sverige. 2004. Miljøpåverkan från läkemedel samt kosmetiska och hygieniska produkter. 286.

Maes, Hanna. 2011. «Fate of ethinylestradiol in the aquatic environment and the associated effects on organisms of different trophic levels». Belgium: Aachen University. <http://publications.rwth-aachen.de/record/82686/files/3867.pdf>.

More, Simon John, Vasileios Bampidis, Diane Benford, Susanne Hougaard Bennekou, Claude Bragard, Thorhallur Ingi Halldorsson, Antonio F Hernández-Jerez, mfl. 2019. «Guidance on Harmonised Methodologies for Human Health, Animal Health and Ecological Risk Assessment of Combined Exposure to Multiple Chemicals». *EFSA Journal* 17 (3). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5634>.

Oaks JI, Gilbert M, Virani MZ, Watson RT, Meteyer CU, Rideout BA et al. Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature* 2004;427:630-3.

Prakash, Vibhu, Toby H. Galligan, Soumya S. Chakraborty, Ruchi Dave, Mandar D. Kulkarni, Nikita Prakash, Rohan N. Shringarpure, Sachin P. Ranade, og Rhys E. Green. 2019. «Recent Changes in Populations of Critically Endangered Gyps Vultures in India». *Bird Conservation International* 29 (1): 55–70. <https://doi.org/10.1017/S0959270917000545>.

Sakshaug, S., Strøm, H., Berg, C., Litlekare, I., Salvesen Blix, H., Rønning, M., et al. 2011. Legemiddelforbruket i Norge 2006-2010.

Scheurer, Marco, Karsten Nödler, Finnian Freeling, Joachim Janda, Oliver Happel, Marcel Riegel, Uwe Müller, mfl. 2017. «Small, Mobile, Persistent: Trifluoroacetate in the Water Cycle – Overlooked Sources, Pathways, and Consequences for Drinking Water Supply». *Water Research* 126 (desember): 460–71. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.09.045>.

Schlabach, M., Dye, C., Kaj, L., Klausen, S., Langford, K., Leknes, H., et al. 2009. Environmental screening of selected organic compounds 2008. Human and hospital-use pharmaceuticals, aquaculture medicines and personal care products. Miljødirektoratet report TA 2508-2009. 114.

Sommerschild, Hilchen Thode, Christian Lie Berg, Hege Salvesen Blix, Live Storehagen Dansie, Irene Litlekare, Kristine Olsen, Mohammad Nouri Sharikabad, Maria Amberger, Sissel Torheim, og Tove Granum. u.å. «Drug Consumption in Norway 2016-2020. Data from Norwegian Drug Wholesales Statistics and Norwegian Prescription Database», nr. 2021: 160.

Thomas KV, Dye C, Schlabach M, Langford KH. 2007. Source to sink tracking of selected human pharmaceuticals from two Oslo city hospitals and a wastewater treatment works. *J. Environ. Monit.* 9:1410; doi:10.1039/b709745j.

Thomas, K.V., Langford, K., Grung, M., Schlabach, M., Dye, C. 2007. Occurrence of selected pharmaceuticals in wastewater effluents from hospitals (Ullevål and Rikshospitalet) and VEAS wastewater treatment works. Miljødirektoratet report TA 2246-2008. 37.

Vasskog T. Occurrence of selected antidepressants in the Norwegian environment. PhD; University of Tromsø: Tromsø; 2008

Vitenskapskomiteen for mattrygghet VKM. 2009. Risk assessment of contaminants in sewage sludge applied on Norwegian soils.

Wennmalm Å, Gunnarsson B. 2010. Experiences with the Swedish environmental classification scheme. In *Green and sustainable pharmacy*, pp. 243-249, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.

<https://www.richwaters.se/forekomst-av-organiska-miljofororeningar-i-svenska-ytvatten-kartlaggning-av-sveriges-tre-storsta-sjoar-tillrinnande-vattendrag-och-utlopp/>

<https://www.ssb.no/natur-og-miljo/vann-og-avlop/statistikk/kommunalt-avlop>

<https://www.lif.se/contentassets/f71a626a8c5746dfbddf3e23f17ad32/environmental-classification-of-apis-on-fass-se.pdf>