

G23 Miljøpåvirkning av legemidler

Revidert: 20.01.2025
Merete Grung, Mohammad Nouri Sharikabad

Innhold

G23.1	Generelt.....	s.1	G23.10	Lenker/mer informasjon.....	s.9
G23.2	Hvordan havner legemidler i miljøet.....	s.1	G23.11	Tabeller.....	s.9
G23.3	Legemiddelforbruk i Norge.....	s.2	G23.11.1	Tabell 1: Miljørisiko som en funksjon av konsekvens og sannsynlighet.....	s.9
G23.4	Definisjon på miljøfare og miljørisiko.....	s.2	G23.11.2	Tabell 2: Beregning av miljøkonsentrasjoner (PEC) av utvalgte legemidler.....	s.10
G23.5	Hvordan vurderer man miljørisiko.....	s.2	G23.12	Figurer.....	s.12
G23.6	Risikovurdering av legemidler i Norge....	s.4	G23.13	Kilder, Miljøpåvirkning av legemidler....	s.13
G23.7	Forekomst av legemidler i miljøet i Norge	s.6			
G23.8	Utfordringer.....	s.7			
G23.9	Anbefalinger.....	s.8			

G23.1. 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 kan 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 legemiddelfabrikker. 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.

G23.2. 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. Et spesialtilfelle som ikke er illustrert i figuren er at narkosegasser som er flyktige vil havne i atmosfæren. Legemidler som administreres ved hjelp av drivgasser (for eksempel enkelte astmamedisiner) vil gi et bidrag til utslipp av drivgass.

G23.3. 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. Det utgis jevnlig oversikter over legemiddelforbruk fra FHI (Olsen et al., 2024).

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 2023 ble det brukt 3703 millioner DDD av legemidler ifølge 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 1017 millioner DDD. Innen denne gruppen finnes lipidmodifiserende midler, som brukes av ca. 20 % 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. 114 og 34 millioner DDD av henholdsvis paracetamol og ibuprofen i 2023 (ikke inkludert kombinasjonspreparater med disse substansene og andre substanser). Paracetamol har en DDD på 3 g og ibuprofen på 1,2 g. Dette tilsvarer 341 tonn paracetamol og 40 tonn ibuprofen solgt fra legemiddelgrossister i 2023 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 vannlevende organismer og/eller brytes raskt ned i naturen.

G23.4. 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, gis 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.

G23.5. Hvordan vurderer man miljørisiko

Veileder for miljørisiko av legemidler

I 2024 utga det europeiske legemiddelbyrået (EMA European Medicines Agency) en oppdatert veileder om hvordan miljørisikovurderinger av legemidler skal gjøres. Dette var en oppdatering fra den første veilederen som kom i 2006. Miljørisikovurderinger kreves for markedsføringstillatelse av nye legemidler. Regelverket gjelder kun for nye legemidler/virkestoffer. En miljørisikovurdering av legemidler som har vært lenge i bruk kreves ikke automatisk, og derfor mangler data for en rekke eksisterende legemidler.

Dersom miljøkonsentrasjoner ventes å øke på grunn av nye indikasjoner, økt maksimaldose eller lignende må eksisterende miljørisikovurdering oppdateres. I tillegg til de vanlige testene som beskrives senere i kapittelet, skal det tas spesielle hensyn til noen grupper legemidler som er enten a) hormonhemmende/hormonhemmere, b) antibakterielle, eller c) antiparasittmidler. Det er økte krav til dokumentasjon av fysisk-kjemiske egenskaper til legemiddelet (vannløselighet, fettløselighet, m.m.) sammenlignet med tidligere veileder fra 2006. Hvilke toksikologiske tester som skal gjennomføres er utvidet, samt at det kreves tester av nedbrytbarhet.

Giftighet av legemidler

Siden det aller meste av legemidler etter hvert havner i vann, er har det vært vanlig å bedømme giftigheten av legemidlet overfor vannlevende organismer. I den nye veilederen til miljørisikovurdering er det også krav om giftighetstester for sedimentlevende organismer og organismer i slam som brukes i biologiske rensetrinn for avløpsvann.

Legemidler tilføres miljøet hele tiden via avløpsvannet. Dette betyr at langtidsvirkninger ved lave konsentrasjoner er viktigere enn akutt giftighet ved høyere konsentrasjoner over kort tid. I det nye regelverket for miljørisikovurdering av legemidler i EU, utarbeidet av EMA, 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. ulike plassering i næringskjeden). Det er vanlig å benytte alger, vannlopper (dafnier) og fisk i disse testene. Det er bare alvorlige effekter på organismer som undersøkes. Med det menes effekter som kan gi utslag på populasjonsnivå. 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).

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», konsentrasjon av legemiddel i vann som regnes som sikker for vannlevende organismer). 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", forventet (legemiddel)konsentrasjon i vann. 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 kan gi negative effekter på organismer i vann (PEC < PNEC). Jo mindre brøken er, desto bedre, som betyr 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. Ved slike konsentrasjoner kan det forekomme en uønsket effekt på vannlevende organismer. Jo høyere brøken er, desto høyere er risikoen for miljøeffekter.

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 laborietester 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 at *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. 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 brytes ned enn andre stoffer. Dette er fordi bindingen mellom karbon og halogenene er sterkere enn andre bindinger, og den en sterkeste bindingen i organiske molekyler er den mellom fluor og karbon (O'Hagan, 2008). Halogenerne legemidler kan representere et miljøproblem siden nedbrytningstiden vil være lenger enn ikke-halogenerne 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 internett siden 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. Nye publiserte data blir årlig gjennomgått av IVL (Svenska Miljöinstitutet). Deres siste gjennomgang av miljøklassifiseringer i 2022 er nylig publisert (Hallberg & Boll, 2024) og gjaldt 356 legemidler. Siden disse dataene bare gjelder miljøklassifiseringer publisert i 2022, beskriver vi under en oppsummering gjort i 2015 av alle daværende legemidler på det svenske markedet (Mattson, 2015).

Alle miljørisikovurderinger er bygget på forholdet mellom PEC/PNEC. Det er viktig å huske at PEC (forventet legemiddelkonsentrasjon i vann) 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)
- ?! Ett legemiddel hadde miljøfarlige egenskaper (PBT og svært persistent og svært bioakkumulerbar)
- ?! 58 manglet toksisitetsdata
- ?! 193 manglet data

Hvis vi ser nærmere på bioakkumulerbarhet for legemidler som ikke var unntatt miljørisikovurdering fantes data 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 bioakkumulerbart. Legemidler er ofte designet for å være vannløselige for å øke transport i kroppen, slik at dette er ikke uventet.

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

G23.6. Risikovurdering av legemidler i Norge

Risikovurdering av legemidler i Norge

Den første risikovurdering av 11 legemidler i Norge ble gjort gjennom et samarbeid mellom NIVA og FHI i 2006 på oppdrag fra Miljødirektoratet og senere publisert (Grung et al., 2008). I 2023 ble det igjen publisert en miljørisiko for 208 legemidler for perioden 2016-2019 (Welch et al., 2023) basert på data fra FHI. En oppsummering av fremgangsmåten er beskrevet her for å gjøre leseren kjent med hvordan slike miljørisikovurderinger gjøres. PBT-egenskapene til utvalget av virkestoff ble gjennomgått, og en oversikt over hvilke virkestoff som ble risikovurdert, er gjengitt i Tabell 2, se G23.1 Tabell 2: Beregning av miljøkonsentrasjoner (PEC) av utvalgte legemidler for norske forhold. Et utdrag av de 20 legemidlene som hadde høyest risiko for miljø er vist i Tabell 2. Miljødata for legemidlene i denne studien ble i stor grad hentet fra fass.se og felleskatalogen.no. Fremdeles har ikke Felleskatalogen eller fass.se miljødata for alle legemidler, men tilgjengeligheten representerer et stort fremskritt for synlighet av miljørisiko av legemidler.

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 2023 168 L/person/dag. PEC av de 20 legemidlene er vist i Tabell 2. Beregnet konsentrasjon varierte mellom 0.0066 µg/L til 860 µg/L. De to legemidlene med høyest beregnet konsentrasjon var paracetamol og ibuprofen som er legemidler som det brukes mye av, og som utgjør mye i vekt.

Det er en rekke antagelser som ligger til grunn for å beregne 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 mest sannsynlig regnes som maksimumskonsentrasjoner siden vi ikke har inkludert 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.

Toksisitetsdata

Gruppen med legemidler som hadde lavest PNEC var østrogen som brukes blant annet som prevensjonsmidler. I Tabell 2 er 7 av legemidlene østrogen med svært lave PNEC fra 0.0001 µg/L til 0.23 µg/L. Østrogen er hormoner som brukes som signalstoff av mange organismer. I fisk kan østrogen feste seg til bindingssteder/reseptorer i flere organer som lever, reseptorer på eggstokkene, i hypofysen og i hypothalamus, og innvirker derfor på mange endokrine systemer der balansen ofte er svært finjustert (Maes, 2011). Endret reproduktivitet i fisk nedstrøms avløpsvann ble observert i 1994. Effekten ble knyttet til østrogen i avløpsvannet.

Hormonforstyrrende stoffer er et viktig tema i lovgivingen rundt kjemikaliebruk. I 2023 kom det tre nye fareklasser for hormonforstyrrende stoffer inn i CLP-forskriften (Forskrift om klassifisering, merking og emballering av stoffer og stoffblandinger).

- ?! European chemical agency (ECHA) [New hazard classes 2023](#)
- ?! Lovdata: [Forskrift om klassifisering, merking og emballering av stoffer og stoffblandinger \(CLP-forskriften\)](#).
- ?! Miljødirektoratet: [Klassifisering og merking av kjemikalier \(CLP\)](#)

En følsom og mye brukt biomarkør for eksponering av østrogen i fisk, er induksjon av genet som koder for vitellogenin, et protein som finnes i eggeplomme fra hunnfisk. All fisk har genet som uttrykker vitellogenin, men hannfisk og fisk som ikke er kjønnsmoden vil ikke produsere vitellogenin så lenge de ikke blir eksponert for østrogen. 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 n anmsatt klevi med at202s(loged

tester for langtidstoksisitet 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.

PEC/PNEC (risikokvotient, RQ)

For å gjøre en sammenligning av beregnede miljøkonsentrasjoner med den konsentrasjonen som regnes som trygg for vannlevende organismer er det vanlig å beregne ratioen PEC/PNEC. Dette ratioen kalles ofte en risikokvotient, RQ, Tabell 2). Dersom RQ er mindre enn 1, betyr det at miljørisikoen for virkestoffet anses for å være liten. Dersom RQ er større en 1 betyr det at legemiddelet kan utgjøre en miljørisiko. Av de 208 legemidlene som ble vurdert i perioden 206-2019 var det 17 som hadde RQ større en 1. Den høyeste RQ ble funnet for levonorgestrel som er et østrogen. Siden det var til sammen sju østrogener på listen kan man forvente at disse har noenlunde lik virkning og vil sammen bidra til effekter. Hvis man summerer de 7 RQ for østrogenerne fra Tabell 2 blir summen 265. I risikovurderinger er det vanlig å summere RQ for stoffer med lignende virkningsmåte. Det diskuteres også om det er en hensiktsmessig måte å også summere RQ for stoffer med ulik virkningsmåte, men dette er et tema der forskere diskuterer ulike fremgangsmåter (Kortenkamp, 2023).

Bioakkumulering

For de 20 legemidlene i Tabell 2 var det kun tre av dem som ble vurdert å ha høyt potensiale for bioakkumulering, abirateron, etinyløstradiol og terbinafin. De aller fleste legemidler er vannløselige stoffer som ikke vil bioakkumulere.

Persistens (vanskelig nedbrytbar)

Persistensen ble ansett for å være høy for 8 av de 20 legemidlene i Tabell 2 og moderat for 5. Mange legemidler er vanskelige å bryte ned, og i denne risikovurderingen var persistensen høy for flere legemidler der vi ikke kan utelukke miljøfare. Dette betyr at det bør tas forholdsregler for disse legemidlene. Det er mulig at et godt fungerende avløpsrensaneanlegg vil kunne redusere noe av miljørisikoen ved at legemidlene renses og tas ut av kretsløpet. Rensegraden for legemidler varierer mye avhengig av de kjemiske egenskapene til legemiddelet og type renseprinsipp. I EU er et nytt direktiv på trappene med krav om 80 % rensegrad for store avløpsrensaneanlegg (anlegg som tar imot avløp fra >150 000 personer) og for anlegg som slipper ut avløpet til et sårbart område (Norsk Vann, 2023).

Kommentarer til risikovurderingen

Risikovurderingen som er presentert her, er basert på estimerte miljøkonsentrasjoner. Dette gjøres fordi vi i Norge har tilgang til gode datakilder med oversikt over totalsalg av legemidler. I en europeisk sammenheng er en så god oversikt ikke vanlig. 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 allergimedisin er høyere på våren/sommeren, og at det vil være regionale forskjeller for når sesongen inntreffer. Dette ser vi tydelig i figur 2, der forskere fra NIVA har målt forekomst av allergimedisinen cetirizin (virkestoffet i Zyrtec®) i et renseanlegg nær Oslo. Fra figuren går det frem at konsentrasjonene i sommermånedene er mye høyere enn ellers.

I en risikovurdering regnes alltid målte miljøkonsentrasjoner for å være viktigere enn beregnede 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.

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.

G23.7. Forekomst av legemidler i miljøet i Norge

Hva studiene viser

Det er gjort noen få undersøkelser av legemidler i miljøet i Norge. I 2006 gjorde NIVA på oppdrag fra Miljødirektoratet en undersøkelse av avløpsvann fra to norske sykehus (Rikshospitalet og Ullevål sykehus) for 19 utvalgte legemidler (Thomas et al., 2007). 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. 16 av legemidlene ble påvist i avløpsprøver fra sykehusene og innløpet til VEAS, mens 12 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 kunne 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) (Langford & Thomas,

2009). 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.

Det er gjort undersøkelser av forekomster av legemidler i miljøet i Tromsø og Svalbard (Bergersen et al., 2012; Vasskog et al., 2008). Legemidlene som ble undersøkt var selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og trisykliske antidepressiva (TCA). Resultatene viste at både SSRI og TCA, samt enkelte metabolitter av SSRI ble påvist i avløpsvann. 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.

Ahus har i flere år gjort målinger av legemidler i avløpsvannet ved sykehuset (Helgerud, 2014). I et samarbeid med NIVA ble det i 2023 ble det publisert en studie av legemiddelkonsentrasjoner ut fra Ahus sykehus, inn til det tilhørende renseanlegget (Nedre Romerike Vann og Avløp, NRVA), og ut fra renseanlegget (Grung et al., 2023). Det ble analysert over 150 ulike legemidler kvartalsvis i perioden 2019-2022. Mediankonsentrasjoner av legemidlene ut fra renseanlegget ble sammenlignet med PNEC. Fire legemidler hadde mediankonsentrasjon høyere enn PNEC; østron, diklofenak, azitromycin og sulfametoksazol. RQ var henholdsvis 64, 10, 3,6 og 1,2. Østradiol og ciprofloksacin ble kun påvist i en prøve, og da var konsentrasjonen over PNEC. Kvantifiseringsgrensen til østradiol og ciprofloksacin var høyere enn PNEC, noe som er en utfordring for risikovurdering. Fire legemidler oversteg PNEC i en eller noen få prøver, men mediankonsentrasjonen oversteg ikke. Det gjaldt følgende legemidler: ibuprofen, tetrasyklin, koffein og paracetamol. Naturlige og syntetiske østrogener brukt som hormonell antikonsepsjon (p-piller) og mot plager i overgangsalderen bidrar til påvisning av østrogener i utslippsvannet.

Av de 20 legemidlene med estimert høyest risiko (Tabell 2) var det i undersøkelsen fra Ahus kun påvist 4 av disse legemidlene i avløpet; diklofenak, østradiol, ibuprofen og paracetamol. Etter at avløpet kommer ut i miljøet vil konsentrasjonene fortynnes videre. Konsentrasjoner påvist i avløpsvann representerer derfor en høyere konsentrasjon enn det som vil finnes i miljøet. For diklofenak var estimert RQ ganske lik det som ble påvist i avløpsvann, 13 estimert mot 10 funnet i avløpsvann. For østradiol var RQ estimert lavere enn RQ ut av renseanlegget (12 vs. 28). Her må det påpekes at østradiol kun ble påvist i en enkelt prøve (av 13 analysert). For paracetamol og ibuprofen var målte RQ i avløpet lavere enn estimerte RQ. Både paracetamol og ibuprofen forventes å fjernes i betydelig grad i renseanlegget, slik at dette er et forventet resultat. Det er svært nyttig at Ahus måler legemidler i avløpet, og vi tror det kan komme flere nyttige resultater av dette arbeidet.

EU har et direktiv for å sikre at vannforekomster er helhetlig beskyttet. Dette er tatt inn i norsk lov i Vannforskriften (Forskrift om rammer for vannforvaltningen - [Lovdata](#)) som fastsetter en rekke miljømål for vannforekomster, blant annet at de har god økologisk og kjemisk tilstand. God kjemisk tilstand er gitt av en rekke miljøkvalitetsstandarder (konsentrasjoner av stoffer i vann, sediment og biota) som ikke skal overskrides. En rekke miljøgifter har slike miljøkvalitetsstandarder. Foreløpig er det ikke noen legemidler på listen, men i forslaget til oppdaterte miljøkvalitetsstandarder fra EU er det flere legemidler som er foreslått (European Commission, 2022). Disse omfatter østradiol, azitromycin, karbamazepin, diklofenak, erytromycin, østron og ibuprofen. Dersom det nye forslaget vedtas vil det sannsynligvis settes i gang overvåking i Norge for å kartlegge miljøkonsentrasjoner av legemidlene som er nevnt i forslaget.

G23.8. Utfordringer

Utfordringer

Miljøriskovurderingene blir gjort på enkeltlegemidler. Men når legemidlene havner i miljøet forekommer de i en blanding, og vi vet for 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 (EFSA Scientific Committee et al., 2019). 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 østrogener, 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 perfluoreerte 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) (Scheurer et al., 2017). 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 ulike 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.

G23.9. Anbefalinger

Anbefalinger

Miljøaspektet ved bruk og destruksjon av legemidler bør tydeliggjøres ytterligere, både overfor befolkningen generelt, myndighetene, forskrivere og 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 2014 ble det beregnet at halvparten av ubrukte legemidler ble levert til destruksjon. Den andre halvparten (300 tonn) havnet i avløpsvann uten å være benyttet. Mer fleksibel forskrivning og forpakning av legemidler kan også redusere bruk og hindre overflødig uttak (Helwig et al., 2024).

Drivgassene som brukes i astmainhalatorer er fluorgasser som har et høyt klimaavtrykk sammenlignet med CO₂. I et debattinnlegg i Tidsskrift for den norske legeforening 2024 (Bull-Hansen B et al) blir det foreslått at leger og pasienter kan bidra til å kutte klimagasser ved å bytte astmamedisin fra inhalator til pulver. Et eventuelt bytte bør gjøres i samråd med behandlende lege.

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. I Sverige er det utviklet en liste (Kloka listan, u.å.) for bruk av helsepersonell til hjelp ved forskrivning. Listen er et resultat av flere legemiddelkomiteers arbeid. Når flere legemidler har sammenlignbar medisinsk effekt har miljøhensyn blitt vektlagt på listen. Uavhengig legemiddelvurdering er tilgjengelig på (Miljö och läkemedel - informationsmaterial - Janusinfo, u.å.), og en slik produsentuavhengig miljøinformasjon blir verdsatt (Linder et al., 2023).

Et av problemene med å gjøre risikovurdering av legemidler er at det mangler data for effekter av legemidler på vannlevende og sedimentlevende organismer (Oldenkamp et al., 2024). Dette gjør at vi ikke vet om mange av de legemidlene som brukes i dag utgjør en risiko for miljøet. Et annet aspekt er faren for å utvikle antimikrobiell resistens (AMR) (Stanton et al., 2024). Her spiller legemidler i miljøet muligens en kritisk rolle. Det ble påvist flere antibakterielle legemidler nedstrøms renseanlegget i Norge (Grung et al., 2023).

Internasjonalt er det en del 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 toksisitetstudiene som brukes for å regulere kjemikalier (OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, u.å.) og engasjert seg i arbeidet for å redusere legemiddelutslipp til miljøet. I Norge har Sykehusinnkjøp HF utarbeidet en miljøpolicy for å bedre miljøavtrykket på de legemidlene som kjøpes inn (Sykehusinnkjøp HF, 2021). 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 endre bruken til mer miljøvennlig.

Momenter som 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 legemiddelovgivning
- ?!) 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

G23.10. Lenker/mer informasjon

Legemidler og miljø

På disse nettsidene finnes mer informasjon om legemidler og miljø i alfabetisk rekkefølge.

- a) [Direktoratet for medisinske produkter](#) (tidl. Statens legemiddelverk). Søk videre individuelt via [enhet for miljøtoksikologi](#) eller på miljø eller miljørisiko for aktuelle virkestoff
- b) [European Medicines Agency \(EMA\): Environmental risk assessment of medicinal products for human use - Scientific guideline](#)
EMA: Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use.pdf [22.08.2024](#)
- c) FASS - Den svenske felleskatalogen [Miljøinformasjon](#)
- d) Grung M. mfl.: Resultater fra overvåking av legemidler i avløpsvann fra et sykehus og gjennom et avløpsrensingsanlegg – tilstedeværelse og miljørisiko, 2019-2022. [Vann 2023: 03; 164-189](#).
- e) Janusinfo: Beslutsstöd: [Läkemedel och miljö](#)
- f) Lovdata: [Forskrift om registrering, vurdering, godkjenning og begrensning av kjemikalier \(REACH-forskriften\)](#)
- g) Läkemedelsverket: [Miljöpåverkan från läkemedel](#)
- h) Mattilsynet: [Veileder om regler for bruk av legemidler til dyr](#). Veilederen forklarer reglene for bruk av legemidler som følger av forordning (EU) 2019/6 om legemidler til dyr.
- i) Miljødirektoratet Kommuneveilederen Vanlige påslipp fra industri og næringsvirksomhet. [Helseforetak](#)
- j) Miljøstatus: [Norges klima- og miljømål](#)
- k) Norsk institutt for vannforskning (NIVA) aka Forskningsinstituttet for vann og miljø
- l) OECD (2019), Pharmaceutical Residues in Freshwater: Hazards and Policy Responses, OECD Studies on Water, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/c936f42d-en>.
- m) Sykehusinnkjøp: Samfunnsansvar, [Miljø og klima](#)
- n) Vitenskapskomiteen for mat og miljø (VKM)

Legemiddelbruk i Norge

- a) Folkehelseinstituttet (FHI): [Legemiddelforbruket i Norge 2019-2023](#)
- b) FHI: [Legemiddelbruk](#)

G23.11. Tabeller

G23.11.1. Tabell 1: Miljørisiko som en funksjon av konsekvens og sannsynlighet

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

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

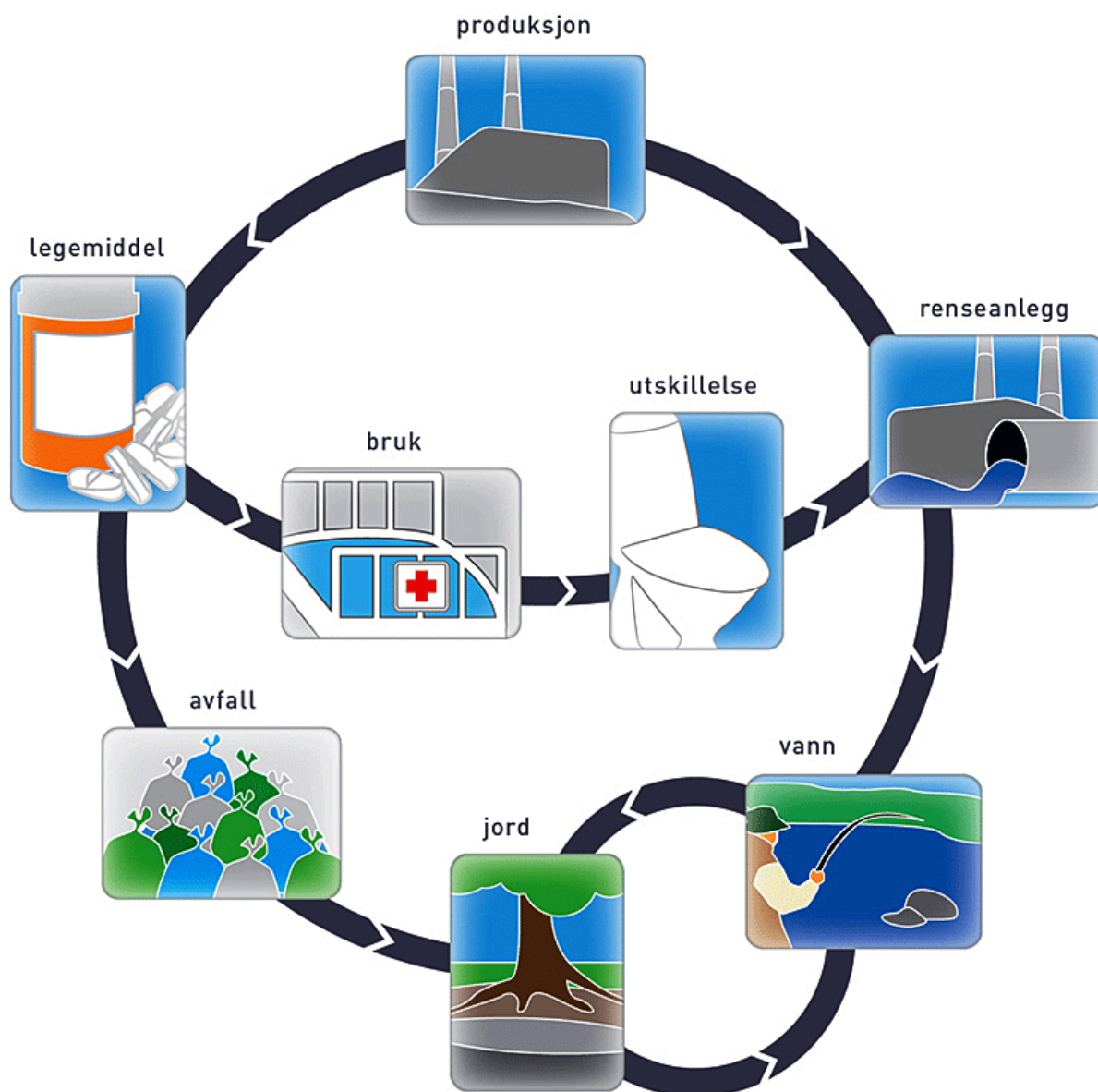
G23.11.2. Tabell 2: Beregning av miljøkonsentrasjoner (PEC) av utvalgte legemidler

<p>Tabell 2: Miljørisiko fra Welch et al. (2023) for legemidler med høyest risiko for miljøfare. Beregnet legemiddelkonsentrasjon i vann (PEC) og PNEC er angitt i µg/L. Legemidlene er sortert etter miljøfare (PEC/PNEC) og fare for bioakkumulering og persistens er angitt med lav til høy med blå farge etter alvorlighetsgrad.</p>						
API NO	Type legemiddel	PEC (µg/L)	PNEC (µg/L)	PEC/PNEC (RQ)	Bioakkumulering	Persistens
levonorgestrel	antikonseptiva	0.022	0.0001	220	lav	høy
ciprofloksacin	antiinfektiva	2.8	0.05	56	lav	høy
abirateron	antineoplastiske midler	0.31	0.013	24	høy	lav
etinylostradiol	antikonseptiva	0.0066	0.00035	19	høy	lav
diklofenak	antiinflammatoriske midler	6.5	0.5	13	lav	moderat
østradiol	antikonseptiva	0.048	0.004	12	lav	moderat
ibuprofen	analgetika	120	10	12	lav	lav
amokisicillin	antibakterielle midler	8.2	0.78	11	lav	høy
mykofenolsyre	immunosuppressive midler	7.4	0.68	11	lav	høy
paracetamol	analgetika	860	92	9.3	lav	moderat
klorheksidin	antiseptika	6.3	0.84	7.5	lav	høy

noretisteron	antikonseptiva	0.033	0.005	6.7	lav	høy
etonogestrel	antikonseptiva	0.01	0.0027	3.8	lav	moderat
desogestrel	antikonseptiva	0.0093	0.0027	3.5	lav	moderat
terbinafin	antimykotika	1.8	0.53	3.4	høy	lav
simvastatin	lipidmodifiserende midler	6.6	2	3.3	lav	lav
fulvestrant	hormonantagonist	0.016	0.0057	2.7	lav	lav
nikotin	midler ved avhengighet slidelser	1.4	2.4	0.56	lav	lav
dronedaron	antiarytmika	2	4	0.49	lav	høy
drospirenon	antikonseptiva	0.11	0.23	0.47	lav	høy

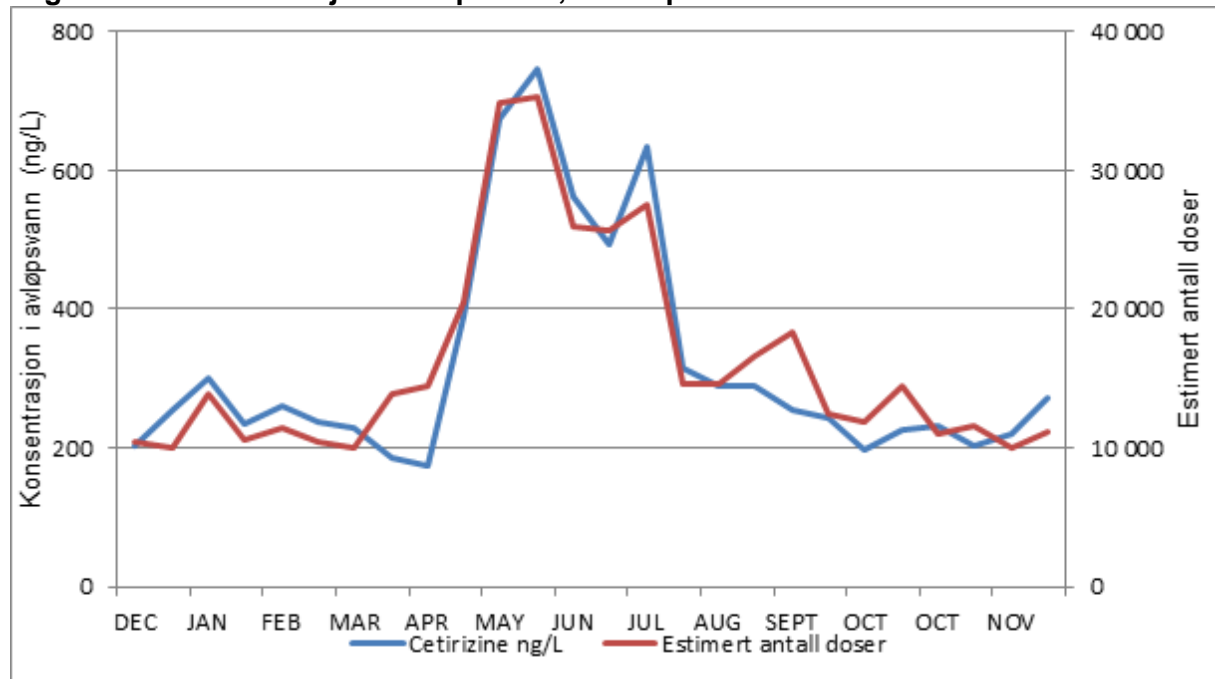
G23.12. Figurer

Legemidlenes "kretsløp" i miljøet



Legemidlenes «kretsløp» i miljøet

Legemiddelkonsentrasjon i avløpsvann, eksempel



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.

G23.13. Kilder, Miljøpåvirkning av legemidler

Kilder - Miljøpåvirkning av legemidler

Berg, J. P. (2024). Østrogen. I Store medisinske leksikon. <https://sml.snl.no/%C3%B8strogener>

Bergersen, O., Hanssen, K. Ø., & Vasskog, T. (2012). Anaerobic treatment of sewage sludge containing selective serotonin reuptake inhibitors. *Bioresource Technology*, 117, 325–332. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2012.04.086>

Brande-Lavridsen, N., Christensen-Dalsgaard, J., & Korsgaard, B. (2008). Effects of prochloraz and ethinylestradiol on sexual development in *Rana temporaria*. *Journal of Experimental Zoology Part A: Ecological Genetics and Physiology*, 309A(7), 389–398. <https://doi.org/10.1002/jez.462>

Brande-Lavridsen N, Christensen-Dalsgaard J, Korsgaard B. Effects of prochloraz and ethinylestradiol on sexual development in *Rana temporaria*. *J Exp Zool A Ecol Genet Physiol*. 2008 Aug 1;309(7):389-98. doi: 10.1002/jez.462. PMID: 18536001.

EFSA Scientific Committee, More, SJ et al. (2019). Guidance on harmonised methodologies for human health, animal health and ecological risk assessment of combined exposure to multiple chemicals. *EFSA Journal*, 17(3), e05634. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5634>

EMA European Medicines Agency. (2024). Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use-revision-1_en.pdf

European Commission. (2022). European Commission—Have your say [Text]. European Commission - Have Your Say. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52022PC0540>

Forskrift om rammer for vannforvaltningen - Lovdata (2007). <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2006-12-15-1446/>

Galligan, TH. et al. (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(03), 272–281. <https://doi.org/10.1017/S0959270913000580>

Galligan, TH. et al. (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., Källqvist, T., Sakshaug, S., Skurtveit, S., & Thomas, K. V. (2008). Environmental assessment of Norwegian priority pharmaceuticals based on the EMEA guideline. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 71(2), 328–340. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2007.10.015>
- Grung, M., Vogelsang, C., Schwermer, C. U., Helgerud, T. C., Espvik, H. J., Raasok, C., & Gravingen, K. M. (2023). Resultater fra overvåking av legemidler i avløpsvann fra et sykehus og gjennom et avløpsrensaneanlegg – tilstedeværelse og miljørisiko, 2019-2022. *Vann*, 4, 164–189.
- Hallberg, E., & Boll, K. (2024). Self-declarations of environmental classification at fass.se: Experiences from the reviewing process 2022. IVL Svenska Miljöinstitutet. <https://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:ivl:diva-4333>
- Helgerud, T. C. (2014). Nytt sykehus, ny påslippstillatelse. *Vann*, 03, 401–402.
- Helwig, K., Niemi, L., Stenuick, J.-Y., Alejandre, J. C., Pflieger, S., Roberts, J., Harrower, J., Nafu, I., & Pahl, O. (2024). Broadening the Perspective on Reducing Pharmaceutical Residues in the Environment. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 43(3), 653–663. <https://doi.org/10.1002/etc.5563>
- Herrero-Villar M et al. (2021). First diclofenac intoxication in a wild avian scavenger in Europe. *Science of The Total Environment*, 782, 146890. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146890>
- Kloka listan. (u.å.). [Text]. Hentet 22. oktober 2024, fra <https://klokalistan.se> Kortenkamp, A. (2023). Distinctions between similarly and dissimilarly acting mixture components unnecessarily complicate mixture risk assessments: Implications for assessing low dose mixture exposures. *Current Opinion in Toxicology*, 35, 100418. <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2023.100418>
- Langford, K. H., & Thomas, K. V. (2009). Determination of pharmaceutical compounds in hospital effluents and their contribution to wastewater treatment works. *Environment international*, 35(5), 766–770.
- Larsson, D. G. J., de Pedro, C., & Paxeus, N. (2007). Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. *Journal of Hazardous Materials*, 148(3), 751–755. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2007.07.008>
- Linder, E., Wettermark, B., Ovesjö, M.-L., Sporrang, S. K., & Ramström, H. (2023). Knowledge support for environmental information on pharmaceuticals: Experiences among Swedish Drug and Therapeutics Committees. *BMC Health Services Research*, 23(1), 618. <https://doi.org/10.1186/s12913-023-09646-7>
- Maes, H. (2011). Fate of ethinylestradiol in the aquatic environment and the associated effects on organisms of different trophic levels [Aachen University]. <http://publications.rwth-aachen.de/record/82686/files/3867.pdf>
- Mattson, B. (2015). Environmental classification of APIs. <http://lif.se/contentassets/f71a626a8c5746dfbddfe3e23f17ad32/environmental-classification-of-apis-on-fass-se.pdf>
- Miljö och läkemedel—Informationsmaterial—Janusinfo. (u.å.). Hentet 23. juni 2015, fra <http://www.janusinfo.se/Beslutsstod/Miljo-och-lakemedel/informationsmaterial/>
- Norsk Vann. (2023, april 18). Revidert avløpsdirektiv. Norsk Vann. <https://norskvann.no/avlopsrensing-og-miljo/revidert-avlopsdirektiv/>
- Oaks, J. L., Gilbert, M., Virani, M. Z., Watson, R. T., Meteyer, C. U., Rideout, B. A., Shivaprasad, H. L., Ahmed, S., Chaudhry, M. J. I., Arshad, M., Mahmood, S., Ali, A., & Khan, A. A. (2004). Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature*, 427(6975), 630–633.
- OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. (u.å.). [Text]. Hentet 1. november 2024, fra https://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals_72d77764-en
- O'Hagan, D. (2008). Understanding organofluorine chemistry. An introduction to the C–F bond. *Chemical Society Reviews*, 37(2), 308–319. <https://doi.org/10.1039/B711844A>
- Oldenkamp, R., Hamers, T., Wilkinson, J., Slootweg, J., & Posthuma, L. (2024). Regulatory Risk Assessment of Pharmaceuticals in the Environment: Current Practice and Future Priorities. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 43(3), 611–622. <https://doi.org/10.1002/etc.5535>
- Olsen, K., Skoufa, I.I., Bakken, G.V., Hammer, T., Henjum, K., Granum, T., & Sharikabad, M.N. (2024). Legemiddelforbruket i Norge 2019-2023. <https://www.fhi.no/contentassets/b0802ad9303347b682cf6a8fa701ec91/legemiddelforbruket-i-norge-2019-2023-rapport-2024.pdf>

Prakash, V., Galligan, T. H., Chakraborty, S. S., Dave, R., Kulkarni, M. D., Prakash, N., Shringarpure, R. N., Ranade, S. P., & Green, R. E. (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>

Proposal for a revised Urban Wastewater Treatment Directive—European Commission. (u.å.). Hentet 18. oktober 2024, fra https://environment.ec.europa.eu/publications/proposal-revised-urban-wastewater-treatment-directive_en

Scheurer, M., Nödler, K., Freeling, F., Janda, J., Happel, O., Riegel, M., Müller, U., Storck, F. R., Fleig, M., Lange, F. T., Brunsch, A., & Brauch, H.-J. (2017). Small, mobile, persistent: Trifluoroacetate in the water cycle – Overlooked sources, pathways, and consequences for drinking water supply. *Water Research*, 126, 460–471. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.09.045>

Stanton, I. C., Tipper, H. J., Chau, K., Klümper, U., Subirats, J., & Murray, A. K. (2024). Does Environmental Exposure to Pharmaceutical and Personal Care Product Residues Result in the Selection of Antimicrobial-Resistant Microorganisms, and is this Important in Terms of Human Health Outcomes? *Environmental Toxicology and Chemistry*, 43(3), 623–636. <https://doi.org/10.1002/etc.5498>

Sykehusinnkjøp HF. (2021). Revidert miljøpolicy for Sykehusinnkjøp HF.

Thomas, K. V., Dye, C., Schlabach, M., & Langford, K. H. (2007). Source to sink tracking of selected human pharmaceuticals from two Oslo city hospitals and a wastewater treatment works. *Journal of Environmental Monitoring*, 9(12), 1410. <https://doi.org/10.1039/b709745j>

Vandenbergh, G. F., Adriaens, D., Verslycke, T., & Janssen, C. R. (2003). Effects of 17-ethinylestradiol on sexual development of the amphipod *Hyalella azteca*. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 54(2), 216–222. [https://doi.org/10.1016/S0147-6513\(02\)00030-1](https://doi.org/10.1016/S0147-6513(02)00030-1)

Vasskog, T., Anderssen, T., Pedersen-Bjergaard, S., Kallenborn, R., & Jensen, E. (2008). Occurrence of selective serotonin reuptake inhibitors in sewage and receiving waters at Spitsbergen and in Norway. *Journal of Chromatography A*, 1185(2), 194–205. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2008.01.063>

Welch, S. A., Moe, S. J., Sharikabad, M. N., Tollefsen, K. E., Olsen, K., & Grung, M. (2023). Predicting environmental risks of pharmaceuticals from wholesale data: An example from Norway. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 42(10), 2253–2270. <https://doi.org/10.1002/etc.5702>