

Miljørisiko av legemidler i avløp fra renseanlegg tilknyttet et stort sykehus - 2019-2022

Merete Grung¹, Christian Vogelsang¹, Carsten U. Schwermer¹, Trine Christoffersen Helgerud², Heidi Johanne Espvik², Ekaterina Christensen³ og Kirsten Gravningen^{2, 4}

¹ NIVA – Norwegian Institute for Water research, Oslo.

² Akershus University hospital HF, Lørenskog.

³ Nedre Romerike vann- og avløpselskap (NRVA IKS), Strømmen.

⁴ UiO – University of Oslo, Oslo.



Fluoxetine (antidepressant)

forsinket metamorfose i rumpetroll, 57 d



Kontroll



38 µg/L

Observerte miljøeffekter

Effekter nedstrøms renseanlegg

- Tvekjønnede fisk (Storbritania)
- Forandring i endogent steroidnivå
- Tilbakedannelse av eggstokker i hunnfisk
- Nedsatt reproduksjon hos mort

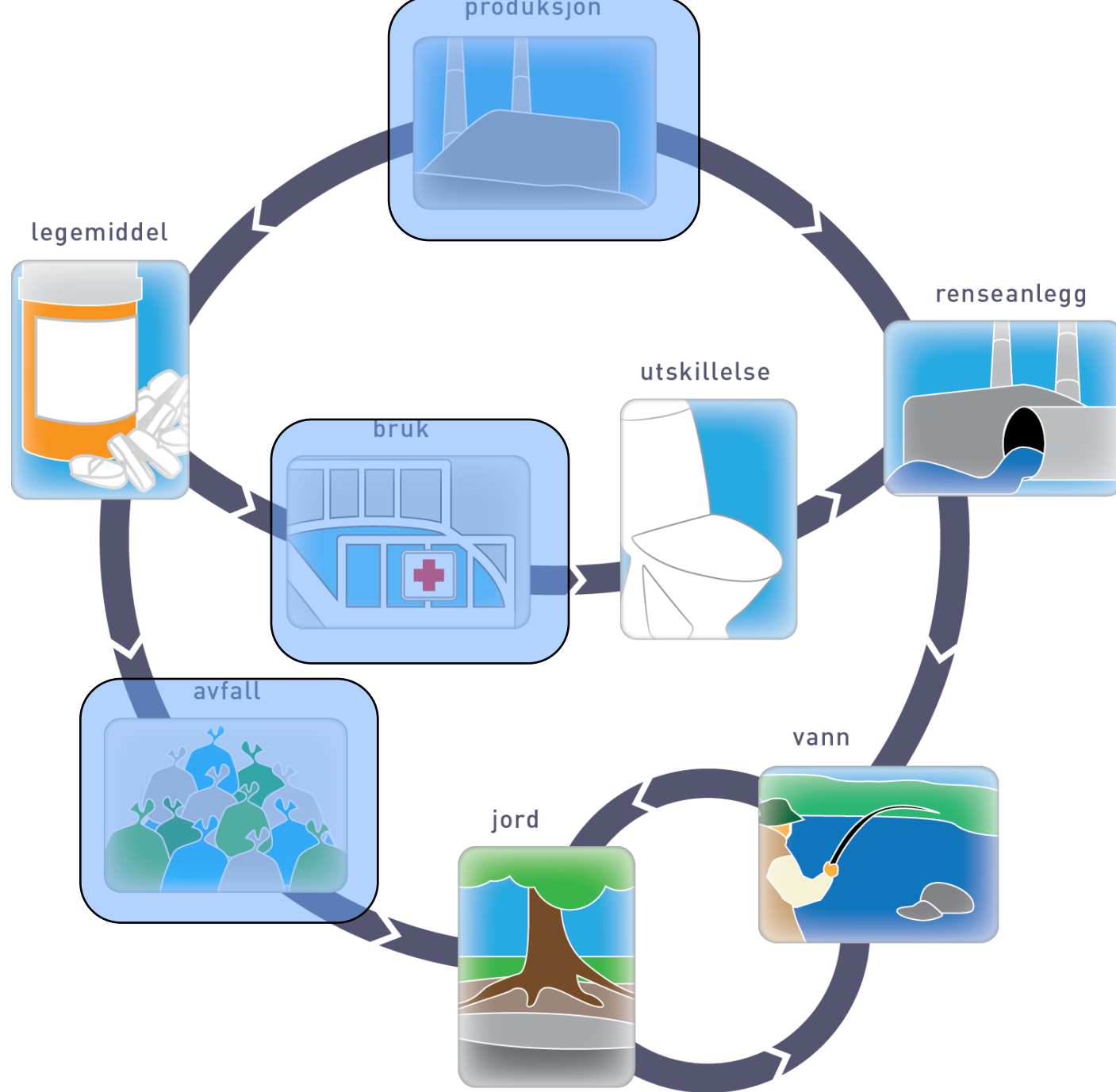


Nedgang i gribbepopulasjon (95%) i Pakistan/India

(Oaks *et al.* 2004, *Nature*)

- Akutt nyresvikt pga. **diklofenac**-eksponering
- Spiste kveg som var medisinert





Miljøfare

Tre viktige egenskaper ved stoffene vurderes:

De såkalte **PBT**-egenskapene

- **P**ersistence (nedbrytbarhet)
- **B**ioaccumulation (bioakkumulerbarhet)
- **T**oxicity (toksisitet)

Nedbrytning (persistens)

Legemidler kan brytes ned på ulike måter

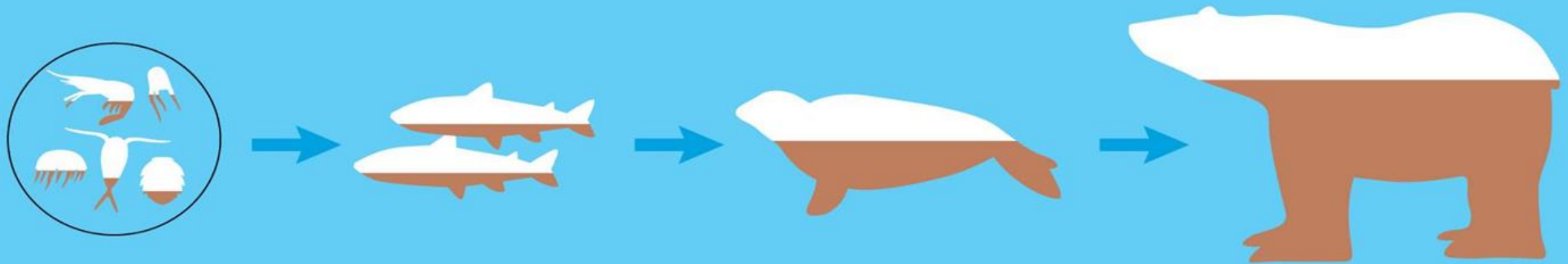
- Biologisk nedbrytning (f.eks. i renseanlegg)
- Kjemiske reaksjoner
- Sollys

Det finnes laboratorietester for nedbrytbarhet

- Karakteriseres ofte ved en halveringstid
- Halveringstid på **>60d** i vann eller **>120d** i sediment – karakteriseres som **persistent**
- **NB:** forskjell på **fullstendig nedbrytning** (mineralisering) og **metabolisering**

Bioakkumulering

- Stoffer som lagres i fettvev er ofte vanskelige å skille ut → akkumulering
- Prosessen kan gjentas oppover i næringskjeden – alvorlig for organismer på toppen av næringskjeden
- Ofte sammenheng mellom fettløselighet av komponenten og bioakkumulering



Contaminant levels

©AMAP

Toksisitet - eksempel



Etinyløstradiol

- **Alge** (5,6 $\mu\text{g/L}$) redusert vekst (*D. subspicatus*)
- **Evertebrat** (> 729 $\mu\text{g/L}$) reproduksjon (*D. magna*)
- **Fisk** (0.0001 $\mu\text{g/L}$) reproduksjon, kjønnsbalanse, fertilitet (*P. promelas*)



Fluoxetin

- **Alge** (7,4 $\mu\text{g/L}$) redusert vekst (*P. subcapitata*)
- **Evertebrat** (8,9 $\mu\text{g/L}$) 2-generasjonstest (*D. magna*) overlevelse, reproduksjon, lengde avkom
- **Fisk** (3,2 $\mu\text{g/L}$) overlevelse, vekt (*P. promelas*)



Swedish Classification of Pharmaceutical Substances - SUMMARY

- Roughly 95% of the substances, with sufficient data for classification, have been considered to have insignificant impact, only 2% have a high or moderate risk for environmental impact
- Roughly 90% do not have a potential for bioaccumulation
- More than 90% of the substances are slowly degraded or potentially persistent in the environment

T
B
P

Miljørisikovurdering

Det er vanlig å undersøke forholdet mellom to størrelser:

- **PEC/MEC**: estimert/målt miljøkonsentrasjon
predicted/measured environmental concentration
- **PNEC**: trygg miljøkonsentrasjon
predicted no-effect concentration

$$RQ = \frac{PEC \text{ (MEC)}}{PNEC}$$

Lav miljørisiko : $\frac{PEC}{PNEC} \ll 1$

Miljø- konsentrasjon	Toksisitet				
		Lite toksisk	Litt toksisk	Middels toksisk	Svært toksisk
Meget lav		Svært lav	Lav	Lav	Middels
Lav		Lav	Lav	Middels	Middels
Middels		Lav	Middels	Høy	Høy
Høy		Middels	Middels	Høy	Svært høy

Beregning av PNEC

(trygg miljøkonsentrasjon)

Toksisitet på minst **tre trofiske nivå** (plassering i næringskjeden)

- Alger
- Evertebrater (virvelløse dyr)
- Fisk

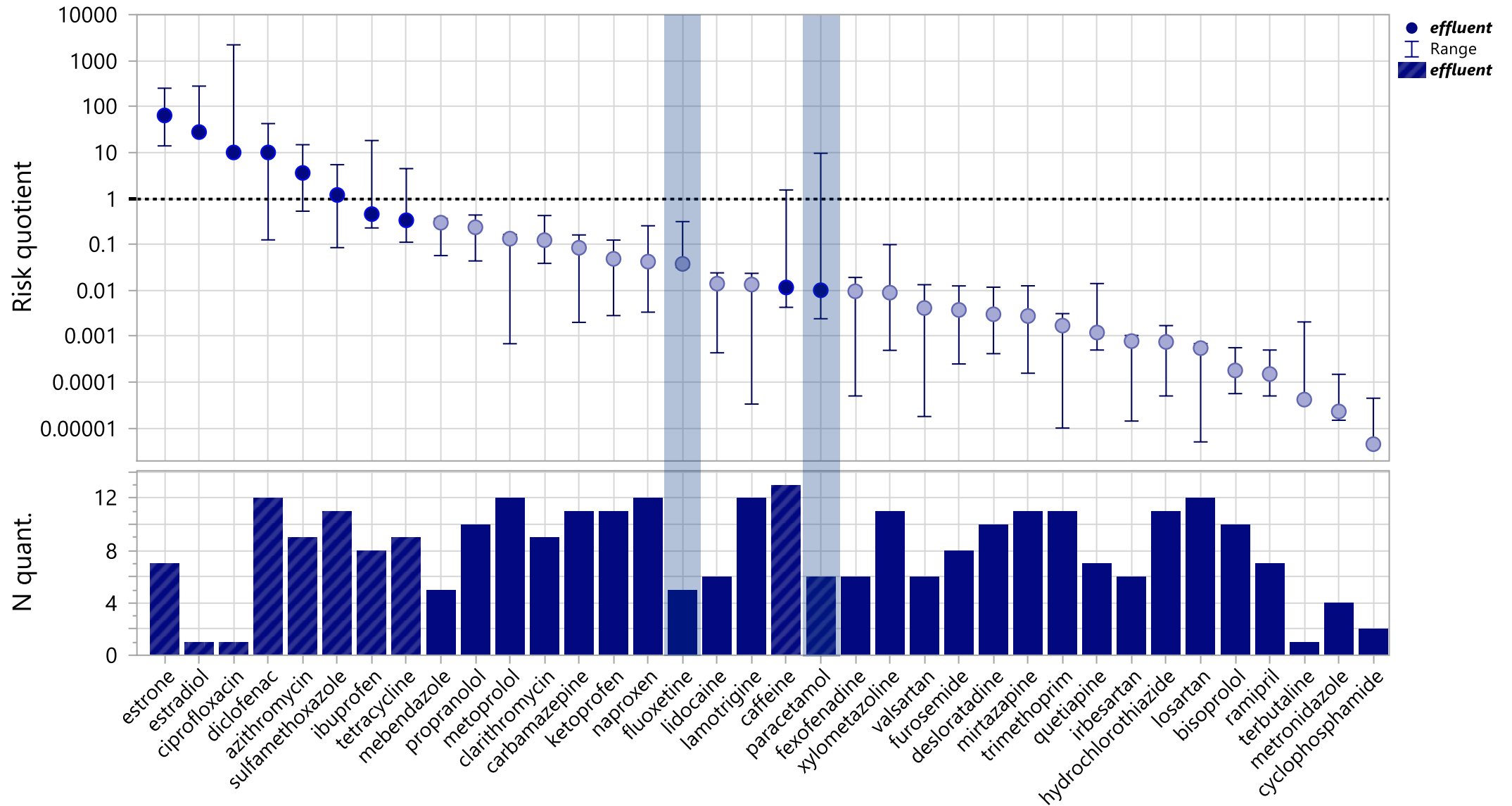
Sikkerhetsfaktor (AF) skal kompensere for

- Mangler i datasett
- Overføring fra lab → miljø
- Varierer ofte mellom 10 og 1000

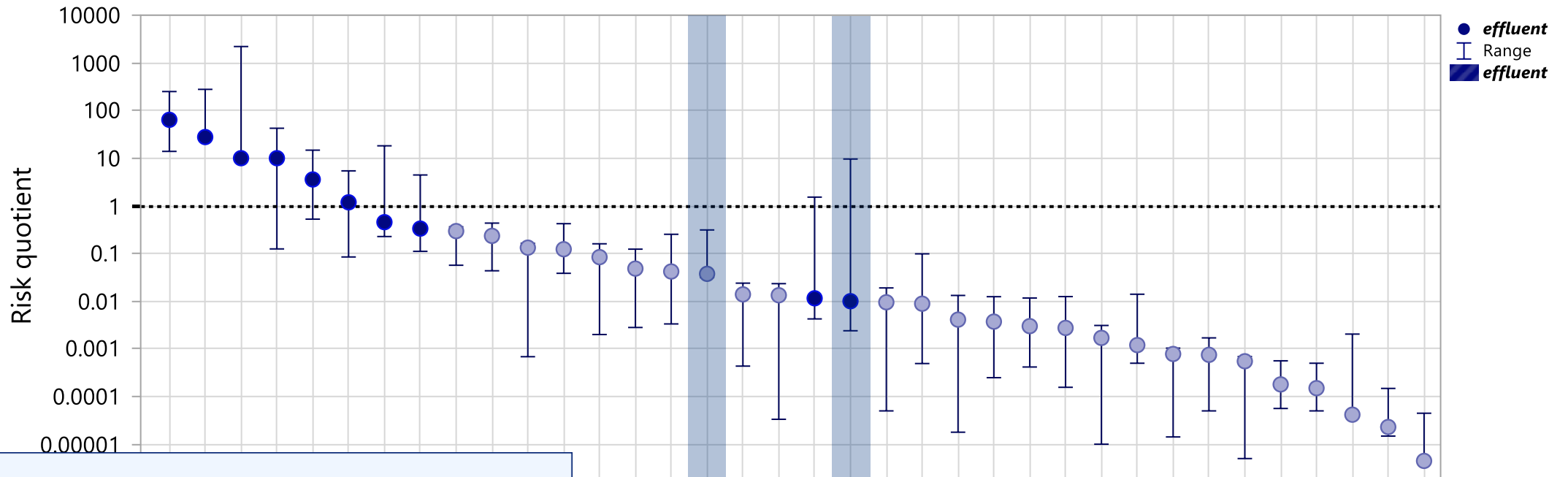
$$\text{PNEC} = \frac{\text{laveste målte toksitet}}{\text{Sikkerhetsfaktor (AF)}}$$



Miljørisiko fra utslipp av avløp



Miljørisiko fra utslipp av avløp



Paracetamol ^

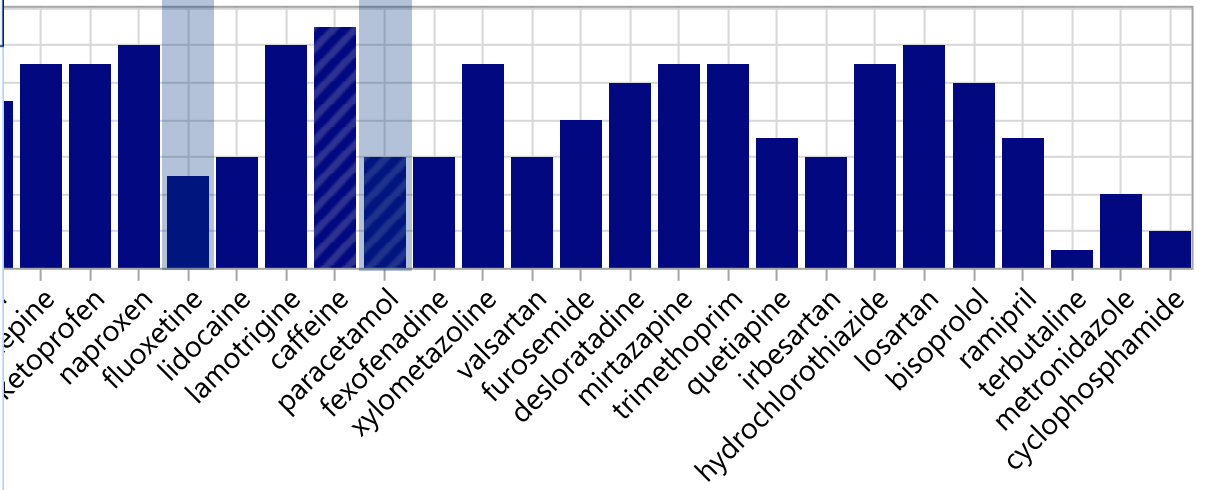
Paracetamol (N02B E01)
 PNEC: 10 µg/liter
 Salgsvekt: 293 426,7874 kg

Miljørisiko: Bruk av paracetamol gir middels høy risiko for miljøpåvirkning.
 Bioakkumulering: Paracetamol har lavt potensiale for bioakkumulering.
 Nedbrytning: Det kan ikke utelukkes at paracetamol er persistent, da data mangler.

Miljørisiko er beregnet utifra forholdet mellom forventet konsentrasjon i vann (Predicted Environmental Concentration - PEC) og høyeste sikre konsentrasjon (Predicted No Effect Concentration - PNEC). PEC er beregnet utifra årlig salgsvekt i Norge.

Miljøinformasjonen (datert 08.08.2023) er utarbeidet av Sanofi AB.
 Les mer på Fass [🔗](#)
 Se miljøinfo for virkestoff i samme ATC-gruppe

<https://www.felleskatalogen.no/medisin/miljo/legemiddel/p>



RQ > 1

Østrogener

reproduktive effekter på fisk, feminisering

Antimikrobielle stoffer

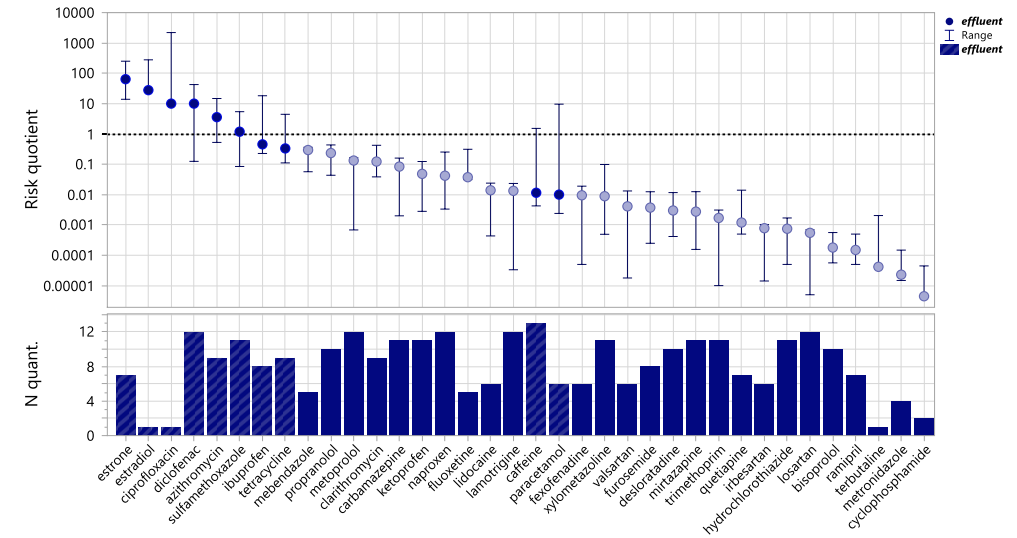
Generelle toksiske effekter, AMR

Vanndirektivet grenseverdier

østron, østradiol, diklofenac, ibuprofen
(etinyløstradiol)

Høye konsentrasjoner

koffein, paracetamol



NB: blandingsgiftighet vil forekomme!

Beregning av PEC

(estimert miljøkonsentrasjon)

$$PEC_{\text{surface water}} = \frac{A}{P \times V \times D}$$

A: Amount (mengde vann brukt/dag)

P: Persons (antall personer som bor i det geografiske området)

V: Volum (mengde vann som brukes av hver innbygger pr. dag, ca. 200 L i Norge)

D: Dilution (fortynning – vanlig å anta en fortynning på 10)

Hazard/Risk Assessment

Predicting Environmental Risks of Pharmaceuticals from Wholesale Data: An Example from Norway

Samuel A. Welch,^{a,*} S. Jannicke Moe,^a Mohammad N. Sharikabad,^b Knut Erik Tollefsen,^{a,c} Kristine Olsen,^b and Merete Grung^a

Hazard/Risk Assessment

Predicting Environmental Risks of Pharmaceuticals from Wholesale Data: An Example from Norway

Samuel A. Welch,^{a,*} S. Jannicke Moe,^a Mohammad N. Sharikabad,^b Knut Erik Tollefsen,^{a,c} Kristine Olsen,^b and Merete Grung^a

Type	Risk quotient					No data	Total	Missing
	>100	>10	>1	>0.1	<0.1			
Antineoplastic		1	1	1	22	85	110	77%
Antibacterial		2		1	8	63	74	85%
Analgesic		2	1	2	6	48	59	81%
Antiviral					19	29	48	60%
Sex hormone	1	2	3	1	3	24	34	71%
Antihypertensive				1	7	23	31	74%
Other nervous system				1	4	21	26	81%
Respiratory					10	14	24	58%
Anticonvulsant				1	6	16	23	70%
Steroid				1	6	16	23	70%
Antihistamine					4	18	22	82%
Antipsychotic					6	14	20	70%
Cardiac				2	1	17	20	85%
Antidepressant				1	4	15	20	75%
Diagnostic agent					6	11	17	65%
Antifungal			1	1	4	11	17	65%
Anesthetic					0	17	17	100%
Antidiabetic					10	5	15	33%
Alimentary					3	12	15	80%
Urological					3	12	15	80%

Konklusjoner

Første store undersøkelse av miljørisiko av legemidler fra sykehus i Norge siden 2007

- Langt flere legemidler undersøkt

Høyest miljørisiko:

- Østrogener, antimikrobielle midler, diclofenac, ibuprofen, paracetamol, koffein

Mange legemidler mangler undersøkelse av PBT-egenskaper

More information:

- https://vannforeningen.no/wp-content/uploads/2023/11/Grung_Web_v2b.pdf
- <https://www.forskning.no/forurensning-medisiner-miljogifter/utslipp-av-legemidler-fra-sykehus-kan-skade-miljoet/2297691>
- Welch et al. (2023): 10.1002/etc.5702