



Miljøministeriet  
Naturstyrelsen

# Miljøvurdering af speciallæge- midler i spildevand fra sygehuse

2011



# Kolofon

**Titel:**

Miljøvurdering af speciallægemidler i spildevand fra sygehuse

**URL:**

[www.nst.dk](http://www.nst.dk)

**ISBN nr. elektronisk version:**

978-87-92668-87-5

**Emneord:**

Lægemidler, speciallægemidler, risikovurdering, vandmiljø, spildevand, hospital, sygehus, avancerede rensepisser, AOP, ozon, UV, membranfiltrering

**Udgiverkategori:**

Statslig

**Udgiver:**

Naturstyrelsen

**Resume:**

Blandt mere end 600 lægemidler blev 32 udvalgt og undersøgt for risiko for vand-miljøet ved udledning fra sygehuse til rensanlæg. Kun for få skønnes der en risiko. Rapporten indeholder data for alle 32 stoffer og metodikker, der er nyttige ved en miljøvurdering af spildevandet fra et sygehus, herunder ved fremtidige renoveringer og nybygninger af sygehuse.

**Ansvarlig institution:**

Naturstyrelsen

**Copyright:**

Må citeres med kildeangivelse. By- og Landskabsstyrelsen, Miljøministeriet

**Forfatter:**

Frank Stuer-Lauridsen, LITEHAUZ ApS  
Bent Halling-Sørensen, Bent Halling-Sørensen ApS  
Svend Overgaard, LITEHAUZ ApS

**Forbehold:**

Naturstyrelsen vil, når lejligheden gives, offentliggøre rapporter og indlæg vedrørende forsknings- og udviklingsprojekter inden for miljøsektoren, finansieret af Natur. Det skal bemærkes, at en sådan offentliggørelse ikke nødvendigvis betyder, at det pågældende indlæg giver udtryk for Naturstyrelsens synspunkter. Offentliggørelsen betyder imidlertid, at Naturstyrelsen finder, at indholdet udgør et væsentligt indlæg i debatten omkring den danske miljøpolitik.

**Anden bidragyder****Sprog:**

Dansk

**År:**

2011

# Indhold

Forord .....	3
Sammenfatning .....	4
Summary in English.....	8
1 Indledning .....	12
1.1 Spildevand fra sygehuse.....	12
1.2 Fokus for analysen.....	13
1.3 Læsevejledning .....	13
1.4 Undersøgelser af lægemidler i miljøet .....	15
2 Undersøgelsens baggrund .....	16
2.1 Det specielle ved speciallægemidler.....	16
2.2 Introduktion til Miljøriskovurdering.....	17
3 Behandlinger på sygehuse i Danmark .....	18
3.1 Sygehusene i Danmark.....	18
4 Udvælgelse af lægemidler på sygehuse baseret på forbrug .....	23
4.1 Indledning.....	23
4.2 Lægemiddelforbruget på hospitalerne i forhold til anvendelse i primærsektoren.....	24
4.2.1 Metode til udvælgelse af potentielle problemstofgrupper...	26
4.2.2 Datavalg og databehandling.....	26
4.2.3 Ekskretionsrate/metabolisme .....	27
4.2.4 Opgørelse af lægemiddelforbrug.....	27
4.3 Vurdering af Top 35 stofgrupperne .....	31
4.4 Udvælgelse af 21 stoffer i tillæg til Top 35 stofferne.....	31
4.5 Udvælgelse af de 32 potentielt problematiske lægemidler .....	33
5 Er der miljøproblematiske behandlinger?.....	36
5.1 Kombination af lægemidler, behandling og specialer .....	36
5.2 Lægemidlers tilknytning til specialer .....	37
6 Effektniveauer for udvalgte speciallægemidler .....	42
6.1 Vurdering af miljøfarlighed af lægemidler .....	42
6.2 Speciallægemidlerne akutte og kronisk effektniveauer på akvatisk organismen .....	42
6.2.1 PNEC.....	43
6.2.2 "Read across" fra humantoksikologi til økotoksikologi. ....	44
6.2.3 Delkonklusioner .....	47
7 Beregning af PEC.....	49
7.1 Miljøriskovurdering af lægemidler .....	49
7.2 Beregning af PEC .....	49
7.3 Ligninger for PEC beregning.....	53
7.4 Eksempler på estimering af vandforbrug på sygehuse.....	54
7.4.1 Sygehus Vendsyssel – Hjørring matrikel.....	54

7.4.2	Vejle sygehus .....	55
7.4.3	Renseanlæg Lynettens opland.....	55
7.4.4	Hele Danmark.....	55
7.4.5	Eksempelberegning af lægemiddelforbrug lokalt.....	56
7.5	Problemlægemidlers følsomhed over for nedbrydning .....	57
7.5.1	Generelle omdannelsesveje i mennesker .....	58
7.5.2	Transport gennem og processer i spildevandssystemer....	59
7.5.3	Nedbrydnings- og fordelingsdata .....	61
7.5.4	Nedbrydning af speciallægemidlerne .....	61
8	Risikovurdering.....	62
8.1	Beregning PEC/PNEC for tre sygehuse .....	62
9	Nedbrydning ved avancerede renseprocesser .....	69
10	Konklusion .....	80
11	Litteratur.....	82
12	Metodik til vurdering af special-lægemidler i sygehusspildevand ...	83
12.1	Informationsindsamling .....	86
12.2	Beregning af PEC .....	94
12.3	Miljørisikovurdering .....	95
12.4	Alternativ metode .....	96
12.5	Tabeller, figurer og informationsboks.....	99

## Forord

Projektet er gennemført af miljøkonsulentfirmaerne LITEHAUZ ApS og Bent Halling-Sørensen ApS i perioden januar 2010 til september 2010. Fra LITEHAUZ har Svend Overgaard og Frank Stuer-Lauridsen deltaget, mens Bent Halling-Sørensen har repræsenteret Bent Halling-Sørensen ApS.

Projektet er blevet ledet af en styregruppe bestående af Lis Morthorst Munk (fmd.), Karin Dahlgren, Mette Frimodt-Møller (alle By- og Landskabsstyrelsen), Bent Halling-Sørensen og Frank Stuer-Lauridsen.

Der har været velvillig feedback fra en følgegruppe bestående af

Jeanet Stagsted Nielsen, Københavns Energi  
Flemming Bøgh, Danske Regioner  
Asbjørn Brandt, Lægemiddelstyrelsen  
Flemming Ingerslev, Miljøstyrelsen  
Helle Katrine Andersen, DANVA  
André Koefoed, KL

# Sammenfatning

Denne undersøgelse viser, at speciellægemidler, som især anvendes i behandlinger på sygehuse, generelt ikke giver anledning til bekymring for effekter i vandmiljøet. Der er dog enkelte stoffer, især i brug inden for hormonterapi, som medfører risiko for effekter i vandmiljøet, og enkelte cancermidler, som nærmer sig risikoniveauet.

Undersøgelsen er igangsat under Miljøministerens handlingsplan for hospitalsspildevand ved By- og Landskabsstyrelsen med henblik på at klarlægge eventuel risiko for vandmiljøet ved speciellægemidlerne, og i hvilket omfangrensning kan hindre, at lægemidlerne udledes til vandmiljøet i effektgivende koncentrationer.

Denne rapport skal opfylde to primære mål: 1) det skal være en relativ kort gennemgang af den eksisterende miljørelevante information om speciellægemidler, forbrug og udledning under danske vilkår, samt en miljørisikovurdering af speciellægemidlerne og 2) det skal være en hjælp til miljømedarbejdere og andre aktører, som står over for at skulle vurdere, om en given udledning fra et sygehus tilsluttet et konventionelt renseanlæg kan medføre miljøeffekter fra de anvendte speciellægemidler, og om sådanne effekter kan afhjælpes ved mere avancerede renseparker. I den sammenhæng er udviklingstendenser inden for sygehusvæsnet inddraget. Der er derfor vurderet og udviklet en række datasamlinger for speciellægemidler og gennemgået fremgangsmåder og eksempler på miljørisikovurderinger, som kan være retningsgivende for lokale vurderinger.

Blandt mere end 600 lægemidler, som anvendes på hospitaler, er et antal udvalgt til nærmere undersøgelse. I første omgang er der identificeret 35 speciellægemidler, som vurderes at være potentielt effektgivende, baseret på forbruget i Danmark. Dertil er identificeret 21 speciellægemidler, som i kraft af deres virkemekanismer skønnes at kunne give effekter på organismer i vandmiljøet. Disse 56 speciellægemidler er derefter blevet vurderet for deres omsætning i mennesket. Der blev vurderet, at 24 bliver udskilt som inaktive stoffer, og de er derfor ikke blevet yderligere risikovurderet. Dermed er i alt 32 speciellægemidler identificeret som potentielt problematiske for vandmiljøet ved udledning fra hospitaler, og forbruget er beregnet. For alle 32 lægemidler er der gennemført overordnede risikovurderinger og indsamlet informationer til brug for lokale miljørisikovurderinger.

De største forbrugsmængder stammer fra brug af iod-forbindelser som kontraststoffer (0,5-2 ton) og fra to ionbyttermidler (begge >1 ton). Det eneste "rigtige" speciallægemiddel, der anvendes i mere end 1 ton, er mycophenylsyre, ellers ligger forbruget af de enkelte speciallægemidler for hele Danmark fra 38 kg til 421 kg/år.

De behandlinger, som i særlig grad må forventes at anvende de problematiske speciallægemidler, er blevet identificeret. Der er udviklet et værktøj til at kombinere behandlinger og specialer for et sygehus med henblik på at identificere de anvendte miljøproblematiske lægemidler.

Der er indsamlet oplysninger om sygehusenes afledning af spildevand og det vurderes, at der forbruges og udledes gennemsnitligt 175 m<sup>3</sup> spildevand/ seng/år. Sygehusspildevand udgør typisk mellem 0,4 og 2,4% af spildevandsvolumenet på renseanlægget. Der er ikke ingen sygehuse, som af miljøhensyn forbehandler spildevand før afledning til renseanlæg.

Kun 8 af 56 speciallægemidler nedbrydes i aktivt slamanlæg. Ved passage gennem et konventionelt renseanlæg er der derfor ofte ikke nogen større fjernelse, da lægemidlerne typisk er udskilt af mennesket i vandopløselig form, og de derfor heller ikke binder sig til slamfraktionen.

Til vurdering af miljøfarlighed anvendes normalt internationalt validerede data, men der findes sjældent et komplet økotoxikologisk datasæt for speciallægemidlerne. Ikke desto mindre er der fundet overraskende mange økotoxikologiske data i officielle databaser tilgængeligt på internettet, og der er i projektet estimeret en beskyttelseskonzentration (PNEC) for vandmiljøet for de vurderede speciallægemidler. Der er i vurderingen ikke taget højde for stofblandingers eventuelle additive, antagonistiske eller synergistiske effekter.

Kun for to lægemidler (mifepriston og trospium) eksisterer der ikke økotoxikologiske data, og her har det været nødvendigt at udføre en såkaldt "read across", hvor data fra humantoxikologi overføres til økotoxikologi for at kunne anslå en koncentration (PNEC værdi), som ikke giver effekter i miljøet. PNEC værdierne har kunnet grupperes i fire grupper:

PNEC værdi	Speciallægemidler
Over 1 g/L	Kontraststofferne: Iodixanol, iohexol, iomeprol, ioversol, iopromid, og speciallægemidlerne: Lantanum og lazatidin
Mellem 10 µg/L og 1000 µg/L	Aciclovir, hydroxycarbamid, valaciclovir, imatinib, kinin, clozapin, metronidazol, alfuzosin, trospium, salbutamol, cimetidin, ranitidin
Mellem 1 og 10 µg/L	Bicalutamid, ciclosporin, tramadol, dipyridamol, cyproteron, sildenafil
Under 1 µg/L	Collegifte og hormonlignede stoffer: Capecitabin, flutamid, tamoxifen, testosteron, mifepriston, østradiol og prednisolon

Risikovurderingen viser på baggrund af fire udvalgte eksempler (Hjørring Sygehus, Vejle Sygehus og sygehuse i Lynetteoplantet og hele Danmark), at der kun er grund til at forvente miljøeffekter i ganske særlige tilfælde. Der konstateres risiko for effekter i vandmiljøet i to tilfælde ud af de 32 speciallægemidler. Dette er de "kendte" problemstoffer fra hormonbehandlinger. Der er også to cancermidler, som nærmer sig risikoniveauet, men er dog ikke over. Det er værd at bemærke, at for det ene problematiske stof, mifepriston, er der ingen økotoksikologiske data til rådighed. Anvendelse af "read across" fra humantoksikologiske undersøgelser giver her anledning til at benytte en formodentlig temmelig konservativ PNEC.

Tabel A-1 Speciallægemidler nær eller over risikoniveau på 1.

PEC/PNEC	Speciallægemidler	Behandlinger	Specialer
Over 1	Mifepristron	Hormonbehandling	Gynækologi og obstetrik
	Østradiol	Hormonbehandling	Gynækologi og obstetrik
Mellem 0,1 og 1	Capecitabin	Cancerbehandling	Onkologi
	Flutamid	Cancerbehandling	Onkologi

En række scenarier for hospitaler og forskellige andre scenarier viser, at der typisk skal en del behandlinger (DDD eller for nemheds skyld målt som "senge") til, før udledningen bliver stor nok til, at der kan forventes effekter i vandmiljøet. Alternativt skal udledningen ske til et renseanlæg, hvor spildevandet fra et hospital eller fra problematiske specialafdelinger kommer til at udgøre en meget høj andel. Der findes flere metoder tilrensning af hospitalsspildevand, og undersøgelsen har vist, at med disse

metoder er der mulighed for at fremme nedbrydningen af lægemidlerne. Det kan ske enten ved en forbehandling af spildevand inden tilslutning til konventionelt renseanlæg eller ved efterpolering på renseanlægget.

For fremtidige vurderinger af sekundærsektorens udledninger af lægemidler er der en række forhold for udviklingen af sygehuse, behandlingsmetoder og lægemidler, som får betydning:

Mere diffust forbrug

Ambulante behandlinger (som kan startes centralt, men videreføres lokalt)  
Hjemmebehandling/telemedicin  
Proteinbaserede lægemidler  
Behandling med stamceller

Mere centraliseret forbrug

Supersygehuse og samlede specialer  
Specialiserede privathospitaler  
Støttefunktioner og specialenheder som rekonsiliering, rehabilitering og hospice  
Demografiske udvikling (øget forbrug – dog ikke nødvendigvis alt centralt)

Der er i rapporten givet en række anvendelige metoder og data til at foretage de nødvendige trin i en miljørisikovurdering af de lægemidler, som anvendes på sygehuse.

## Summary in English

This study shows that special pharmaceuticals mainly used in hospitals are generally not of concern regarding effects in the aquatic environment. However, there are individual substances, especially some in use in hormone therapy, that may lead to risk of effects in the aquatic environment and a few anti-cancer agents that approaches the level of concern.

The study was launched under the action plan for hospital wastewater by the Minister of Environment to identify possible risks to the aquatic environment. It should review to which extent waste water treatment may prevent adverse concentrations of special pharmaceuticals reaching the aquatic environment.

This report should satisfy two primary objectives: 1) it must be a relatively brief review of the existing environmentally relevant information on special pharmaceuticals, their consumption and discharge under Danish conditions, and provide an environmental risk assessment of these pharmaceuticals, and 2) it must be a guidance for employees and other stakeholders facing environmental assessment of wastewater from a development in hospital care in their area regarding potential impacts from special pharmaceuticals and whether these effects can be alleviated by employing advanced wastewater treatment processes. In this context the strategic developments in hospitals and health care facilities are addressed. These issues are assessed and several data compilations of special pharmaceuticals and examples of applications are given, which may be of assistance for such assessments locally.

Amongst more than 600 special pharmaceuticals used in hospitals a limited number was selected for the detailed study. Based on the consumption in Denmark 35 special pharmaceuticals were identified that are judged to have a potential for environmental effect. Further 21 special pharmaceuticals were identified by virtue of their mechanisms of action, to be likely to affect aquatic organisms. These 56 special pharmaceuticals were assessed for metabolism in humans. It was estimated that 24 are excreted as inactive substances, and therefore no further risk assessment was undertaken for these. Thus, a total of 32 special pharmaceuticals was identified as potentially problematic for the aquatic environment when occurring in the wastewater discharged from hospitals and their uses were assessed. For all 32 drugs an overall risk assessment was conducted and information was collected for use in local environmental risk assessments.

The largest consumptions are found in the use of five iodine compounds as contrast agents (0.5-2 ton) and two potassium ion exchange compounds (both > 1 ton). The only "true" special pharmaceutical used more than 1 ton is mycophenyl acid and the consumption of special pharmaceuticals is otherwise from 38 kg to 421 kg/year in total for all of Denmark.

The therapeutic treatments particularly likely to use the problematic special pharmaceuticals have been identified and a tool developed to combine the pharmaceuticals with treatments and medical specialties in hospitals.

Data was collected on hospital discharge of wastewater and it is estimated that hospitals consume and discharges an average of 175 m<sup>3</sup> of waste water/bed/year. Hospital wastewater typically comprise between 0.4 and 2.4% of the wastewater volume at WWTP. There are no hospitals in Denmark that for environmental reasons treat their wastewater.

Only eight of 56 special pharmaceuticals degrade in activated sludge plants and passage through a conventional wastewater treatment plant often does not constitute a significant removal of special pharmaceuticals, since drugs are typically excreted by humans in water-soluble forms and therefore does not bind to the sludge fraction.

For the evaluation of environmental risks of chemicals internationally validated data set are usually applied, but there is rarely a complete ecotoxicological data set for special pharmaceuticals. Nevertheless, in this study surprisingly many ecotoxicological data was found in official databases available on the Internet. They are used in the project to estimate a protective concentration (PNEC) for the aquatic environment of the assessed special pharmaceuticals. It is emphasised that there has been no assessment of the potential for additive, synergistic or antagonistic effects.

Only for two special pharmaceuticals (mifepristone and trospium) no ecotoxicological data were found, and here it was been necessary to perform a "read across" where data from human toxicology are transferred to ecotoxicology to estimate the PNEC value. PNEC values could be grouped into four groups:

PNEC value	Special pharmaceuticals
Over 1 g/L	Contrast agents: Iodixanol, iohexol, iomeprol, ioversol, iopromid, and the special pharmaceuticals: Lantanum and lazatidin
Between 10 µg/L and 1000 µg/L	Aciclovir, hydroxycarbamide, valaciclovir, imatinib, quinine, clozapine, metronidazole, alfuzosine, trospium, salbutamol, cimetidine, ranitidine
Between 1 og 10 µg/L	Bicalutamide, ciclosporin, tramadol, dipyridamol, cyproteron, sildenafil
Less than 1 µg/L	Cell poisons and hormone type compounds: Cepecitabin, flutamide, tamoxifene, testosterone, mifepristone, estradiol and prednisolone

The risk assessment based on four example hospitals and for all Danish hospitals shows that there may be reasons to expect environmental impacts in exceptional cases. Risk of effects in the aquatic environment was found in two cases out of 32 special pharmaceuticals. These are the "known" problem drugs from hormone therapy. There are also two cancer agents approaching the concern level, but they are not above. It is worth noting that for the one problem drug mifepristone, there are no ecotoxicological data available. The use of "read across" from human toxicological studies gives rise to a presumably quite conservative PNEC.

Tabel B-1 Special pharmaceuticals near or above concern level of 1.

PEC/PNEC	Special pharmaceuticals	Treatments	Medical specialties
Over 1	Mifepristone	Hormone therapy	Gynecology and obstetrics
	Estradiol	Hormone therapy	Gynecology and obstetrics
Between 0,1 og 1	Capecitabin	Cancer treatment	Oncology
	Flutamide	Cancer treatment	Oncology

A number of scenarios for hospitals show that typically a considerable number treatments (DDD or for convenience measured as beds) is required before discharges become large enough for effects to be expected in the aquatic environment. Alternatively, the discharge must occur to a wastewater treatment plant where wastewater from hospitals comprise a high proportion. Several methods are available for the treatment of hospital wastewater and the study has shown that with these methods it is

possible to promote the degradation of special pharmaceuticals. This can happen either by a pretreatment of wastewater before it enters the public sewage system or as after-polishing on wastewater treatment plants.

For future assessments of the hospital sector's discharges of special pharmaceuticals a range of factors influence the development of hospitals, treatments methods and special pharmaceuticals, and these may become important:

More diffuse consumption

Ambulant treatments (which may start centrally, but is carried on locally)

Treatment in own home/tele-medicine

Protein based special pharmaceuticals

Treatment with stem cells

More centralised consumption

Very large hospitals and centralised medical specialties

Specialised private hospitals

Support functions and special units such as convalescents, rehabilitation and hospices

Demographic development (increasing consumption – not necessarily central)

In this report guidance and recommendations of methods are made and data is given to complete all the necessary steps in an environmental risk assessment of special pharmaceuticals used in hospitals.

# 1 Indledning

## 1.1 Spildevand fra sygehuse

Miljøministeren har med sin handlingsplan for hospitalsspildevand<sup>1</sup> sat fokus på speciallægemidlerne som en kilde til miljøbelastende stoffer i spildevandet fra renseanlæg. Speciallægemidler er de lægemidler, som især anvendes på sygehuse og i mere komplicerede behandlingsforløb. Selvom forbruget af lægemidler på sygehuse er langt mindre end forbruget i den primære sundhedssektor og mængdemæssigt ikke i sig selv giver anledning bekymring, har den meget lokaliserede anvendelse og forvisningen om deres ofte kraftige virkninger alligevel betydet, at området burde afdækkes.

Der findes kun begrænset samlet viden om forekomsten af og skæbnen for speciallægemidler i spildevand. En vurdering af deres eventuelle virkning i miljøet og i renseanlæg er afhængig af information om deres forekomst i spildevand, nedbrydning og giftighed over for især vandlevende organismer. Der er efterhånden rapporteret en del økotoxikologiske data for speciallægemidlerne, hvilket i dag gør det muligt at vurdere de fleste af stoffernes farlighed i forhold til vandmiljøet. Til gengæld er der ikke målinger for disse ret specielle stoffer i overvågningsprogrammer eller i forbindelse med særskilte projekter.

Gennem nærværende projekt gives kommunerne, der er miljømyndigheden på området, dels en baggrundsviden om speciallægemidler med en identifikation og prioritering af området og dels en overordnet metodik til, hvordan speciallægemidler fra sygehuse kan håndteres i forbindelse med bl.a. tilslutningstilladelser i forbindelse med nybygningen og renoveringen af sygehuse i Danmark.

Det er søgt tilgodeset gennem nærværende rapport at bidrage med viden og metodikker, der kan supplere Miljøstyrelsens vejledning om tilslutning af industrispildevand til offentlige spildevandsanlæg i relation til at vurdere sygehusspildevand afledt til renseanlæg.

En række metoder til specialbehandling af spildevand er på markedet eller under videreudvikling, og disse anses for at være særligt velegnede til en såkaldt efterpolering, hvor de vanskelige stoffer, som lægemidler typisk er, bliver behandlet og nedbrudt via fysisk-kemiske metoder. Denne rapport vurderer virkningen af sådanne behandlinger på speciallægemidlerne.

---

<sup>1</sup> Handlingsplan for hospitalsspildevand (2009)

## 1.2 Fokus for analysen

By- og Landskabsstyrelsens udbud beskriver formålet således:

- blandt de mest anvendte speciallægemidler på sygehuse (ca. 20 – 25 speciallægemidler) at klarlægge, i hvilket omfang de aktive stoffer kan forventes at blive nedbrudt i avancerede renseanlæg,
- i det omfang, at der er fagligt grundlag for det at estimere speciallægemidlernes farlighed i forhold til vandmiljøet (økotoksicitet), og
- i det omfang, at der er fagligt grundlag for det, at vurdere om udledningen af speciallægemidler anvendt på sygehuse og udledt via renseanlæg udgør en risiko for vandmiljøet.

## 1.3 Læsevejledning

Denne rapport skal opfylde to primære mål: 1) det skal være en relativ kort gennemgang af den eksisterende miljørelevante information om speciallægemidler, forbrug og udledning under danske vilkår, samt en miljørisikovurdering af speciallægemidlerne og 2) den skal være en hjælp til miljømedarbejdere og andre, som står over for at skulle vurdere, om en given udvikling inden for sygehusvæsnet i deres område kan medføre miljøeffekter fra speciallægemidler og om sådanne effekter kan afhjælpes.

Det er derfor valgt, at rapporten præsenterer sin grundlæggende information relativ kort og indeholder metodikker til praktisk og specifik fremgang til gennemførsel af elementerne i en risikovurdering. Der er dertil føjet et omfangsrigt appendiksmalet, som er til rådighed for opslag af specifikke navne, værdier, egenskaber og anden detailviden til brug for miljørisikovurderinger.

Hovedrapporten er grundlæggende opdelt i kapitler, der behandler emner relateret til etablering af en forventet koncentration i miljøet, kapitler orienteret mod vurdering af effekten af stoffer og kapitler, der behandler den samlede risikovurdering. Kapitel 2 er en kort introduktion til risikovurdering af lægemidler og de særlige forhold, som gælder forbrug og udledning fra sygehuse.

Der gives i kapitel 3 en introduktion ved opbygning af sygehusene og ved de mange ændringer i sygehusvæsnet, som finder sted under de nye sygehusplaner i 2010. I det omfang det har været muligt, er disse mange forandringer anskuet i forhold til det nuværende og fremtidige forbrugs – og udledningsmønster. Kapitlet sigter primært på en vurdering af den

afledte spildevandsmængde fra sygehuse, og hvor stor en andel sygehusene udgør af renseanlæggernes oplande.

Fastsættelse af koncentrationen i miljøet for et potentielt problematisk lægemiddel er endemålet for den ene halvdel af bidraget til en miljørisikovurdering. I kapitel 4 identificeres de speciallægemidler, som anses for problematiske, og i kapitel 5 er der givet en vurdering af, i hvilke behandlinger og specialer sådanne lægemidler indgår.

De forbrugsmængder og vandmængder, som de foregående kapitler identificerer, benyttes i kapitel 6 til beregning af koncentrationer i nøglepunkterne i spildevandssystemet: udløb fra hospital, indløb til renseanlæg og endelig i vandmiljøet. De forventede koncentrationer (PEC, Predicted Environmental Concentrations) vurderes i forhold til nedbrydning og fjernelse via slam.

Kapitel 7 omhandler det andet bidrag til en miljørisikovurdering: giftighedsvurderingen eller den forventede økotoksikologiske effekt, ofte forkortet PNEC (Predicted Environmental No-effect Concentration). For en række stoffer findes der nogen, om end begrænset, information, for andre er der meget få økotoksikologiske data, og en ekspertvurdering bliver givet som reference.

Selve miljørisikovurderingen præsenteres i kapitel 8, hvor der præsenteres en vurdering af tre virkelige sygehuse og oplande samt en række eksempler på typiske problemstillinger.

I kapitel 9 gennemgås en række metoder til specialbehandling af spildevand, idet disse kan medvirke til fjernelse af lægemidler, og metodernes forventede virkning på speciallægemidlerne vurderes. Konklusionen findes i kapitel 10.

Der er i kapitel 12 givet en oversigt over en anvendelig metodik til miljøvurdering af en udledning af lægemidler, idet metodikken afspejler den fremgangsmåde, der er anvendt i rapporten. Metodikken er præsenteret i form af en række bokse med kortfattede punktvise instruktioner. Her er også den indsamlede information, som skal anvendes i en vurdering, præsenteret i tabeller.

Appendiks indeholder en lang række detailinformationer, som er knyttet til miljørisikovurdering af speciallægemidler, herunder

lægemiddelbeskrivelser, beskrivelser af behandling, økotoksikologiske data, PEC og PEC/PNEC beregning, og nedbrydningsdata.

#### **1.4 Undersøgelser af lægemidler i miljøet**

Der er på foranledning af Miljøministeriet udgivet en række rapporter om både lægemidler og rensemетодer for spildevand. I et tidligere projekt<sup>2</sup> om lægemiddelrester i spildevand fra sygehuse har man identificeret lægemidler, der primært anvendes på hospitaler (2005-data), herunder inden for oplandet til Renseanlægget Lynetten, for Vejle Amt og for Frederiksberg Hospital. Heri indgår en række speciallægemidler. Der er i kapitel 12 givet en liste med forslag til litteratur.

---

<sup>2</sup> Miljøprojekt nr. 1189/2007 fra Miljøstyrelsen: Begrænsning af humane lægemiddelrester og antibiotikaresistens i spildevand med fokus på reduktion ved kilden.

## 2 Undersøgelsens baggrund

### 2.1 Det specielle ved speciallægemidler

Lægemidler er fremstillet med henblik på at forårsage en effekt på levende organismer, og ligesom der forekommer bivirkninger på mennesker, kan der forekomme (bi-)virkninger på miljøet. Indtil for få år siden blev lægemidler ikke undersøgt for deres eventuelle miljøeffekter og det er stadig kun nye lægemidler, som er underlagt de europæiske regelsæt om miljørisikovurdering. Fra midten af 1990'erne begyndte en række forskere og fremsynede myndigheder at undersøge lægemidlers miljøeffekter og der er siden udgivet en række rapporter om emnet. Danmark var et af de første lande, som tog dette op. Listen i kapitel 1 afspejler netop den store informationsmængde, der er til rådighed for danske forhold.

Denne rapport omhandler speciallægemidlerne, det vil sige de lægemiddelstoffer, der anvendes i den såkaldte sekundærsektor (hospitalerne). Lægemiddelforbruget på hospitalerne i forhold til anvendelse i primærsektoren udgør kun ca. 4%. En tidligere udarbejdet rapport<sup>3</sup> viste, at kun mellem 1 og 4% af det samlede lægemiddelforbrug anvendtes på hospitalerne. Angives lægemiddelforbruget på hospitalerne efter vægt, var det kun 2,1% af det totale forbrug, der anvendtes her.

Imidlertid er der ofte tale ret specielle lægemidler, hvoraf en del udelukkende anvendes på hospitaler. Da de lægemidler, som alene på baggrund af deres virkemekanismer vækker mistanke om mulig miljøeffekt, er overrepræsenterede på sygehusene, giver det også anledning til et behov for undersøgelser. Det er f.eks. cancermidler, antibiotika, antivirale midler samt forskellige former for hormonstoffer. I den sammenhæng skal det pointeres, at de antibakterielle midler ikke behandles her, da de allerede er blevet omfattende behandlet i Miljøprojekt nr. 1189 (Miljøstyrelsen, 2007).

Det kan heller ikke udelukkes, at eksisterende eller nye hospitaler kan ligge ”uheldigt” i forhold til et renseanlæg og udgøre en stor andel af oplandet. Også derfor er en miljøvurdering relevant. Det er måske her værd at gøre opmærksom på, at lægemidler adskiller sig fra så mange andre kemikalier ved, at det ikke er realistisk at forestille sig, at et lægemiddel forbydes med baggrund i miljøeffekter. Miljørisikovurderinger for lægemidler bruges især ved evaluering af behovet for risikohåndtering og afværgeforanstaltninger.

---

<sup>3</sup> Miljøstyrelsen (2007) Miljøprojekt nr. 1189

## 2.2 Introduktion til Miljørisikovurdering

Der findes, som nævnt tidligere, en international europæisk retningslinje for miljørisikovurdering af nye lægemidler. Risikokvotienten er forholdet mellem den forventede koncentration i miljøet og stoffets giftighed kaldet PEC/PNEC ratioen. Når denne er over 1 (en), er der risiko for effekter i miljøet.

### PEC – den forventede koncentration af lægemidler i vandmiljøet

- Koncentrationen i miljøet bestemmes på baggrund af lægemiddelforbruget i kilo og det volumen vand, det opløses i.
- Forbruget i økotoksikologisk sammenhæng måles i kg, g eller mg. De estimeres ved hjælp af statistikker og en omsætningsfaktor mellem den enhed man ofte måler lægemidler i (definerede dagsdoser) og lægemidlets masse.
- Opblandingen af det forbrugte lægemiddel beregnes ud fra spildevandsvolumenet for renseanlægget, der kan indhentes i Kommunens Tekniske Afdeling. En koncentration i vandmiljøet beregnes ud fra en standardopblanding eller ved en mere præcis information, hvis den er til rådighed.

### PNEC – den forventede no-effekt i vandmiljøet

- Hvis der foreligger økotoksikologiske data fra test på f.eks. alger, krebssdyr eller fisk, kan PNEC simpelt beregnes.
- Afhængig af datakvaliteten og –mængde anvendes forskellige sikkerhedsfaktorer, som tillader beregning af PNEC ud fra effekt målt ved standardtest.

### RQ – risikokvotienten

- Forholdet mellem PEC og PNEC beregnes. Er værdien under 1 (en) er der ikke grund til bekymring for miljøet. Er værdier over 1 (en) kan der være risiko for, at der forekommer effekter på økosystemet.

Der er en række forhold, som kan påvirke tæller og nævner. Omsætning af lægemiddel i kroppen (metabolisering) og nedbrydning af stoffet i miljøet vil mindske PEC, men det er generelt valgt at sætte denne nedbrydning til nul, med mindre andet nævnes i rapporten. Også PNEC og især sikkerhedsfaktoren påvirkes af f.eks. hvilke testresultater, der er til rådighed, men generelt foreligger der få resultater og faktoren bliver størst muligt.

### 3 Behandlinger på sygehuse i Danmark

#### 3.1 Sygehuse i Danmark

Overordnet set er et sygehus<sup>4</sup> struktureret efter funktioner, der i udgangspunktet har forskelligt fokus alt efter hvilken type behandling, der foretages. De tre overordnede funktioner er:

- Akutfunktion
- Hovedfunktion
- Specialfunktion

Af de overordnede funktioner vil det i nærværende rapport hovedsageligt blive specialerne indenfor specialfunktionen der behandles.

Specialfunktionen opdeles yderligere i en regionsfunktion, en højt specialiseret funktion og en udlandsfunktion. Behandling inden for specialfunktionen foregår i reglen på de afdelinger, der inden for samme område også behandler hovedfunktionen. I praksis findes der dog afdelinger, på eksempelvis mindre sygehuse, der indeholder flere specialer og også specialer, der går på tværs af afdelinger (se kapitel 5). Flere begreber inden for funktionerne er under forandring i forbindelse med sygehusplanerne i 2009-2010.

##### *Akutfunktion*

Akutfunktionen (åben skadestue) og anden modtagelse, via eksempelvis vagtlæge, fungerer som modtagefunktion for et sygehus. Visse af sygehuse med akutfunktion har ingen sengeafsnit, andre har sengeafsnit, hvor det i så fald ofte kun drejer sig om et mindre antal senge.

##### *Hovedfunktion*

Ca. 90% af sygehus aktiviteten, herunder diagnostik, behandling og rehabilitering foregår inden for hovedfunktionen, tidligere benævnt basisfunktion. Dette område er ikke berørt af specialeplanen.

Hovedfunktionen dækker sygdomme, der er hyppigt forekommende, hvor ydelserne er af begrænset kompleksitet og hvor der ikke kan opnås fordele ved at samle ydelser på færre matrikler. Afhængig af den konkrete organisering i regionen kan en hovedfunktion være placeret på et eller flere sygehuse. Ved valg af placering af hovedfunktion vægtes kvalitet over hensynet til nærhed<sup>5</sup>.

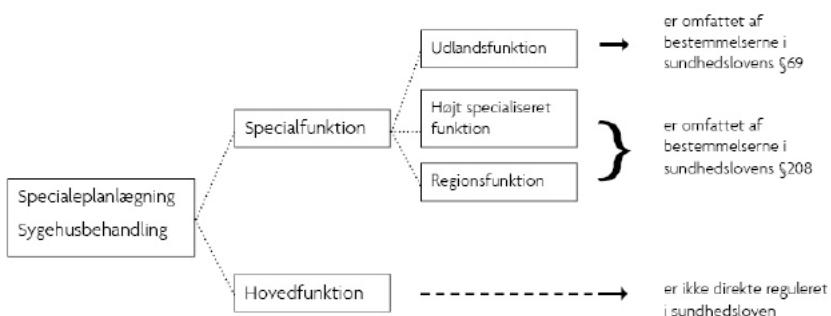
---

<sup>4</sup> I nærværende rapport dækker begreberne sygehus og hospital det samme.

<sup>5</sup>[http://www.sst.dk/publ/Publ2007/PLAN/Specialeplanlaegning/Bedstmuligebehl\\_pjiece\\_jan07.pdf](http://www.sst.dk/publ/Publ2007/PLAN/Specialeplanlaegning/Bedstmuligebehl_pjiece_jan07.pdf)

### *Specialfunktion*

Specialfunktionen dækker de tidligere benævnte tværamtslige basisfunktioner og lands- og landsdelsfunktioner og udgør på tværs af de 36 specialer sammenlagt ca. 1.100 specialfunktioner. Specialfunktioner herunder også satellit og udviklingsfunktioner deles som nævnt op i 1) regionsfunktioner, 2) højt specialiserede funktioner og 3) udlandsfunktioner, se figur 3-1<sup>6</sup>.



Figur 3-1 Strukturdiagram over fordeling af funktioner inden for specialeplanlægningen

#### 1. Regionsfunktion

I udgangspunktet er specialets regionsfunktion placeret på ét sygehus i regionen, dog kan der i de befolkningstunge regioner placeres regionsfunktioner på flere sygehuse. Regionsfunktionen dækker sygdomme, der forekommer relativt sjældent og har en betydelig kompleksitet i ydelser og/eller ressourceforbruget i forbindelse hermed (SST, 2007).

#### 2. Højt specialiseret funktion

De højt specialiserede funktioner svarer begrebsmæssigt til de tidligere lands- og landsdelsfunktioner og placeres på 1-3 sygehuse i landet. En højt specialiseret funktion dækker sygdomme, der forekommer yderst sjældent, og hvor patienter eller sygdom har en helt særlig karakter eller stor kompleksitet.

<sup>6</sup>[http://www.sst.dk/publ/Publ2007/PLAN/Specialeplanlaegning/Bedstmuligebehl\\_piece\\_jan07.pdf](http://www.sst.dk/publ/Publ2007/PLAN/Specialeplanlaegning/Bedstmuligebehl_piece_jan07.pdf)

### 3. Udlandsfunktion

Udlandsfunktionerne har ikke relevans i forhold til udledning af specialmedicin og vil derfor ikke blive uddybet yderligere.

### 4. Satellit- og udviklingsfunktion

Visse dele af de højt specialiserede funktioner kan have status af satellitfunktion. Det betyder, at der etableres et formaliseret samarbejde (FS) mellem det sygehus, der varetager den højt specialiserede funktion og en afdeling på et andet sygehus, som derved står for den praktiske behandling. Udviklingsfunktionen har ingen behandlinger og uddybes derfor ikke yderligere.

#### *Specialeplanens betydning*

I forbindelse med Strukturkommissionens arbejde, gennemførslen af Kommunalreformen pr. 1. januar 2007 og etableringen af regionerne indledtes en stor ændring i den danske sygehusstruktur.

Sundhedsstyrelsen fastsætter i dag med sundhedsloven § 208 om specialeplanlægning, krav til og placering af specialefunktioner (sundhedsloven, 2008). Dermed kan specialefunktioner som noget nyt kun varetages på sygehuse godkendt af Sundhedsstyrelsen. Med den nye specialeudmelding fra 28. februar 2010 erstattes de nuværende specialevejledninger, "Vejledning vedr. speciale-planlægning og lands- og landsdelsfunktioner i sygehusvæsenet" fra 2001, senest ved udgangen af 2010. I første halvdel af 2010, hvor denne rapport skrives, er flere regioners sygehusplaner med etableringen af den nye sygehusstruktur og flytning og koncentrering af specialer kun netop under færdiggørelse.

Placeringen af specialer og afdelinger på landets sygehuse er derfor i bevægelse i nærværende år og der ses regionale strukturforskelle i sekundærsektoren, da regionerne er på forskellige niveauer i opfyldelse af sundhedsplanerne. De eksisterende datakilder til forbrug af speciallægemidler er endnu ikke klar til analyse af den kommende struktur på regionalt plan.<sup>7</sup> På nationalt plan forventes der ikke en ændring i forbruget, idet forbruget af visse speciallægemidler blot flyttes fra punkt A til punkt B, mens det lokalt kan få betydning for forbruget på et sygehus.

---

<sup>7</sup> Lægemiddelsstyrelsen ([www.medstat.dk](http://www.medstat.dk))

### *Fremtid*

Allerede fra 1980 til slutningen af 90'erne begyndte en udvikling mod færre sygehuse og kortere indlæggelser<sup>8</sup>. Antallet af sygehuse faldt fra 115 til 80 og antallet af senge faldt fra 30.967 til 20.476. Dertil er indlæggelsestiden reduceret fra 10 til 6 dage og antallet af ambulante behandlinger steget med 40%. En udvikling, der forventes at fortsætte.

I forbindelse med sygehusplanen lægges der op til at placere et hovedsygehus i hver region (supersygehus) og omkring 20 hospitaler med akutfunktion. Der skal i den forbindelse foretages en del nybyggeri og omstrukturering af den nuværende fordeling af specialer og funktioner (se oversigt på figur 3-2<sup>9</sup>). Ved omstruktureringen vil nogle sygehuse overgå til at være mindre, ambulante sundhedsklinikker uden sengeafsnit. Der er i skrivende stund ikke tilgængelige data på, om kommende ambulante behandlinger på sundhedsklinikker kommer til at behandle med speciallægemidler (dette bør afdækkes nå en aktuel sag foreligger).

Udviklingen inden for behandlinger går i retning af mere sammenhængende patientforløb, som det ses i kræftpakkerne og pakkeforløbet for ikke-akutte livstruende hjertesygdomme. En tendens som ses udbygget i Region Syddanmarks bud fremtidsvision<sup>10</sup>, hvor der brydes med sygehusenes specialerettede afdelingsstruktur ved at alle patienter mødes af specialiserede teams i modtagelsen, der derefter i videst mulig udstrækning varetager hele patientforløbet.

Der forventes få specifikke udviklinger inden for lægemidlernes hovedgrupperne over det kommende tiår, men på den lange bane ses en generel udvikling og forskning i retning mod mere proteinbaseret behandling og mod behandling med stamceller. Desuden forventes nogle typer behandling at overgå til patienternes eget hjem, hvorved der sker en reduktion i forbruget af lægemidler direkte på sygehusene. I det omfang patienten bor inden for det samme opland, som det hospitalet udleder til, vil der ikke ske en faktisk ændring i miljøbelastningen i forbindelse med hjemmebehandling. Med en ny centraliseret sygehusstruktur vil det nok

<sup>8</sup> [www.energiformordanmark.dk/fileadmin/Energiforum/noegletal/noegletalsygehus.pdf](http://www.energiformordanmark.dk/fileadmin/Energiforum/noegletal/noegletalsygehus.pdf)

<sup>9</sup> Kortet er konstrueret ud fra de respektive regioners sygehusplaner. Der skal derfor tages forbehold for, at der kan ske ændringer i placeringerne, i det omfang planerne tages op til revision.

<sup>10</sup> Fremtidens sygehuse i Region Syddanmark, *Forslag til ny sygehusstruktur*.

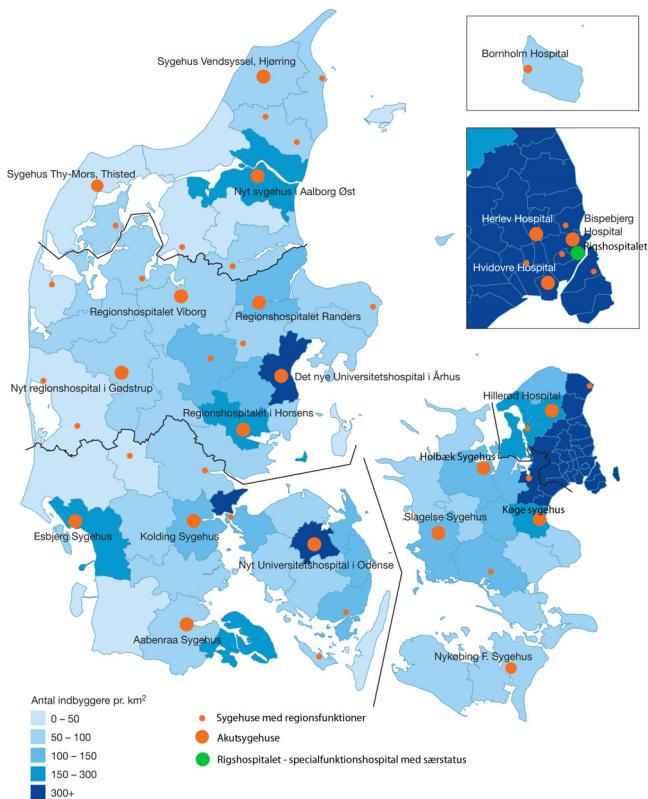
[www.regionssyddanmark.dk](http://www.regionssyddanmark.dk)

snarere blive undtagelsen. Der er ikke mulighed inden for rammerne af nærværende projekt, at komme nærmere ind på dette emne.

Det forventes også, at udviklingen inden for privathospitaler går i retning af mere specialiserede enheder, hvor der udbydes færre behandlinger. I forlængelse heraf skønnes det også, at andre støttefunktioner og specialenheder som rekonsiliering, rehabilitering og hospice vil mere blive almindelige.

Helt overordnet gælder det for Danmark, som for mange andre industrialiserede lande, at den demografiske udvikling, hvor andelen af ældre i samfundet bliver større, betyder, at der vil ske en stigning i forbruget af en række lægemidler.

Den fremtidige sygehusstruktur i Danmark



Figur 3-2 Kort over af sygehuse indplaceret jf. regionernes sygehusplaner (primo 2010)

## 4 Udvælgelse af lægemidler på sygehuse baseret på forbrug

### 4.1 Indledning

Spildevand fra hospitaler indeholder naturligvis ikke blot speciellægemidler, men også organisk materiale som andet spildevand og dertil eventuelt patogener. I miljøvurderingen af hospitalsspildevand er belastningen fra lægemidler imidlertid et hovedelement. Den største afledning af lægemiddelstoffer stammer fra medicinsk behandlede patienter samt i visse tilfælde ved uhensigtsmæssig bortskaffelse via kloak af f.eks. kontrastvæsker eller andre rester af flydende eller faste lægemidler (tabletter). Forbruget af lægemidler varierer alt efter, hvilke specialeområder og afdelinger der findes på hospitalet. Valg af lægemidler kan tilmed variere fra afdeling til afdeling alt efter lægens og hospitalets erfaringer og traditioner (se kapitel 5).

Der er et stort antal lægemidler i brug i sekundærsektoren (ca. 650). Disse er, efter en reduktion i flere trin baseret på forbrug og forventet risiko, i første omgang jf. opgavebeskrivelsen indkredset til de 35 mest anvendte stoffer efter tonnage (se sektion 4.2). Herudover er udvalgt yderligere 21 stoffer på baggrund af deres mulige effekter samt kemiske struktur ("expert judgement", se sektion 4.4). For disse stoffer er mængden af lægemiddelrester i spildevand fra anvendelsen i sekundær sektoren (hospitalerne) blevet estimeret. For at beregne en koncentration er tal for spildevandsmængde fundet ved anvendelse af tilgængelige oplysninger fra Miljøstyrelsen på nationalt plan<sup>11</sup> og ved henvendelse direkte til spildevandsforsyningsselskaber, tekniske afdelinger eller hospitalerne. Det er tilstræbt, at disse data er sammenhørende og er fra året 2008 med mindre andet nævnes – se kapitel 3.

Udgangspunktet for vurderingen er Lægemiddelstyrelsens database for 2008 over primærsektorens og sekundærsektorens (hospitaler) lægemiddelforbrug. Databasen findes offentligt tilgængeligt på netadressen: [www.lægemiddelstyrelsen.dk](http://www.lægemiddelstyrelsen.dk). Derudover er følgende rapporter anvendt: Miljøprojekt nr. 1189 "Begrænsning af humane lægemiddelrester og antibiotikaresistens i spildevand med fokus på reduktion ved kilden" (Miljøstyrelsen, 2007), Miljøprojekt nr. 661 "Litteraturudredning vedrørende human medicin i miljøet" (Miljøstyrelsen, 2002b) og Miljøprojekt nr. 799 "Hormonforstyrrende stoffer og lægemidler i spildevand" (Miljøstyrelsen, 2003).

---

<sup>11</sup> Miljøprojekt 1189 "Begrænsning af humane lægemiddelrester og antibiotikaresistens i spildevand med fokus på reduktion ved kilden" (Miljøstyrelsen, 2007)

Ud fra den opdaterede litteratursøgning i forhold til de ovenfor beskrevne rapporter er der efterfølgende opstillet kriterier for udvælgelse af potentielle problemstofgrupper.

Metoden for udvælgelsen er beskrevet således, at den kan indgå som model ved fremtidige vurderinger af stoffer eller stofgrupper (se appendiks 1). De opnåede resultater af Predicted Environmental Concentrations (PEC) i de forskellige scenarier i dette kapitel, kan alle anses for at være worst case estimerter.

I de indledende beregninger i nærværende kapitel er korrektioner som følge af omsætning af lægemiddelstof i kloak- og renseanlæg udeladt. De angivne resultater må derfor i stedet betragtes som værende en grov identifikation af potentielle problemstoffer. Denne beregningsmetode er valgt, da detaljerede eksperimentelle data for deres skæbne i renseanlæg kun foreligger for et begrænset antal af speciallægemidlerne.

Litteraturdata viser generelt, at speciallægemidlerne er ret persistente i konventionelle renseanlæg.

#### **4.2 Lægemiddelforbruget på hospitalerne i forhold til anvendelse i primærsektoren**

I en tidligere udarbejdet rapport (Miljøstyrelsen, 2007) blev det påvist, at kun mellem 1% og 4% af det samlede lægemiddelforbrug anvendtes på hospitalerne. Angives lægemiddelforbruget efter vægt er det kun 2,1% af det totale forbrug, der anvendes på hospitalerne. Der er ofte tale om speciallægemidler, såsom kontrastvæsker, cancermidler, antibiotika, antivirale midler samt forskellige former for hormonstoffer og som udelukkende anvendes på hospitaler. Dog anvendes en lang række andre lægemiddelstoffer både i primærsektoren og i hospitalsverdenen.

Denne rapport behandler de lægemiddelstoffer, der primært anvendes på hospitalerne. Endvidere er det besluttet at udelukke alle de antibakterielle midler i denne undersøgelse, da de allerede er blevet omfattende behandlet i rapporten Miljøprojekt nr. 1189 (Miljøstyrelsen, 2007).

### **Info-boks 1: ATC-systemet for lægemidler**

De gældende regler for ATC-systemet (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System) er defineret af WHO Collaborating Centre for Drug Statistics, Oslo, Norge. Systemet inddeler humane lægemidler efter deres primære indholdsstof og virkeområde i fjorten anatomiske hovedgrupper:

- A: Lægemidler til fordøjelse og stofskifte
- B: Lægemidler udvundet af blod og lægemidler til bloddannende organer
- C: Lægemidler til hjerte og kredsløb
- D: Hudmidler
- G: Kønshormoner, gynækologiske lægemidler og urinvejsmidler
- H: Hormoner til systemisk brug
- J: Systemiske lægemidler mod infektionssygdomme
- L: Cancermidler og lægemidler til immunsystemet
- M: Lægemidler til muskler, led og knogler
- N: Lægemidler til nervesystemet
- P: Lægemidler til parasitter
- R: Lægemidler til åndedrætsorganer
- S: Lægemidler til sanseorganer
- V: Diverse

Hver hovedgruppe følges af en terapeutisk/farmakologisk undergruppe (2. niveau), to kemiske/ terapeutiske/farmakologiske undergrupper (3. og 4. niveau) og en undergruppe for kemisk substans (5. niveau). Det smertestillende stof, acetylsalicylsyre, har eksempelvis ATC-koden **N02BA01**, som kan oversættes til følgende:

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

#### *4.2.1 Metode til udvælgelse af potentielle problemstofgrupper*

I nærværende rapport har udgangspunktet været lægemiddelstyrelsens database over medicinforbruget i den sekundære sektor som Definerede Døgn Doser (DDD) eller kr.-øre udgifter ([www.laegemiddelstyrelsen.dk](http://www.laegemiddelstyrelsen.dk)). Her er lægemiddelstoffer, der primært anvendes i sygehussektoren, blevet udvalgt til nærmere eftersyn hvorved, antallet af stoffer er reduceret fra ca. 650 til 425.

Metodikken for beregning af lægemiddelkoncentrationer i spildevand er relativ simpel: Lægemiddelstyrelsen registrerer lægemiddelforbruget i sygehussektoren. Forbruget er opgjort i antal pakninger og pris, og for de fleste lægemidler er der fastsat en DDD. På baggrund af DDD kan forbruget i mængde beregnes (se herunder). Forbruget i kg/år samt den resulterende koncentrationen i spildevandet er derefter beregnet på baggrund af vandforbrugsdata indhentet hos sekundærsektoren (se kapitel 3) og tal på spildevandsmængder fra de undersøgte renseanlæg. Ud fra disse oplysninger beregnes efterfølgende PEC<sub>Hospital</sub>, PEC<sub>Indløb renseanlæg</sub> og PEC<sub>Vandområde</sub>.

Denne regneøvelse har samlet set reduceret de 650 lægemiddelstoffer til 35 stoffer, som er vist i tabel 4-1.

#### *4.2.2 Datavalg og databehandling*

Forbruget på hospitaler/sygehuse er implicit den mængde, der anvendes i sekundærsektoren. For lægemidler, der ikke er antibiotika, visse cancermidler eller kontrastmidler, kan det samlede forbrugte antal DDD'er for den pågældende ATC-kode (identifikationskoden for et lægemiddelstof) i databasen kun indhentes på regionsniveau eller for hele landet, ikke på det enkelte hospital eller afdeling. Alle data om lægemiddelforbrug i denne rapport knytter sig til 2008. Den mængde af aktivt stof, der svarer til én DDD, varierer fra lægemiddel til lægemiddel. Til beregning af den forbrugte mængde aktiv stof er anvendt data fra WHO's database<sup>12</sup>.

Databasen indeholder oplysninger om sammenhæng mellem DDD og mængden af aktiv stof (se appendiks 1). Denne faktor benævnes F<sub>WHO</sub>. DDD for et lægemiddel fastsættes ud fra en antaget gennemsnitsdosis pr. døgn for en voksen person, som får lægemidlet på dets hovedindikation. Ved at benytte DDD som måleenhed opnås der mulighed for at sammenligne

---

<sup>12</sup> Tilgængelig på <http://www.whocc.no/atcddd/>

forbruget af forskellige lægemidler uafhængigt af f.eks. styrkeforskelle. Et lægemiddelstofs DDD-værdi siger implicit noget om et stofs potens. Stoffer med lave DDD-værdier, hvor der kun skal en lille dosis til at give en effekt, såsom hormoner, karakteriseres som potente for mennesket (de stoffer vil også typisk have en lav  $F_{WHO}$ ).

For en række lægemidler uden WHO- eller nationalt tildelte DDD-værdier anføres salget kun ved omsætningen. Specielt cancerlægemidler og kontrastmidler har ofte ikke en DDD værdi, og i de tilfælde er der foretaget en beregning af forbrugte mængder ud fra omsætningen og medicinpriserne fundet på [www.medicinpriser.dk](http://www.medicinpriser.dk) i 2008.

#### **4.2.3 Ekskretionsrate/metabolisme**

I nærværende rapport er ekskretionsraten, det vil sige den mængde lægemiddel, som udskilles med føces og urin, for alle lægemiddelstoffer sat til 100%. Det er konservativt i forhold til den benyttede metode i andre rapporter. Anvendelse af en 100% ekskretionsrate er mere korrekt, fordi ekskretionsraten for et givent lægemiddel kan variere fra person til person. Endvidere kan den deldosis, der udskilles som metabolitter, også have en potentiel effekt på miljøet, da metabolitter (konjugater) ofte udskilles som stoffer, der kan konverteres tilbage til moderstoffet. I litteraturen findes økotoxikologiske effektdatal kun for ganske få lægemiddelmetabolitter. Derfor kan det være vanskeligt at angive en ekskretionsrate for mange af de lægemiddelstoffer, som der arbejdes med i denne undersøgelse – og specielt ikke hospitalslægemidler, hvorom oplysningerne er endnu mere begrænsede.

Enkelte stoffer udskilles endog sammen med urin og føces som uomdannet stof (Halling-Sørensen *et al.*, 1998). Med den valgte konservative tilgang medtages alle kendte og ukendte metabolitter i den samlede PEC beregning.

#### **4.2.4 Opgørelse af lægemiddelforbrug**

Tabel 4.1 viser opgørelsen af de 35 mest anvendte lægemiddelstoffer (kg/år) på hospitalerne i Danmark i 2008 tal. Forbruget pr. år er omregnet efter ovenstående beskrevne principper til kg aktivt lægemiddel.

Det drejer sig især om lægemiddelstoffer til behandling af sygdomme som kræft, virus, HIV-infektion og tilsvarende alvorlige sygdomme. Disse stoffer er mindre undersøgt, hvad angår miljøeffekter, og er generelt mistænkt for

at have en effekt i miljøet på grund af deres ofte cytotoxiske eller receptorformidlede effekter (Halling-Sørensen *et al.*, 1998). Langt de fleste af disse stoffer anvendes dog kun i begrænsede mængder (typisk mellem 100 g og op til 500 kg, se tabel 4-1), når man ser bort fra kontrastvæsker og mavemidler (stof 1- 8 i tabel 4-1).

Tabel 4-1 De 35 mest anvendte lægemidler i sekundærsektoren (hospitallerne) i Danmark. DDD faktor ( $F_{WHO}$ ) fra <http://www.whocc.no/atcddd/>.

	<b>ATC kode</b>	<b>Behandlingsformål</b>	<b>Lægemiddel</b>	<b><math>F_{WHO}</math></b>	<b>Kg</b>
1	V03AE01	Hyperkaliæmi og phosphatæmi	Polystyrensulfonat		1.817
2	V08AB09	Kontrastvæske	Iodixanol (iod)		1.201
3	L04AA06	Immunsuppressiv antimetabolit	Mycophenolsyre	2	1.154
4	V03AE02	Hyperkaliæmi og phosphatæmi	Sevelamer		1.147
5	V08AB02	Kontrastvæske	Iohexol (iod)		877
6	V08AB10	Kontrastvæske	Iomeprol (iod)		861
7	V08AB07	Kontrastvæske	Ioversol (iod)		633
8	V08AB05	Kontrastvæske	Iopromid (iod)		552
9	L01BC06	Cancermiddel	Capecitabin		421
10	J05AG03	HIV (Antiviral)	Efavirenz	0,6	280,8
11	V03AE03	Kontrastvæske	Lanthanum carbonat		233
12	J05AB01	Antiviralt middel	Aciclovir	4	172
13	N05AH04	Antipsykotisk middel	Quetiapin	0,4	160,8
14	L01XX05	Cancermiddel	Hydroxycarbamid		149
15	L02BB03	Cancermiddel	Bicalutamid	0,05	140
16	L04AD01	Calcineurin-hæmmere	Ciclosporin	0,25	132
17	N02AX02	Stærke smerter – opioid	Tramadol	0,3	128,4
18	J05AE06	HIV-proteinase hæmmer	Lopinavir	0,8	110,4
19	B01AC07	Blodplade aggregationshæmmer	Dipyridamol	0,4	91,6
20	J05AB11	Antiviralt middel	Valaciclovir	3	87
21	J05AE08	HIV-proteinase hæmmer	Atazanavir	0,3	80,4
22	C10AC01	Galdesyrebindende-middel	Colestyramin	14	70
23	L02BB01	Anti-androgen	Flutamid	0,75	67
24	J05AE01	HIV protein hæmmere	Saquinavir	1,8	64,8
25	J05AG01	Revers transcriptase hæmmere	Neviparin	0,4	64,4
26	J04AK02	Tuberkulose	Ethambutol	1,2	57,6
27	C01BD01	Hjertemedicin	Amiodaron	0,2	56,2
28	L01XE01	Proteinkinasehæmmere	Imatinib		51
29	J04AK01	Tuberkulose	Pyrazinamid	1,5	49,5
30	J05AB04	Antiviral middel	Ribavirin	1	47
31	P01BC01	Amøber og protozoer	Kinin	1,5	46,5
32	L02BA01	Hormonantagonister	Tamoxifen	0,02	45
33	A07EC02	Diaré	Mesalazin	1,5	42
34	N02AA05	Stærke smerter	Oxycodon	0,075	41
35	N05AH02	Diazepiner	Clozapin	0,3	38,4

Tabel 4-1 viser et overblik over de 35 mest anvendte lægemiddelstoffer efter vægt. Stofferne anvendes i mængder fra 1.817 kg til 38 kg. I appendiks 1 er der givet en overordnet beskrivelse af stoffernes virkemekanisme, metabolisme og for nogle stoffer deres mulige miljøeffekter.

I det følgende gives et overblik over disse lægemidler. Stof 2 og 5 til 8 samt 11 er alle kontraststoffer, der anvendes til diagnostik af sygdomme. Der er 2 typer kontrastmidler (barium og iodholdige), hvor langt størstedelen indeholder iod. Stofferne er generelt ugiftige for miljøet, men meget persistente, hvorfor det ikke er ualmindeligt at finde disse stoffer i hospitalsspildevand. Der anvendes over 4,3 tons aktivstof kontrastvæsker på danske hospitaler hvorfor der må forventes en høj koncentration af disse stoffer i hospitalsspildevand.

Stof 1 og 4 er begge mavemidler som i praksis fungerer som ionbytttere og er inerte for miljøet. Stof 3, 9, 14, 15, 16, 23 og 28 er alle cancermidler. Opgørelsen viser, at de meste anvendte cancermidler anvendes i størrelsesordenen 140 – 500 kg pr. år.

Stof 10, 18, 21, 24, 25, 26 og 29 er alle midler, der anvendes mod HIV og andre alvorlige infektioner såsom tuberkulose. Stofferne anvendes i mængder på mellem 50 og 281 kg pr. år.

Stof 12, 20, og 30 er alle antivirale midler, dvs. Stoffer, der benyttes til generelt at hæmme virus. Stofferne anvendes i mængder på 47 til 172 kg årligt.

Stof 13, 17, 34 og 35 er alle stoffer, som karakteriseres som lægemidler til nervesystemet. Dvs. at de enten beroliger patienten eller virker stærkt smertestillende. Anvendes i størrelsesordenen 39 til 161 kg årligt.

De øvrige stoffer 19, 22, 27, 31, og 33 anvendes ved hjertesygdomme, blodsygdomme eller til fordøjelsen. Stofferne anvendes i størrelsesordenen 42 kg til 92 kg årligt.

### 4.3 Vurdering af Top 35 stofgrupperne

Speciallægemidlerne er beskrevet i tidligere rapporter<sup>13</sup>, hvorfra en del af den følgende tekst stammer. Den er suppleret med oplysninger om enkelte andre grupper. En omfattende gennemgang kan findes i appendiks 1.

Kontrastmidler klassificeret i ATC gruppe V anvendes til radiologisk diagnosticering af sygdomme på radiologiske afdelinger. Kontrastmidler udskilles næsten 100% i løbet af 24 timer efter indgift. I Danmark anvendes primært kontrastmidler, der er baseret på barium og iod. Barium er et grundstof, der er uopløseligt i vand, hvorimod ioderede kontrastmidler er polære og meget vandopløselige stoffer, der let spredes i vandige miljøer. Ioderede kontrastmidler er ikke giftige, men svært nedbrydelige og er fundet i forskellige vandige miljøer.

Cancermidlerne (cytostatika) er især cellegifte, som anvendes primært til livsforlængende behandling af kræftsygdomme. Der mangler generelt viden om cytostatikas skæbne og effekt i vandmiljøet. Ligeledes er den farmakologiske virkning for mange cytostatika ikke fuldt ud belyst. Dog er der kendskab til, at de fleste cytostatika er tungt biologisk nedbrydelige, kræftfremkaldende, mutagene og/eller reproduktionsskadende (CMR-stoffer). Af det samlede cytostatikaforbrug i 2008 blev ca. 85% anvendt på hospitaler. Enkelte af stofferne i denne gruppe har også steroidstruktur, som det kendes fra hormoner, hvorfor man ikke kan udelukke, at enkelte af disse stoffer har hormonforstyrrende egenskaber i miljøet.

De antivirale midler er et andet indsatsområde, da det er stoffer der kendes meget lidt til. Generelt har det været formålet at indkredse de speciallægemidler, som enten har PBT, CMR eller mulige hormonforstyrrende egenskaber.

### 4.4 Udvælgelse af 21 stoffer i tillæg til Top 35 stofferne

Da Top 35 listen over de meste anvendte lægemidler kun indeholder få eller ingen hormoner, antihormoner eller meget potente speciallægemidler (meget lave F<sub>WHO</sub> – se appendiks 1), er der udtrukket yderligere 21 stoffer, som på hospitalerne anvendes til hormonbehandling, hæmning af amøber og protozoer eller har H2 antagonist effekt. Disse stoffer kan alle

---

<sup>13</sup> f.eks. Miljøprojekt 1189 (Miljøstyrelsen, 2007)

mistænkes for at have effekt i miljøet på trods af lavt forbrug på hospitalerne.

Følgende speciallægemiddelgrupper blev undersøgt.:

- Hormoner og hormonlignede stoffer
- Hormoner til systemisk brug
- Midler mod amøber og protozoer
- Adrenerge midler til systemisk brug
- H<sub>2</sub> antagonister

Sådanne speciallægemidler kan have effekter på hormonreceptorer, enzymsystemer, GABA receptoren, blodtryksreceptorer, mutagencitet eller bevirke celledød. Alle er effekter, som kan påvirke både mennesker og dyr. De følgende 21 lægemidler er kandidater til videre vurdering på baggrund af "expert judgement".

Tabel 4-2 Speciallægemidler, som ikke kvalificeres via forbrugte mængder, men identificeres blandt fem kritiske grupper (prednisolon inkluderer methylprednisolon).

<b>Hormoner</b>		<b>Parasitmidler</b>	
G03BA03	Testosteron	P01BB01	Proguanil
G03HA01	Cyproteron		
		<b>Adrenerge midler</b>	
G03XB01	Mifepriton	R03CC02	Salbutamol
G01AF01	Metronidazol	R03CC03	Terbutalin
G01AF04	Miconazol	R03CC12	Bambuterol
G03CA03	Østradiol		
		<b>Antagonister</b>	
G03XC01	Raloxifen	A02BA01	Cimetidin
G04CA01	Alfuzosin	A02BA02	Ranitidin
G04BO09	Trospium	A02BA04	Nizatidin
<b>Systemiske hormoner</b>			
H02AB06	Prednisolon		
H02AB09	Hydrokortison		
H05BX01	Cinacalcet		
H02AB08	Triamcinolon		

I appendiks 1 er disse 21 stoffer yderligere beskrevet hvad angår anvendelse, metabolisme samt virkemåde.

#### **4.5 Udvælgelse af de 32 potentiel problematiske lægemidler**

De 32 potentielt problematiske lægemidler er udvalgt med udgangspunkt i de 56 lægemidler, der indledende blev identificeret (35 stoffer fra listen for de mest anvendte efter forbrug i kilogram plus 21 stoffer fra expert judgement listen). De 56 lægemidler er delt op i 3 grupper efter en vurdering af, om stofferne bevarer deres farmakologiske effekt efter passage gennem kroppen. De opdelte grupper er afhængig af:

1. Stofferne udskilles uomdannet, hvorfor der er grund til at tro, at stoffet bevarer sin farmakologiske effekt i miljøet.
2. Stofferne udskilles delvis uomdannet, hvorfor der er grund til at tro, at stoffet bevarer sin farmakologiske effekt i nogen grad i miljøet.
3. Stofferne udskilles omdannet, hvorfor der er ikke grund til at tro, at stoffet bevarer sin farmakologiske effekt i miljøet. Disse stoffer behandles kun videre i nærværende rapport, hvis de omdannede metabolitter erfaringsvis vides at have miljøeffekter.

Rationalet bag denne opdeling er, at hvis stofferne udskilles fra den menneskelige organisme som farmakologisk inaktive lægemiddelstoffer, så vil de ikke have effekt som speciallægemidler i miljøet. De inaktive metabolitter efter speciallægemidlerne vil i så fald kun bidrage til den i forvejen store mængde af ukendte metabolitter i det akvatiske miljø. De tilbageværende 32 potentielt problematiske speciallægemidler i tabel 4-3 afspejler denne proces. For komplet liste over alle 56 lægemidler og deres fravælgelseskriterier, se appendiks 1.

Tabel 4-3 32 potentielt problematiske stoffer og deres metabolisering (prednisolon inkl. methylprednisolon)

Intertnt nummer i denne rapport	ATC kode	Lægemiddel	Stoffet udskilles uomdannet med bevaret farmakologiske effekt	Stoffet udskilles delvis/heft som aktive metabolitter	Stoffet udskilles som inaktive metabolitter eller inert stof
2	V08AB09	Iodixanol (iod)	X		
5	V08AB02	Iohexol (iod)	X		
6	V08AB10	Iomeprol (iod)	X		
7	V08AB07	Ioversol (iod)	X		
8	V08AB05	Iopromid (iod)	X		
9	L01BC06	Capecitabin	Ej kendt		
11	V03AE03	Lanthanum carbonat	Ej kendt		
12	J05AB01	Aciclovir	X (50%)		X (50%)
14	L01XX05	Hydroxycarbamid	X	Ej kendt	
15	L02BB03	Bicalutamid	X		
16	L04AD01	Ciclosporin		X	
17	N02AX02	Tramadol		X	
19	B01AC07	Dipyridamol		X	
20	J05AB11	Valaciclovir	X (50%)		(50%)
23	L02BB01	Flutamid		X	
28	L01XE01	Imatinib	X	X	
31	P01BC01	Kinin	X (20%)		X (80%)
32	L02BA01	Tamoxifen		X	
35	N05AH02	Clozapin		X (1 metabolit)	
36	G03BA03	Testosteron	X	X	
37	G03HA01	Cyproteron		X (1 metabolit)	X
38	G04BE03	Sildenafil		X (40%)	X
39	G03XB01	Mifepriston		X	X
40	G01AF01	Metronidazol	X	X	
42	G03CA03	Østradiol	X	X	
44	G04CA01	Alfuzosin	X		X
45	G04BE09	Trospium	X		
46	H02AB06	Prednisolon		X	
51	R03CC02	Salbutamol	X	X (fenolsulfat)	
54	A02BA01	Cimetidin	X (50%)		
55	A02BA02	Ranitidin	X		
56	A02BA04	Nizatidin	X		

24 speciellægemidler bliver udskilt som inaktive stoffer eller inerte stoffer. Da ingen af disse metabolitter er kendte miljøfremmede stoffer, anses de ikke som specielt problematiske og vurderes ikke yderligere i denne undersøgelse.

De resterende 32 lægemidler er således de relevante potentielte miljøproblematiske lægemidler, der videre vurderes og det undersøges herefter, om der findes relevante økotoksikologiske data (kapitel 6), samt om der findes oplysninger om stoffernes persistens i miljøet (kapitel 7).

**Udskilles primært som uomdannet stof**

Iodixanol, iohexol, iomeprol, ioversal, ioproid, aciclovir, bicalutamid, valaciclovir, imatinib, kinin, testosteron, metronidazol, østradiol, alfuzosin, trospium, salbutamol, cimetidin, ranitidin og nizatidin.

**Udskilles primært som aktive metabolitter**

Ciclosporin, tramadol, dipyridamol, flutamid, tamoxifen, cyproteron, sildenafil, mifepriston og prednisolon.

## 5 Er der miljøproblematiske behandlinger?

### 5.1 Kombination af lægemidler, behandling og specialer

Det er blevet fremhævet i tidligere rapporter, at forbrugsmønstret for speciallægemidler på hospitaler er meget heterogent dels pga. forskelligartede behandlingsspecialer, men også fordi lærerne på grund af deres frie ordinationsret kan vælge forskellige speciallægemidler til behandling af samme sygdom. Dette komplicerer svært identifikationen og prioriteringen af afdelinger og behandlinger i forhold til forbrug af speciallægemidler.

I dette kapitel identificeres en række behandlinger, der potentielt medfører et forbrug af lægemidler, og som i nærværende rapport er udpeget som potentielt miljøproblematiske (kapitel 4)<sup>14</sup>. Sammenkædning af problemlægemidler og behandlinger kan i et vist omfang også føre til identifikation af specialer og det kan derfor være et vigtigt værktøj ved vurdering af en specifik udvikling på hospitalsområdet, da man ofte allerede tidligt i planlægningsfasen på forhånd ved, hvilke specialer, der skal være på et givet sygehus .

Der gøres opmærksom på, at disse koblinger alene bør være retningsgivende ved en første vurdering af risikobilledet for sygehusbehandlinger. I aktuelle sager vil vurderingen blive påvirket af den fordeling sygehuset har valgt og at der vil være:

- behandlinger, som alligevel ikke benytter det forventede lægemiddel,
- specialer, som har valgt ikke-medicinske behandlingsformer,
- visse specialer, som udfører mange slags behandlinger (f.eks. pædiatri)

De aktuelle forhold bør afdækkes af hensyn til forureningsbegrænsende miljøregulering på sygehuset, men det er ikke desto mindre forventet, at de følgende oversigter kan danne overblik. Der er i appendiks 2 en detaljeret udredning af koblingen mellem behandling og lægemidler, og som oversigterne her er baseret på. Lægemidlets tilknytning til specialer er fundet ved gennemgang af de nye specialevejledninger fra 2010 og fra specialerapporterne udgivet i perioden 2007-2009.

---

<sup>14</sup> Der gøres opmærksomhed på, at projektet ikke vurderer antibiotika for deres miljøeffekter eller fremkaldelse af multiresistens, da en sådan vurdering er foretaget i Miljøprojekt 1189 (Miljøstyrelsen, 2007)

## 5.2 Lægemidlers tilknytning til specialer

For de udvalgte speciallægemidler fra kapitel 4 gælder, at de kan opdeles i afdelings- og specialeorienterede midler og i de midler, der anvendes på tværs af specialer.

### Afdelings-/specialeorienterede speciallægemidler

- Immunospressive midler
- Antivirale midler
- Midler mod mavesår
- Midler mod blodpropper/blodtryk/hjerterytme
- Midler mod malaria

### Tværgående speciallægemidler

- Cytostatica
- Bedøvelsesmidler
- Smertestillende midler
- SSRI midler
- Kontraststoffer

I tabel 5-1 ses en oversigt over specialer, hvor der potentielt behandles med en eller flere af de 32 potentielt problematiske lægemidler, der giver en introduktion til problemspecialer med udgangspunkt i behandlinger. Hvis der ikke er tilgængelig viden om behandlinger, kan tabel 5-2 med fordel benyttes. Tabellen viser koblingen mellem alle 36 lægelige specialer, de potentielt problematiske behandlinger og deres ATC hovedgruppe (det første bogstav i lægemidlets ATC kode). Tabellen er opbygget således, at identifikation af et problematisk lægemiddelforbrug kan gøres både ud fra speciale, behandling og lægemidlets ATC hovedgruppe. Tabel 5-2 er dermed et mere fleksibelt værktøj. Det bør dog noteres, at visse behandlinger ikke kan vurderes afdelingsspecifikt, da de udføres på tværs af specialerne på en række forskellige afdelinger.

Tabel 5-1 Oversigt over lægemidlers primære tilknytning til specialer. Et tværgående speciale med mange forskellige behandlinger, som pædiatri (børnespeciale) er ikke medtaget.

Midler mod mavesår	Immunosuppressive midler	Smertestillende
<b>Intern medicin</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gastroenterologi og hepatologi</li> <li>Geriatri</li> </ul>	<b>Intern medicin</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hæmatologi</li> <li>Nefrologi</li> <li>Reumatologi</li> </ul> <b>Øvrige medicinske</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Neurologi</li> <li>Dermato-venerologi</li> </ul>	<b>Intern medicin</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Geriatri</li> <li>Hæmatologi</li> <li>Lungesygdomme</li> </ul> <b>Kirurgiske</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Karkirurgi</li> <li>Kirurgi</li> <li>Plasitkkirurgi</li> <li>Thoraxkirurgi</li> <li>Urologi</li> <li>Gynækologi og obstetrik</li> <li>Oto-rhino-laryngologi</li> <li>Oftalmologi</li> <li>Neurokirurgi</li> </ul> <b>Øvrige medicinske</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Klinisk onkologi</li> <li>Dermato-venerologi</li> </ul>
<b>Midler til blod og hjerte</b>  <b>Intern medicin</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Geriatri</li> <li>kardiologi</li> </ul> <b>Øvrige medicinske</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Neurologi</li> </ul>	<b>Kræft og leukæmi midler</b>  <b>Intern medicin</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gastroenterologi og hepatologi</li> <li>Geriatri</li> <li>Hæmatologi</li> <li>Lungesygdomme</li> </ul> <b>Kirurgiske</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Urologi</li> <li>Gynækologi og obstetrik</li> <li>Oto-rhino-laryngologi</li> <li>Oftalmologi</li> <li>Neurokirurgi</li> </ul> <b>Øvrige medicinske</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Neurologi</li> <li>Klinisk onkologi</li> <li>Dermato-venerologi</li> </ul>	<b>SSRI</b>  <b>Intern medicin</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Geriatri</li> </ul> <b>Psykiatrisk</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Børne- og ungdomspsykiatri</li> <li>Psykiatri</li> </ul>
<b>Hormon/hormonlignede midler</b>  <b>Intern medicin:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Endokrinologi</li> <li>Gastroenterologi og hepatologi</li> <li>Geriatri</li> <li>Hæmatologi</li> <li>Lungesygdomme</li> <li>Reumatologi</li> </ul> <b>Kirurgiske</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gynækologi og obstetrik</li> <li>Urologi (kun androgener)</li> </ul> <b>Øvrige medicinske</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Klinisk onkologi</li> </ul>	<b>Astma/KOL</b>  <b>Internmedicin</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lungesygdomme</li> </ul>	<b>Kontraststoffer</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnostisk radiologi</li> </ul>
<b>Antivirale midler</b>  <b>Intern medicin</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gastroenterologi og hepatologi</li> <li>Infektionsmedicin</li> </ul> <b>Øvrige medicinske</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Neurologi</li> </ul>	<b>Antiparasitære</b>  <b>Intern medicin</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Infektionsmedicin</li> </ul>	

## Speciallægemidler i spildevand fra sygehus

Tabel 5-2 Sammenhængen mellem lægelige specialer, potentelt problematiske behandlinger og ATC hovedgrupper. (\* tværgående behandling)

		Behandlinger											
Speciale		Mave-sår	Hjerte/blood	Hormon/hormon-lignende	Anti-virale	Immuno-supres	Cancer-leukæmi	*Smerte-stillende	SSRI	Antipara-sitære	Astma/KOL	Kontrast	
ATC hovedgruppe		A	B	H, G	J	L	L	N	N	P, G	R	V	
<b>Intern Medicin</b>	Endokrinologi			X									
	Gastroenterologi og hepatologi	X		X	X		X						
	Geriatri	X	X	X			X	X	X				
	Hæmatologi			X		X	X						
	Infektionsmedicin				X							X	
	Kardiologi		X										
	Lungesygdomme			X			X					X	
	Nefrologi					X							
	Reumatologi				X	X							
<b>Kirurgiske</b>	Karkirurgi							X					
	Kirurgi							X					
	Plastikkirurgi							X					
	Thoraxkirurgi							X					
	Urologi			X			X	X					
	Ortopædisk kirurgi							X					
	Gynækologi og obstetrik				X		X	X					
	Oto-rhino-laryngologi						X	X					
	Oftalmologi						X	X					
	Neurokirurgi						X	X					
<b>Øvrige medicinske</b>	Tand-, mund- og kæbekirurgi							X					
	Neurologi		X			X	X						
	Klinisk onkologi			X			X						
	Pædiatri	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
	Dermato-venerologi				X	X	X						
<b>Tværgående</b>	Arbejdsmedicin												
	Anæstesiologi							X					
	Patologisk anatomi og cytologi												
	Diagnostisk radiologi											X	
	Klinisk biokemi												
	Klinisk mikrobiologi												
	Klinisk farmakologi												
	Klinisk fysiologi/nuklearmedicin												
	Klinisk genetik												
<b>Psykiatriske</b>	Klinisk immunologi												
	Psykiatri								X				
	Børne- og ungdomspsykiatri								X				

Udviklingstendensen for lægemiddelforbruget for de enkelte specialer er gennemgået i appendiks 2 og kan kort summeres med, at der generelt forventes et stabilt eller stigende forbrug af speciallægemidler. Især den aldrende befolkning vil føre til øget efterspørgsel efter reumatologiske, neurologiske og en række andre Intern Medicin behandlinger. Den demografiske udvikling vil også få afsmittende forøgende effekt på behandlingen af en række psykiatriske diagnoser, dermed øges forbruget af SSRI midlerne. For en række kræftformer er det lykkedes både at forbedre diagnosticering og afkoble dødsraten. Afkoblingen er et udtryk for en forbedret behandling og dermed øget overlevelse, som ofte giver et længere behandelingsforløb med højere forbrug af cytostatica og kontraststoffer.

## 6 Effektniveauer for udvalgte speciallægemidler

### 6.1 Vurdering af miljøfarligighed af lægemidler

For stoffer, der udledes i miljøet, vurderes miljøfarligigheden gennem standardiserede økotoksikologiske test på laboratorieorganismér, oftest alger, krebsdyr og fisk. Nye lægemidler, som bringes på markedet, skal under deres udvikling være vurderet med hensyn til deres miljøfarlighed, og hvis de skønnes at være problematiske, skal de undervejs have gennemgået et udvidet test og vurderingsprogram, hvilket kort er beskrevet i kapitel 7. For nye lægemidler, der er evaluert under EMEA, bør det derfor være muligt at finde data for økotoksicitet i stoffets dossier, som er tilgængeligt under fortrolighed i Lægemiddelstyrelsen.

Speciallægemidlerne, der vurderes i nærværende rapport, har ikke været gennem en miljørisiko efter EMEA retningslinies principper (se kapitel 7). En gennemgang af litteraturen har dog overraskende vist, at der allerede findes økotoksikologiske effektdatala for langt de fleste af disse speciallægemidler (data er vist i appendiks 3), og derfor har det været muligt at fortage en indledende vurdering af stoffernes miljøeffekter i det akvatiske miljø.

I dette projekt er der taget udgangspunkt i et worst case scenarie. Det vil sige, at der er regnet med en 100% udskillelse fra mennesker af uomdannet lægemiddelstof og kun fjernelse undervejs i renseanlæg. Eventuelle lægemiddelmetabolitter vil således blive tilgodeset i beregningerne, ligesom særlige forhold ved stoffernes struktur eller forventede effekter bliver diskuteret.

For detaljerede oplysninger om den anvendte udvælgelsesprocedure ved valg af stoffer henvises til kapitel 4.

### 6.2 Speciallægemidlerne akutte og kronisk effektniveauer på akvatiske organismer

I tabellen i appendiks 3 er der samlet informationer om stoffernes toksicitetsniveau både ud fra akutte- og kroniske toksitetdata på fisk såvel som for andre akvatiske arter (alger og krebsdyr). Kun speciallægemidler, som udskilles uomdannet eller som blanding af uomdannet stof/biologisk aktive metabolitter, er blevet undersøgt i dette kapitel. Af de i kapitel 4 identificerede 56 speciallægemidler er det derfor kun 32 speciallægemidler, som er vurderet, da 24 af speciallægemidlerne

blev udskilt som farmakologisk inaktive metabolitter. Ingen af metabolitterne havde en struktur, som ved faglig vurdering kunne identificeres at have en effekt i miljøet.

Alle toksicitetsdata er hentet fra databaser såsom US EPAs database "ECOTOX Database", [www.fass.se](http://www.fass.se) og i den videnskabelige peer reviewed litteratur. Databaserne kan findes på <http://cfpub.epa.gov/ecotox/> og [www.fass.se](http://www.fass.se), hvor alle data er valideret af US EPA eller den svenske lægemiddelstyrelse.

### 6.2.1 PNEC

Endvidere er der estimeret en PNEC-værdi (Predicted No-Effect Concentration) for det akvatiske miljø for de 32 vurderede speciallægemidler respektivt (dvs. de, der blev udskilt som aktiv moderstof eller metabolit) ved benyttelse af videnskabelige principper. I den tilgængelige videnskabelige litteratur og internationalt validerede databaser findes sjældent et komplet økotoksikologiske datasæt for lægemiddelstofferne. Dog er der fundet overraskende mange økotoksikologiske data, som alle er rapporteret i appendiks 3. I forbindelse med denne undersøgelse er gennemgået de fleste eksisterende internationale rapporter på området, herunder indsamlet rapporterede effektdata på bakterier, alger, krebsdyr og fisk. For intet stof eksisterer der en fuldstændig økotoksikologisk dataudredning med data for alle trofiske niveauer i det akvatiske miljø. EU (2006) foreslår at anvende EC10-værdier til fastlæggelse af PNEC. Da EC10-værdier ikke er tilgængelige, er der her anvendt PNEC bestemt som den laveste EC50 for et lægemiddelstof i det akvatiske miljø for relevante organismer. Værdien EC50 divideres med en sikkerhedsfaktor på 1.000, hvorved PNEC opnås. Sikkerhedsfaktoren 1.000 anvendes på grund af dårligt datagrundlag. Er datagrundlaget bedre, er en sikkerhedsfaktor 100 jf. guidelines på området (EU 2006) anvendt. I appendiks 3 gives en beskrivelse af hvordan PNEC er estimeret for det enkelte speciallægemiddel.

Lægemiddelstoffer i spildevand forekommer altid som blandinger. Der er i vurderingen ikke taget højde for stofblandingernes eventuelle additive, antagonistiske eller synergistiske effekter.

Kun for to af speciallægemidlerne (mifepriston og trospium) har det, fordi der ikke eksisterer økotoksikologiske data, været nødvendigt at udføre en såkaldt "read across", hvor data fra human toksikologi overføres til

økotoksikologi for derved at kunne estimere en PNEC værdi. I nedenstående afsnit er denne udredning udført.

Med disse forudsætninger har det været muligt at fastslå PNEC for alle de undersøgte 32 speciallægemiddelstoffer.

#### ***6.2.2 "Read across" fra humantoksikologi til økotoksikologi.***

Økotoksikologiske data er fundet for alle stoffer undtagen trospium og mifepriston og PNEC er beregnet på baggrund af de fundne økotoksikologiske data. For trospium og mifepriston fandtes humantoksikologiske data, hvilket er blevet anvendt som udgangspunkt for en "read across" vurdering.

Baggrunden for benyttelse af "read across" princippet, dvs. estimere økotoksikologiske data ud fra kendt humantoksikologiske viden, bygger på, at det er almindeligt accepteret, at lægemidler adskiller sig fra almindelige kemiske stoffer ved, at de næsten altid har en effekt gennem specifikke, receptormedieret biologiske mekanismer – der kan være ret så ens hos mennesker og dyr. Hvis mekanismen af denne effekt er korrekt forstået, kan den tjene til at målrette økotoksikologiske test og prioriteringsstrategier ved vurderingen af økotoksiciteten.

Den omfattende farmakodynamiske/toxicodynamiske information, der er til rådighed for lægemidler på humantoksikologiområdet, kombineret med en bedre forståelse af den fylogenetiske differentiering af miljømæssige arter, kan understøtte anvendelsen af intelligente teststrategier ved miljørisikovurdering af lægemidler. Nedenstående er udført "simple" read across øvelser for trospium og mifepriston ud fra deres humantoksikologiske profil, kemiske struktur og viden om lignende stoffer.

#### ***Trospium***

Humantoksikologiske prækliniske sikkerhedsdata og prækliniske data fra konventionelle studier af farmakologisk sikkerhed ved gentagen dosis toksicitet, genotoxicitet, carcinogenitet og reproductionstoksicitet, viser ingen særlig risiko for mennesker. Hos rotter passerer trospiumchlorid placenta og går over i modernmælk. Stoffets DDD er 40 mg, hvorfor det ikke er et højpotent lægemiddelstof.

På denne baggrund er der ingen grund til at tro, at stoffet udviser alarmerende økotoksikologiske effekter. Stoffet sættes derfor med en

sikkerhedsfaktor på 1.000 konservativt til en PNEC på 10 µg/L. Dette svarer til, at den laveste akut økotoksikologisk effekt, baseret på struktur og humantoksikologi, er vurderet til at være 10 mg/L.

*Mifepriston*

Mifepriston frembringer virkninger relateret til dets antihormonale (antiprogesterone, antiglukokortikoide og antiandrogene) aktivitet i humantoksikologiske undersøgelser på rotter og aber med en varighed på op til seks måneder. Mifepriston virker som en potent abortfremkalder i toksikologiske undersøgelser af reproduktionssystemet. Der er ikke blevet observeret en teratogen virkning af mifepriston hos rotter og mus, der overlevede eksponering i fosterstadiet. Hos kaniner, der overlevede eksponering i fosterstadiet, forekom der imidlertid isolerede tilfælde af svære abnormiteter (kranielle deformiteter, hjerne- og rygmarvsdeformiteter). Antallet af anomalier var ikke statistisk signifikant, og der blev ikke observeret nogen dosisvirkning. Hos aber kunne der ikke drages en entydig konklusion da den abortfremkaldende virkning af mifepriston ikke tillod et tilstrækkeligt antal fostre at overleve.

På baggrund af dette er der grund til at tro, at stoffet udviser alarmerende økologiske effekter. Stoffet formodes derfor at være lige så potent som det mest potente hormon i miljøet, østradiol. Det gives på denne baggrund samme PNEC på 0,1 ng/L.

Økotoksikologiske data for alle de vurderede speciallægemidler er angivet i tabellen i appendiks 3. I tabel 6-1 er de fundne/estimerede PNEC værdier opsummeret for de 32 potentielle problematiske speciallægemidler.

Tabel 6-1 Estimerede PNEC –værdier for alle 32 udvalgte specialkemikalier der udskilles som uomdannet stof og farmakologisk aktive metabolitter (yderligere data og referencer i appendiks 3; prednisolon inkluderer methylprednisolon). Bemærk, at der i nedenstående tabel er anvendt forskellige enheder for PNEC-værdierne.

Nr.	ATC kode	Lægemiddel	PNEC
2	V08AB09	Iodixanol (iod)	1,0 g/L
5	V08AB02	Iohexol (iod)	1,0 g/L
6	V08AB10	Iomeprol (iod)	1,0 g/L
7	V08AB07	Ioversol (iod)	1,0 g/L
8	V08AB05	Iopromid (iod)	1,0 g/L
9	L01BC06	Capecitabin	0,58 µg/L
11	V03AE03	Lanthanum carbonat	24 mg/L
12	J05AB01	Aciclovir	200 µg/L
14	L01XX05	Hydroxycarbamid	555 µg/L
15	L02BB03	Bicalutamid	1 µg/L
16	L04AD01	Ciclosporin	7,35 µg/L
17	N02AX02	Tramadol	5 µg/L
19	B01AC07	Dipyridamol	2,4 µg/L
20	J05AB11	Valaciclovir (aciclovir prodrug)	200 µg/L
23	L02BB01	Flutamid	0,1 µg/L
28	L01XE01	Imatinib	960 µg/L
31	P01BC01	Kinin	100 µg/L
32	L02BA01	Tamoxifen	0,49 µg/L
35	N05AH02	Clozapin	310 ng/L
36	G03BA03	Testosteron	0,5 µg/L
37	G03HA01	Cyproteron	2,4 µg/L
38	G04BE03	Sildenafil	9,5 µg/L
39	G03XB01	Mifepriston	0,1 ng/L
40	G01AF01	Metronidazol	12,5 µg/L
42	G03CA03	Østradiol	0,1 ng/L
44	G04CA01	Alfuzosin	52,7 µg/L
45	G04BO09	Trospium	10 µg/L
46	H02AB06	Prednisolon	0,2 µg/L
51	R03CC02	Salbutamol	243 µg/L
54	A02BA01	Cimetidin	271 µg/L
55	A02BA02	Ranitidin	320 µg/L
56	A02BA04	Nizatidin	9,9 g/L

Kontraststofferne: Iodixanol, iohexol, iomeprol, ioversol, iopromid, og speciallægemidlerne: lantanum, og Nizatidin har alle en PNEC akvatisk miljø på lig med eller over 1 g/L og det konkluderes derfor, at de er meget lidt toksiske. Disse stoffer er primært kontraststoffer eller ion- og kompleksbindere.

Flere speciallægemidler udviser i det akvatiske miljø en PNEC værdi på mellem 10 og 1000 µg/L. Det drejer sig om aciclovir, hydroxycarbamid, valaciclovir, imatinib, kinin, clozapin, metronidazol, alfuzosin, trospium, salbutamol, cimetidin samt ranitidin. Stofferne må karakteriseres som toksiske i det akvatiske miljø. Disse lægemidler har alle forskellige virkningsmekanismer, som primært er på receptorniveau.

For følgende stoffer beregnes en PNEC værdi i det akvatiske miljø på mellem 1 og 10 µg/L. Disse stoffer er bicalutamid, ciclosporin, tramadol, dipyridamol, cyproteron, sildenafil. Stofferne er derfor alle meget toksiske i det akvatiske miljø. Stofferne har blandt andet hormon effekt (cyproteron) eller anvendes som cellegift (bicalutamid, ciclosporin).

Følgende stoffer udviser alle meget høj effekt i det akvatiske miljø og PNEC værdier findes under 1 µg/L. Det drejer sig om stofferne: cepecitabin, flutamid, tamoxifen, testosteron, mifepriston, østradiol, og prednisolon. Alle disse stoffer er enten cellegifte, der anvendes i cancerbehandlingen, eller stoffer, som har hormon eller antihormon effekt. Stofferne må konkluderes som havende meget stor potentiel effekt på det akvatiske miljø.

Speciallægemidlerne og hormoner virker i laboratorieforsøg generelt mere potente på fisk end på alger og krebsdyr. Der er i litteraturen ikke rapporteret om, hvorvidt effekten af blanding af disse stoffer virker additiv, synergistisk eller antagonistisk på fisk, krebsdyr eller alger. Der er ingen relation imellem stoffernes akutte toksicitet og deres evne til at inducere deformitet i fiskelarver eller fiskeyngel.

### 6.2.3 Delkonklusioner

En PNEC værdi for det akvatiske miljø er estimeret for alle lægemidlerne (32 ud af 56) og som blev udskilt uomdannet eller som farmakologisk aktive metabolitter.

Kun for 2 af speciallægemidler var det nødvendigt at inddrage en "read across" vurdering baseret på humantoksikologiske data for at fastslå

effekten i miljøet. For de resterende 30 stoffer fandtes økotoksikologiske data i databaser eller videnskabelige undersøgelser.

PNEC værdierne kunne grupperes i 4 grupper:

En værdi på over 1 g/L fandtes for kontraststofferne iodixanol, iohexol, iomeprol, ioversol, iopromid, og speciallægemidlerne: lantanum, og Nizatidin.

En værdi på mellem 10 µg/L og 1000µg/L fandtes for aciclovir, hydroxycarbamid, valaciclovir, imatinib, kinin, clozapin, metronidazol, alfuzosin, trospium, salbutamol, cimetidin samt ranitidin.

En værdi på mellem 1 og 10 µg/L fandtes for bicalutamid, ciclosporin, tramadol, dipyridamol, cyproteron, sildenafil.

Endelig fandtes en gruppe af højpotente stoffer: cepecitabin, flutamid, tamoxifen, testosteron, mifepriston, østradiol og prednisolon, der primært tilhører cellegifte og hormonlignede stoffer samt naturlige hormoner. Alle med en PNEC for det akvatiske miljø på under 1 µg/L.

## 7 Beregning af PEC

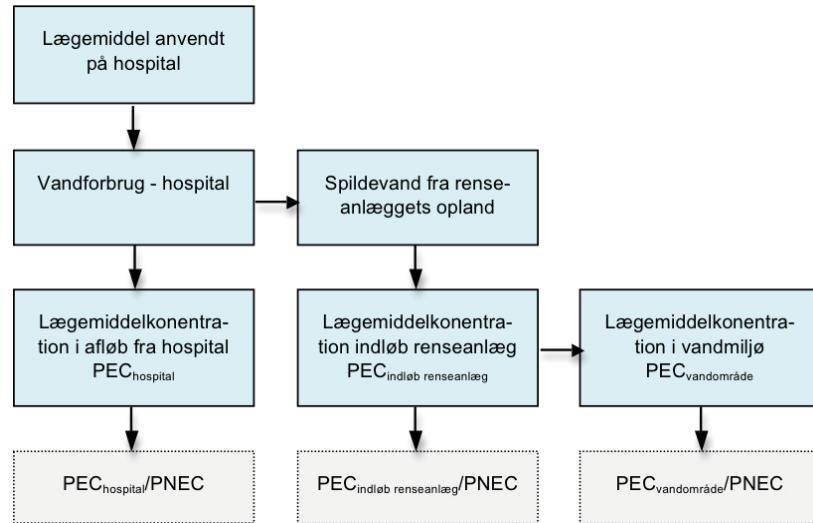
### 7.1 Miljørisikovurdering af lægemidler

I EU direktivet 2001/83/EC er det fastlagt, at en ansøgning om godkendelse til markedsføring af nye lægemidler til humant brug skal indeholde en miljørisikovurdering. I "Note for Guidance on Environmental Risk Assessment of Medical Products for Human Use" (EU, 2006) er det præciseret, hvordan den gennemføres. Ansøgeren skal dokumentere de potentielle risici, som lægemidlet, der ansøges markedsført, udgør for omgivelserne (miljøet).

Vejledningen, kaldet EMEA vejledningen, er udarbejdet med henblik på en implementering af direktivet, og den beskriver en trinvis miljørisikovurdering for lægemidler til humant brug, som er baseret på beregning af PEC og fastsættelse af PNEC. Med større forventet risiko stilles større datakrav og det vil i løbet af en årrække opbygge et forbedret datagrundlag for miljøvurderinger. Den trinvise fremgangsmåde for en miljørisikovurdering er nærmere gennemgået i Lynettefællesskabet (2005). Direktivet er først trådt i kraft i de seneste år, og ingen eller få af de lægemiddelstoffer, der er gennemgået i denne rapport, er omfattet af direktivet. Alligevel har direktivets retningslinjer for at håndtere data været grundlæggende for fremgangsmåden i nærværende rapport.

### 7.2 Beregning af PEC

Metoden til beregning af de forventede koncentrationer i spildevandsystemet og i vandmiljøet bygger i sin enkelthed på en estimering af forbrug af lægemiddel set i forhold til opblanding i nøglepunkterne hospitalsspildevand, ved indløb til renseanlæg og i vandmiljøet (se figur herunder).



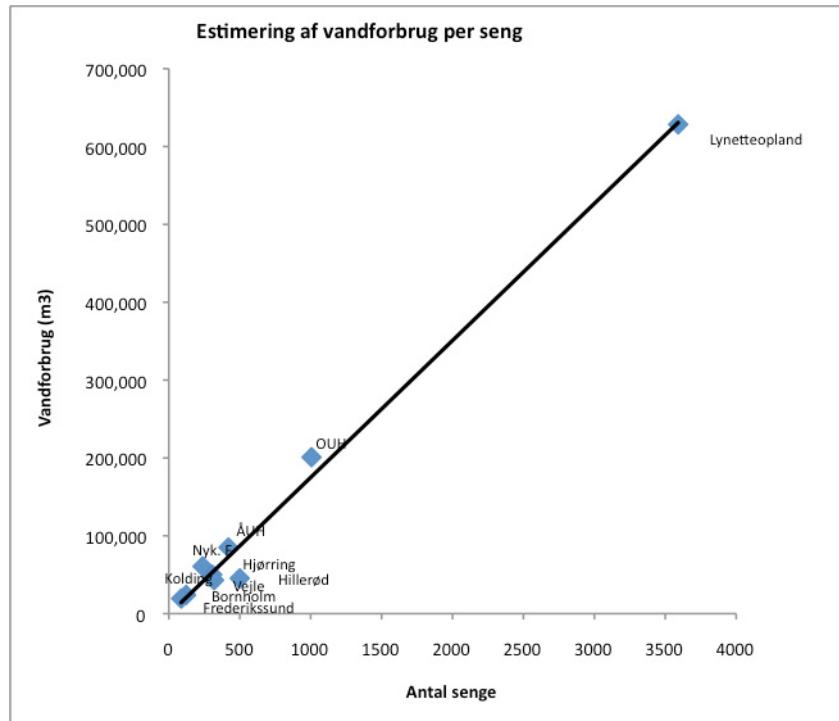
Figur 7-1 Beregninger af PEC for udledning af lægemidler fra sygehuse

I visse tilfælde vil det ikke være muligt at indhente retvisende oplysninger på mængden af spildevand fra det enkelte sygehus, det være sig ved bygning af nyt eller i forbindelse med større ombygning. I disse tilfælde kan vandforbrug estimeres ved at tage udgangspunkt i antal senge. Til brug for estimering af vandforbrug per seng er en række hospitalers vandforbrug og normerede antal sengepladser blevet afdækket, se tabel 7-1.

Tabel 7-1 Vandforbrug på sygehuse , sengeantal og spildevand i oplande.

	Sygehus	Senge	Vandforbrug (m <sup>3</sup> /år)	Spildevand oplund (m <sup>3</sup> /år)	Opblandingsfaktor (%)
Rønne Renseanlæg	Bornholms Hospital	122	23.951	2.978.127	0,8
Nykøbing F Nord	Nykøbing F. Hospital	238	60.695	2.561.756	2,4
Frederikssund	Frederikssund Sygehus	87	19.360	2.184.807	0,9
Kolding Central Renseanlæg	Kolding Sygehus	303	46.086	10.254.335	0,4
Ejby Mølle	Odense universitetshospital	1.006	200.927	19.510.200	1,0
Egå renseanlæg	Århus Universitets-hospital, Skejby	420	85.000	6.600.000	1,3
Hillerød rense-anlæg	Hillerød Sygehus	500	45.361	6.361.812	0,7
Vejle Central-renseanlæg	Vejle Sygehus	319	42.916	11.782.165	0,4
Lynetteoplund	Alle sygehuse i opland	3.591	628.425	56.000.000	1,1
Hjørring Rense-anlæg	Sygehus Vendsyssel (Hjørring)	306	50.035	5.044.415	1,0
<b>Interval</b>					<b>0,4 –2,4</b>
<b>Hele Danmark</b>	<b>Alle hospitaler</b>	<b>20.059</b>	<b>3.500.000</b>	<b>569.400.000</b>	<b>0,6</b>

Det gennemsnitlige vandforbrug per sengeplads er beregnet til ca. 175 m<sup>3</sup>/døgn, (svinger mellem 90 og 250 m<sup>3</sup>/døgn) og er repræsenteret ved den rette linje på figur 7-2. Som det ses ligger alle hospitaler rimeligt pænt i forhold til linjen.



Figur 7-2 Sammenhæng mellem sygehuses vandforbrug og antal senge.

Til beregningen af PEC er forbrugsdata for lægemidler i appendiks 1 og spildevandsmængder for oplande og hospitaler i tabel 7-1 anvendt. En vigtig forudsætning er, at forbrugsdata ikke er korrigeret for nedbrydning i mennesker eller nedbrydning i spildevandsystemet. Korrektionen er udeladt fordi litteraturoplysninger om stoffernes skæbne erfaringsmæssigt beror på test med ikke-standardiserede metoder, der gør data vanskeligt sammenlignelige. At sammenligne estimerede PEC-værdier baseret ud fra forbrugsdata alene vil give et mere sammenligneligt grundlag. Senere i dette kapitel gennemgås mulighederne for at påvirke lægemidlers koncentration med nedbrydningsprocesser.

For beregning af  $PEC_{hospital}$ , benyttes mængden af lægemidler (mg, g eller kg beregnet fra DDD) i spildevandet fra hospitalet ( $m^3$ ). Det giver koncentrationsniveauet for de lægemiddelstoffer, som sendes fra hospitalet til renseanlægget.  $PEC_{indløb\ renseanlæg}$  er koncentrationsniveauet af lægemiddelstoffer (mg/L) fra både hospitaler og primærsektoren i det samlede spildevand ( $m^3$ ), der tilføres renseanlægget. Endelig er  $PEC_{vandområde}$  estimeret som  $PEC_{indløb\ renseanlæg}$  divideret med 10. Denne værdi estimerer den koncentration af lægemidlet, som ud fra en konservativ antagelse er til stede efter opblanding med vandområdet. Det vil sige, at det

forudsættes, at der ikke sker nogen fjernelse i renseanlægget i denne indledende beregning.

### 7.3 Ligninger for PEC beregning

De tre forventede koncentrationer af lægemidler beregnes:

#### **PEC<sub>hospital</sub>**

Den årlige gennemsnitlige PEC<sub>hospital</sub>, dvs. den estimerede mængde lægemiddelstof i afløbet fra hospitalet er beregnet som:

$$\text{PEC}_{\text{hospital}} [\text{mg/L}] = \text{DDD}_{\text{hospital}} * F_{\text{WHO}} / V_{\text{hospital}}$$

hvor:

DDD<sub>hospital</sub> = årligt forbrug i antal definerede daglige doser (DDD) på det enkelte hospital/hospitaler i amtet

F<sub>WHO</sub> = mængde aktiv stof pr. DDD

V<sub>hospital</sub> = årligt vandforbrug på det enkelte hospital/alle hospitaler i amtet

#### **PEC<sub>indløb renseanlæg</sub>**

I tilløbet til renseanlægget er den gennemsnitlige årlige PEC<sub>indløb renseanlæg</sub> beregnet som:

$$\text{PEC}_{\text{indløb renseanlæg}} [\text{mg/L}] = (\text{DDD}_{\text{hospital}} + \text{DDD}_{\text{primærsektor}}) * F_{\text{WHO}} / V_{\text{renseanlæg}}$$

hvor:

DDD<sub>hospital</sub> = årligt forbrug i antal definerede daglige doser (DDD) på det enkelte hospital/hospitaler i oplandet/hele landet

DDD<sub>primærsektor</sub> = årligt forbrug i antal definerede daglige doser (DDD) på det enkelte region/hele landet anvendt i primærsektoren

F<sub>WHO</sub> = faktor, der sammenholder DDD og mængden af aktiv stof i en dose

V<sub>renseanlæg</sub> = årlig tilløbsvandmængde på det enkelte renseanlæg/renseanlæg i regionen (inklusiv det fra hospitalet).

**PEC<sub>vandområde</sub>**

PEC<sub>vandområde</sub> beregnes her i rapporten som PEC<sub>indløb renseanlæg</sub> divideret med faktor 10, svarende til den opblanding der sker af spildevandet ved udløb til vandområdet. I rapporten anvendes de faktiske tilløbsvand-mængder til renseanlæggene.

$$\text{PEC}_{\text{vandområde}} [\text{mg/L}] = \text{PEC}_{\text{indløb renseanlæg}} [\text{mg/L}] / 10$$

I beregning af standardscenarier tages der ikke højde for, at der kan ske en fjernelse af lægemiddelrester i kloaksystemet eller i renseanlægget gennem miljøkemiske processer som adsorption til slam, fordampning, hydrolyse, biologisk nedbrydning eller andre processer. I det følgende vil lægemidlers følsomhed over for nedbrydning i konventionelle renseanlæg blive gennemgået.

#### **7.4 Eksempler på estimering af vandforbrug på sygehuse**

I nærværende rapport vil udledning af speciallægemidler blive vurderet fra tre udvalgte hospitaler : Sygehus Vendsyssel - Hjørring matrikel, Vejle sygehus og sygehusene i Lynetteoplandet, samt hele Danmark.

##### **7.4.1 Sygehus Vendsyssel – Hjørring matrikel**

Sygehus Vendsyssel er beliggende i Region Nord, og består af matrikler fordelt i Hjørring, Frederikshavn, Brønderslev og Skagen. Hjørring matriklen har et vandforbrug på ca. 50 tusind m<sup>3</sup> (2009) og ligger i Hjørring Renseanlægs opland. Renseanlægget behandler årligt ca. 5 mio. m<sup>3</sup> spildevand, hvilket giver en opblandingsfaktor for Hjørring Sygehus på ca. 1%. Se tabel 7-1.

Sygehus Vendsyssel – Hjørring matrikel, herefter benævnt Hjørring Sygehus, har med den nye specialeplanlægning ansøgt om at have regionsfunktion eller funktion af formaliseret samarbejde (FS) i intern medicin: reumatologi. Der er endvidere identificeret en række tværgående specialer der gør brug af identificerede potentielle speciallægemidler. Herunder pædiatri, diagnostisk radiologi og klinisk onkologi.

Hjørring har totalt 306 sengepladser hvoraf de specialer, der er koblet til brug af de identificerede problemspeciallægemidler, har et nærmere identificeret antal senge. Hormonforstyrrende stoffer bliver på Hjørring

Sygehus primært forbrugt inden for specialerne endokrinologi og gynækologi og obstetrik, begge i form af FS. For det kardiologiske speciale gælder, at der ikke er tilknyttet regionsfunktion til Hjørring Sygehus, men kun hovedfunktion. Hovedfunktionen i kardiologi behandler dog med blodtrykssænkende og blodfortyndende medicin og for hjerterytmeafstyrrelser og må derfor formodes at gøre brug af de identificerede speciallægemidler.

#### **7.4.2 Vejle sygehus**

Vejle sygehus er beliggende i region Syddanmark og er en del af Sygehus Lillebælt, der desuden består af matrikler i Kolding, Fredericia, Middelfart og Give. Vejle sygehus har et årligt vandforbrug ca. 43. tusind m<sup>3</sup> og ligger i Vejle Renseanlægs opland, der årligt modtager 11,8 mio. m<sup>3</sup> spildevand. Dette giver en opblandingsfaktor for Vejle Sygehus på 0,4%. Se tabel 7-1.

Vejle sygehus har i alt 319 senge. Af relevante specialer mht. de identificerede speciallægemidler, har Vejle sygehus med den nye specialeplanlægning ansøgt om at have regionsfunktion i otte separate specialer, der potentielt behandler med identificerede lægemidler. Derudover findes en række kirurgiske specialer der har separate sengeafsnit.

#### **7.4.3 Renseanlæg Lynettens opland**

Udledning af spildevand fra hospitaler i Lynetteanlæggets opland foregår fra Amager Hospital, Bispebjerg Hospital, Rigshospitalet, Privathospitalet Hamlet, (Søborg og Frederiksberg), Gentofte sygehus, Sankt Lucas Stiftelsen og Frederiksberg Hospital. Den samlede spildevandsmængde fra hospitalerne i Lynetteoplantet er på basis af samlet antal senge (3591) og vandforbrug per seng (175 m<sup>3</sup>/år) beregnet til ca. 631 tusind. m<sup>3</sup>/år. Lynetteoplantet modtager 56 mio. m<sup>3</sup> spildevand årligt og opblandingsfaktoren for hospitalsspildevandet med Lynetteoplantet er dermed 1,1%. Se tabel 7-1.

Det er estimeret, at alle problemspecialerne kan findes i Lynetteoplantet.

#### **7.4.4 Hele Danmark**

Opblandingen af lægemiddelstoffer fra sekundærsektoren er i eksempel "Hele Danmark" bestemt på baggrund af det samlede vandforbrug på hospitaler (baseret på total antal senge i Danmark (ca. 20 tusind) og

gennemsnitlig vandforbrug per seng (175 m<sup>3</sup>/år)) og den totale mængde spildevand i Danmark (ca. 570 mio. m<sup>3</sup>)<sup>15</sup>. Den gennemsnitlige opblandingsfaktor i "Hele Danmark" ligger på 0,6%. Se tabel 7-1.

#### *7.4.5 Eksempelberegning af lægemiddelforbrug lokalt*

Når data for det enkelte sygehus' speciallægemiddelforbrug ikke er tilgængeligt, er det lokale forbrug estimeret på basis af, hvor stor en andel de respektive sygehuses senge udgør af det totale antal senge på landsplan. Dette forhold ganges derefter på det total landsforbrug af det enkelte identificerede problemlægemiddel. Herunder ses beregningsmodellen.

$$\frac{\text{Senge sygehus}}{\text{Senge landsplan}} \cdot \text{landsforbrug lægemiddel} = \text{lægemiddelforbrug sygehus}$$

Der er visse forudsætninger for denne simple beregning:

- *Sygehuses afledning af spildevand er ikke behandlingsspecifik.*  
Afledning opgøres ikke på afdelingsniveau og det er ikke muligt at knytte behandlinger til produktion af spildevand. Der er dog ikke noget der antyder, at enkelte afdelinger har et så markant lavere eller højere vandforbrug, at det påvirker det samlede sengepladsbaserede forbrug på et sygehus. Det skyldes, at der normalt er så mange andre vandforbrugende funktioner, som er uafhængige af typen af afdeling (køkken, linnedvask, personlig hygiejne, rengøring o.m.a.), at forskellen i det behandlingsafhængige forbrug skønnes at være forsvindende.
- *Speciallægemiddelforbruget er knyttet til sengepladser*  
Metoden giver et estimat af gennemsnitligt forbrug af alle de identificerede lægemidler baseret på sengepladser med behandlingen. Da de tre sygehuse på visse områder vil afvige, f.eks. med forskellige specialer, i antallet af senge koblet til behandlinger og den frie ordinationsret, hvor forskellige speciallægemidler kan vælges til behandling af samme sygdom, samt muligheden for hjemmebehandlinger, giver metoden et tillempt billede, men der er med det tilgængelige datasæt ikke mulighed for at give et fuldstændigt og retvisende billede af det enkelte sygehus lægemiddelforbrug. Den beregnede andel af lægemiddelforbruget

---

<sup>15</sup> Punktkilderapport 2008. Findes på følgende webadresse:

<http://www.blst.dk/Publikationer/2010/Punktkilderapport.htm>

for Hjørring Sygehus, Vejle Sygehus og Lynetteoplandet kan ses i tabel 7-1.

Volumen af hospitalernes spildevand er estimeret til at være identisk med hospitalernes vandforbrug idet det forventes, at al forbrugsvand vil ende som spildevand, og at anden tilløb til hospitalets spildevand ikke forekommer. I realiteten vil afledet regnvand på hospitalets område ofte også bidrage til spildevandsmængden, og dermed en lavere  $PEC_{hospital}$ , og den valgte model beskriver derfor et worst case scenario. Værdierne for  $PEC_{indløb\ renseanlæg}$  og  $PEC_{vandområde}$  bliver ikke påvirkede, da regnvand i fælleskloakerede områder allerede er inkluderet i disse data.

Tabel 7-2 Fraktion af lægemiddelforbrug på hospitaler af årligt forbrug på danske hospitaler

Andel lægemiddelforbrug af årligt landsforbrug		
Hjørring	Vejle	Lynetteopland
0,015	0,016	0,176

Information om de enkelte volumener er for Hjørrings vedkommende data indhentet fra hospitalets opgørelse over vandforbruget i 2009. For Vejle Sygehus og hospitalerne i Lynetteoplandet, er vandforbruget hentet fra miljøprojekt 1189 (Miljøstyrelsen, 2007) og repræsenterer 2005-tal. Beregningsmodellen for spildevandsmængden fra hospitalerne i Lynetteoplandet er i miljøprojekt 1189 oprindeligt baseret på et korrigteret totalt antal senge (faktor 1,3) for at imødegå datamangler i indsamlingsmetoden vedrørende lægemiddelforbrug i Lynetteoplandet. Denne korrektion er ikke foretaget i nærværende rapport, da beregningsmetoden for lægemiddelforbruget i de udvalgte scenarier er simpel forholdsregning. Desuden omfatter denne raports sygehuse i Lynetteoplandet ikke Steno Diabetescenter, da der ikke bruges nogen af de identificerede lægemidler.

## 7.5 Problemlægemidlers følsomhed over for nedbrydning

I nærværende kapitel beskrives speciallægemidlets generelle vej fra hospital til spildevandsanlægget, når det indtages af mennesker ved normal terapeutisk anvendelse, samt en beskrivelse af hvilke specialbehandlinger af spildevandet der vil kunne øge nedbrydningen af

persistente speciallægemidler. Der vil blive fokuseret specifikt på membranfiltrering, ozonering, UV-bestråling og Avancerede Oxidations Processer (AOP).

Efter indtagelse optages lægemidlet helt eller delvis og omdannes i menneskets lever eller nyrer til stoffer, der ofte ligner moderstoffet, og som i nogle tilfælde er den farmakologisk aktive komponent, men som ofte har tabt sin effekt. Nogle speciallægemidler (50% af de undersøgte) bevarer dog deres farmakologiske effekt selv om de er metaboliseret i mennesket. Disse speciallægemidler er sat i fokus i denne rapport. I appendiks 7 er der samlet data fra litteraturen, hvor nedbrydningen i renseanlægget beskrives for de valgte speciallægemidler. Alle udskilles, som før beskrevet, som farmakologiske aktive moderstoffer eller metabolitter.

Meget kort kan speciallægemidlets vej i menneskekroppen beskrives således, at midlet udøver sin effekt (før eller efter omdannelse) og udskilles med urin eller fæces. Lægemidlet, som nu kan befinde sig i sin aktive eller inaktive, omdannede eller uomdannede form, transportereres sammen med det øvrige sygehusspildevand til renseanlægget. Det er ikke almindeligt, at sygehusspildevandet undergår en primær behandling på sygehuset. I renseanlægget kan det blive nedbrudt i aktiv slam, evt. adsorbere til slam eller ende i udløb. Er der begrænset fjernelse kan det eventuelt udøve en effekt i miljøet.

#### *7.5.1 Generelle omdannelsesveje i mennesker*

Lægemidlers omdannelsesveje kan deles i to generelle typer: fase I og fase II. Nogle lægemidler udskilles uforandrede fra kroppen, mens langt de fleste lægemidler omdannes i kroppen til enten fase I eller fase II metabolitter. Dette tjener til at øge udskillelsen af stofferne ved at gøre dem mere vandopløselige. Ved fase I metabolisering sker der en oxidation, reduktion, hydrering, dehalogenering eller hydrolyse af modermolekylet. Fase I metabolitter kan blive mere giftige end modermolekylet. Formålet med fase I metabolisering er introduktion af en funktionel gruppe, der egner sig til videre omdannelse i fase II metaboliseringen. Herved bliver stoffet mere polært og vandopløseligt.

Ved fase II metabolisering sker der en konjugering, hvor lægemidlet eller fase I metabolitten kombineres med et vandopløseligt molekyle, som bevirker, at det samlede molekyle kan udskilles i nyrerne. For de fleste lægemiddelstoffer resulterer dette i inaktive metabolitter, men for

lægemidler, der gives som "prodrugs", resulterer konjugeringen i en aktivering. Det er typisk glutathion eller glucuronsyre, som er de konjugerende stoffer.

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

Resultaterne af omdannelsen er:

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

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

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

For lægemiddelgrupperne kan der ikke gives en mere præcis information om metabolisering end ovenstående uden, at yderligere viden foreligger om de enkelte stoffer i grupperne. I kapitel 4 og i appendiks 1 er der givet en beskrivelse af de udvalgte stoffers metabolisering i mennesket.

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

Lægemidler og deres metabolitter, der udledes med spildevand til kloaknettet, blandes umiddelbart op med det øvrige spildevand, hvilket udgør et biologisk aktivt miljø med højt indhold af næringsstoffer og organisk materiale på både opløst og partikulær form. Der er således principielt mulighed for biologisk transformation og nedbrydning af stofferne allerede under transporten til renseanlægget. I praksis er opholdstiden i kloaksystemet dog så kort (minutter eller få timer,

afhængigt af systemets størrelse samt af det aktuelle spildevandsflow, der i mange systemer kan påvirkes kraftigt af nedbør), at omsætningen først for alvor finder sted i selve renseanlægget.

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

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

I aktiv slamanlægget kan der principielt ske følgende med et lægemiddel:

- a) Fuldstændig biologisk nedbrydning.
- b) Indbygning i biomasse (slam).
- c) Transformation/nedbrydning metabolitter.
- d) Ingen nedbrydning i anlægget.

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

Mikrobielle omsætningsprocesser vil i langt de fleste tilfælde være de dominerende ved nedbrydningen af kemiske stoffer i et renseanlæg, men både exo-enzymatiske processer og rent kemiske processer som hydrolyse og fotolyse kan også have betydning (sidstnævnte processer er dog ikke specielt knyttet til renseanlæggene). Tilgængelige data for de undersøgte speciallægemidler er medtaget i stofoversigten i appendiks 1.

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

Nitrifikation i avancerede aerobe behandlingsmetoder er generelt betragtet en anden effektiv metode til at fjerne lægemidler. I forsøg med 10-15 dages slambehandlingstid er der opnået mere end 90% fjernelse for visse lægemidler. Med anaerobe behandlingsmetoder ses der væsentligt lavere værdier.

#### *7.5.3 Nedbrydnings- og fordelingsdata*

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

De undersøgte speciallægemidler er alle relativ vandopløselige og vil derfor primært befinde sig i vandfasen af spildevandet. De vil være tilgængelige for en biologisk nedbrydning. Stofferne vil ikke sorbere særligt til slam.

#### *7.5.4 Nedbrydning af speciallægemidlerne*

Ved gennemgang af den tilgængelige videnskabelige litteratur er det generelt fundet, at de identificerede problematiske speciallægemidler i overvejende grad vil være persistente i et renseanlæg, og at de vil ende i miljøet som aktiv stof. I konventionelle renseanlæg er det estimeret, at der kun vil ske en nedbrydning af østradiol, som nedbrydes op til 50 % (data findes i Tabel 9-1 og i appendiks 5), og af få andre lægemidler, der nedbrydes ca. 10% (testosteron, metronidazol, og salbutamol).

## 8 Risikovurdering

I dette afsnit præsenteres først en risikovurdering for de tre hospitaler, der er udvalgt som eksempler og dernæst en række scenarier for vurdering af enkelte emner.

### 8.1 Beregning PEC/PNEC for tre sygehuse

I denne rapport er det valgt, som eksempler, at beregne miljørisiko for hospitalspildevand fra tre udvalgte hospitaler: Sygehus Vendsyssel Hjørring matrikel, Vejle Sygehus og hospitalerne i Lynetteoplandet. Da data for det enkelte sygehus' speciallægemiddelforbrug ikke er tilgængeligt, er det lokale forbrug estimeret på basis af, hvor stor en andel de respektive sygehuses senge udgør af det totale antal senge på landsplan (se kapitel 7 og appendiks 4).

Tabel 8-1 PEC/PNEC-værdier for udledningen til vandområde for de tre udvalgte sygehuse: Hjørring Sygehus, Vejle Sygehus, hospitalerne i Lynetteoplandet, samt samlet for Danmark. Her kun vist speciallægemidler med  $PEC_{vandmiljø}/PNEC > 0,1$  (se appendiks 4 for alle stoffer og PEC/PNEC for hospital og renseanlæg).

	Hjørring	Vejle	Lynetten	Danmark
Lægemiddel	PEC/PNEC vandområde	PEC/PNEC vandområde	PEC/PNEC vandområde	PEC/PNEC vandområde
Capecitabin	0,2	0,1	0,2	0,1
Flutamid	0,2	0,1	0,2	0,1
Mifepriston*	<b>54</b>	<b>24</b>	<b>58</b>	<b>33</b>
Østradiol	<b>11</b>	<b>4,9</b>	<b>12</b>	<b>6,4</b>

\* Bemærk, at der i mangel af økotoksikologiske data for mifepriston er givet samme PNEC, som for de mest hormonforstyrrende stoffer.

Der konstateres kun risiko for effekter i vandmiljøet i to tilfælde ud af 32 speciallægemidler. Dette er de "kendte" problemstoffer fra hormonbehandlinger. Der er også to cancermidler, som nærmer sig risikoniveauet, men de er dog ikke over. Det er værd at bemærke, at der for mifepriston ingen økotoksikologiske data er til rådighed og at anvendelse af read across fra human toksikologi giver anledning til en formodentlig temmelig konservativ PNEC. Denne risikovurdering bør derfor ikke alene give anledning til konklusioner om mifepristons økotoksikologi.

## Eksempelscenarier

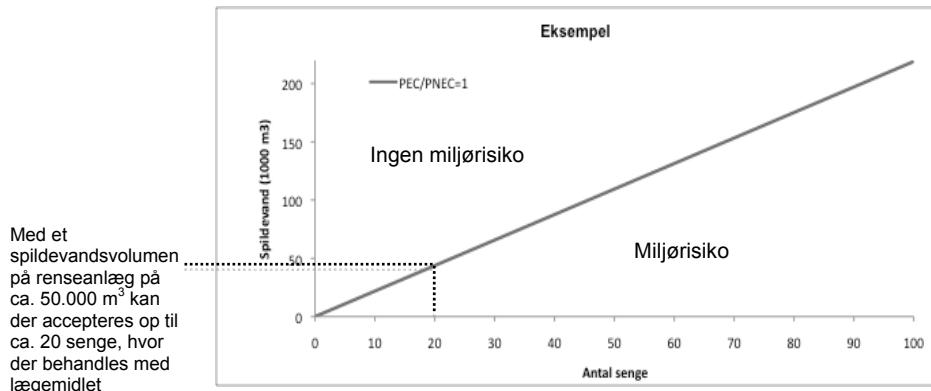
De identificerede lægemidler kan udgøre en miljørisiko, hvis deres koncentrationen overskrides deres PNEC. De primære faktorer, som bestemmer koncentrationen, er forbruget af lægemidlet og den mængde vand, det opløses i. Dertil kommer nedbrydning, som her er sat til nul (muligheden for at påvirke nedbrydning gennemgås i kapitel 9). De følgende eksempler viser, hvor stor en ændring der skal til i enten antallet af sengepladser eller i blandingsforholdet mellem sygehusets og oplandets spildevand, for at PEC/PNEC=1 overskrides. Her tages antallet af sengepladser på en afdeling eller knyttet til en behandling, som et mål for, hvor stort et forbrug af det problematiske lægemiddel, der kan anses at måtte forekomme på hospitalet.

Der er en række tilfælde, hvor der kunne tænkes at opstå et behov for en vurdering af forbrug af lægemidler og udledning af hospitalsspildevand. Det kan f.eks. være i forbindelse med en geografisk omstrukturering af sygehusudbudtet i en region, i tilfælde af etablering af et formaliseret samarbejde sygehuse imellem, hvor særlige behandlinger samles et sted, eller ved ansøgning om etablering af nye specialer ifm. specialplanlægningen.

Til brug for dette bliver der her gennemgået en række eksempler inden for følgende fire problematiske stofgrupper:

- Hormonmidler (mifepreston)
- Cancermidler (flutamid)
- Antiparasitære midler (metronidazol)
- Smertestillende midler (tramadol)

For at illustrere et worst case scenarie er eksemplerne baseret på, at alle senge på et afsnit eller en afdeling behandler med lægemidlet hele året og at PNEC-værdien er den mest konservative indenfor den respektive stofgruppe.



Figur 8-1 Graf til aflæsning af betingelser for overskridelse af PEC/PNEC=1 illustreret ved ret linje for et givent lægemiddel anvendt i en mængde (knyttet til antal senge) og fortyndet i spildevand på renseanlæg. I området over linjen er der ikke miljørisiko for effekter i vandmiljøet, mens der i området under findes en miljørisiko.

Beregningssmetoden i de følgende scenarier giver en grafisk afbildning af forholdet mellem antallet af senge og spildevandsvolumet i oplandet, netop hvor PEC/PNEC=1 for lægemiddlet. Kommer der for mange senge med behandling, der indebærer brug af dette lægemiddel i et uændret spildevandsoplant, bevæger man sig under linjen og ind i risikoområdet, og det må overvejes, hvordan udledningen kan begrænses.

Da op blandingsfaktoren er sat til en konstant på 10, skal værdierne  $F_{WHO}$  og PNEC indhentes for et givent lægemiddel og begge findes i denne rapport. Kun antallet af senge med den givne behandling og spildevandsvolumen i hospitalets opland skal derfor fremskaffes, før en miljørisikovurdering kan gennemføres. Beregningen ser ud som følger:

$$\frac{F_{WHO} \times \text{senge} \times 365 \text{ dage}}{\text{Initialop blandningsfaktor } PNEC} = \text{Spildevand}_{\text{indløb renseanlæg}}$$

For at sikre simple datakrav anvendes antallet af sengepladser som udgangspunkt for beregningerne, og at disse senge antages at være belagt året rundt.

Hvis de indhentede oplysninger er givet i sengedage på et år, kan de indsættes i stedet med henblik på at øge realismen.

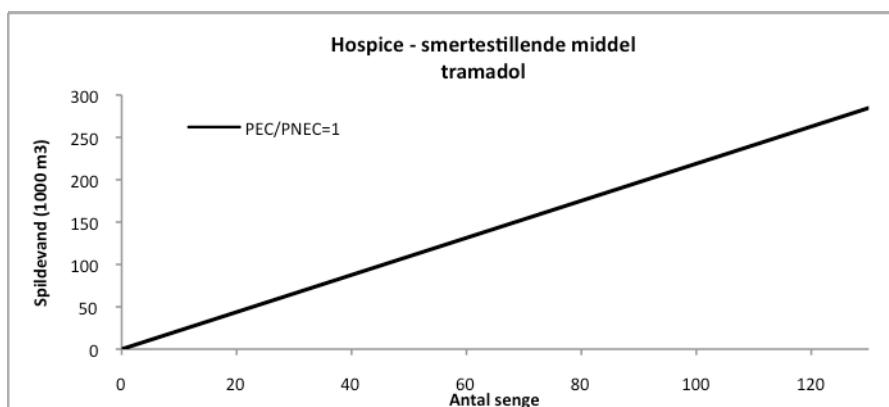
$$\text{Antal senge} \times 365 \text{ dage} = \text{Sengedage}$$

Det er dog helt afgørende, at der i den endelige sammenligning er overensstemmelse mellem tidsenheden for lægemiddelforbruget på sengene og tidsenheden for spildevandsvolumenet i renseanlægget. Hvis en behandling gennemføres over kortere tid, bør den ikke regnes som "udledt" over et år og spildevandsvolumet må derfor tilpasses den valgte periode. Alternativet kan alt justeres op til et helt år, som i de følgende eksempler.

#### *Case: Hospice*

En af de almindelige behandlinger på et hospice, er behandling med smertestillende midler. Et hospice placeret eller planlægges at blive placeret i et lille spildevandsoplant, er det derfor relevant at undersøge om det vil udgøre en miljørisiko. Casen er baseret på det smertestillende middel tramadol og beregningen følger den generelle metode, som beskrevet i det foregående afsnit.

I figur 8-2, kan det aflæses, at ved eksempelvis 50 senge skal renseanlægget samlet modtage mere end 110.000 m<sup>3</sup> spildevand årligt for at udledningen ikke vil udgøre en miljørisiko. De fleste hospice i Danmark er 5-15 sengepladser.

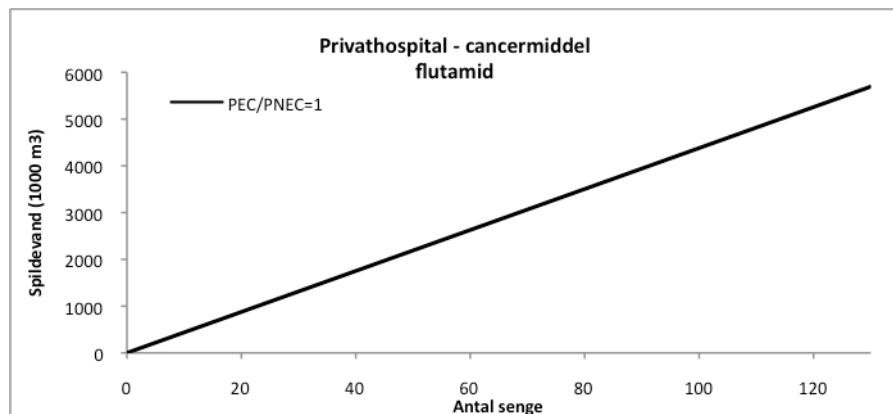


Figur 8-2 Linjen repræsenterer PEC/PNEC=1 for det smertestillende middel tramadol.

#### *Case: Privathospital*

Udviklingen inden for privathospitaler går imod større specialisering, således at der på det enkelte privathospital udbydes færre typer behandlinger. Dermed kan et scenarie hvor der primært udbydes cancerbehandlinger potentielt forekomme på længere sigt.

Hvis der anvendes flutamid på 40 senge året rundt, kan det af figur 8-3 aflæses, at renseanlægget samlet skal modtage mere end 1,7 mio. m<sup>3</sup> spildevand årligt for, at udledningen ikke udgør en miljørisiko.

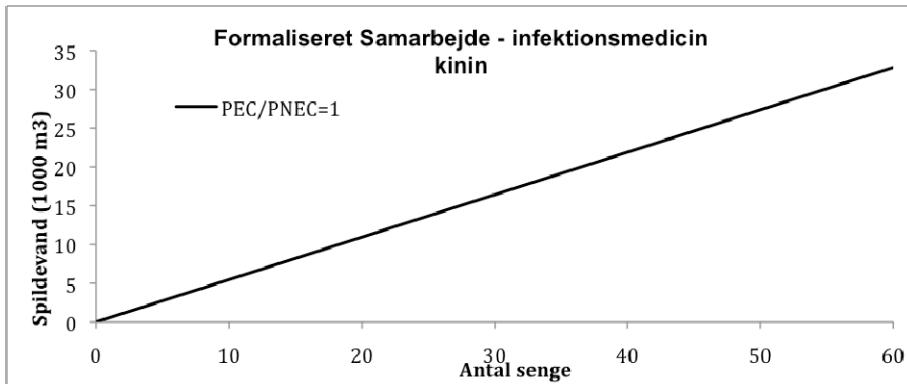


Figur 8-3 Linjen repræsenterer PEC/PNEC=1 for cancermidlet flutamid.

#### *Case: Formaliseret Samarbejde (FS)*

I forbindelse med specialeplanlægningen bliver der i en række tilfælde mellem sygehuse indgået kontraktlige aftaler om, at centralisere udvalgte dele af en specialebehandling på et enkelt sygehus. Dette kaldes et Formaliseret Samarbejde (FS). I følgende scenarie undersøges det, hvornår antallet af senge, der følger med et FS inden for specialet infektionsmedicin udgør en overskridelse af PEC/PNEC > 1 og dermed en potentiel miljørisiko.

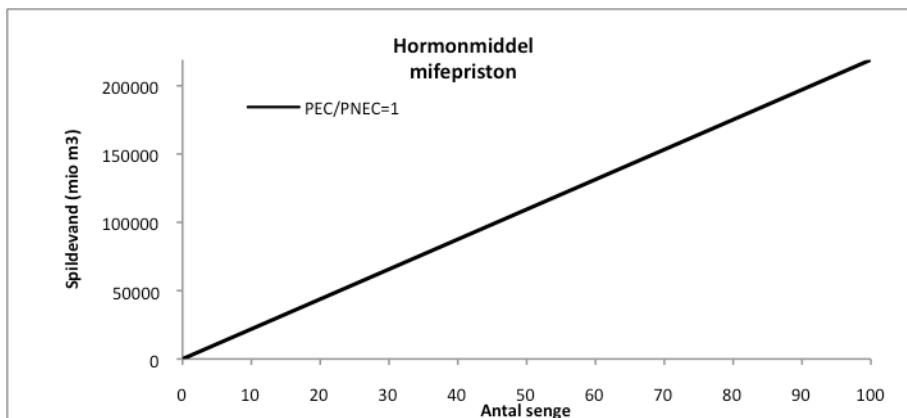
Hvis specialet gør brug af eksempelvis 10 senge, kan der af figur 8-4 aflæses, at renseanlægget blot skulle modtage mere end 5.000 m<sup>3</sup> spildevand årligt for at udledningen ikke udgør en miljørisiko.



Figur 8-4 Linjen repræsenterer PEC/PNEC=1 for det antiparasitære middel kinin.

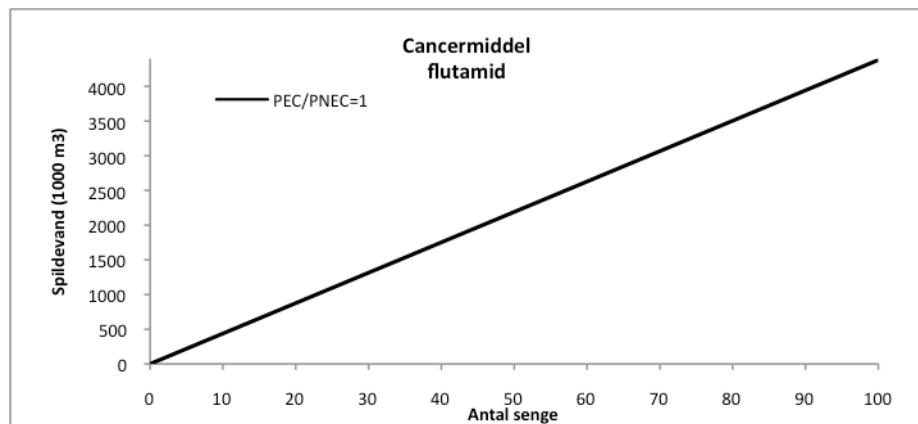
#### *Case: Supersygehus*

Med den nye sygehusplan bliver supersygehuset en realitet inden for nærmeste fremtid (2020). Et supersygehus vil have behandlinger inden for alle specialer og vil potentielt set behandle med alle af de i nærværende rapport identificerede problematiske lægemidler. Under antagelse af, at behandlinger med specialmedicin foregår på supersygehuset, bør det undersøges, hvor stort det respektive lægemiddelforbrug er i regionen og sammenholde dette med spildevandsvolumen.



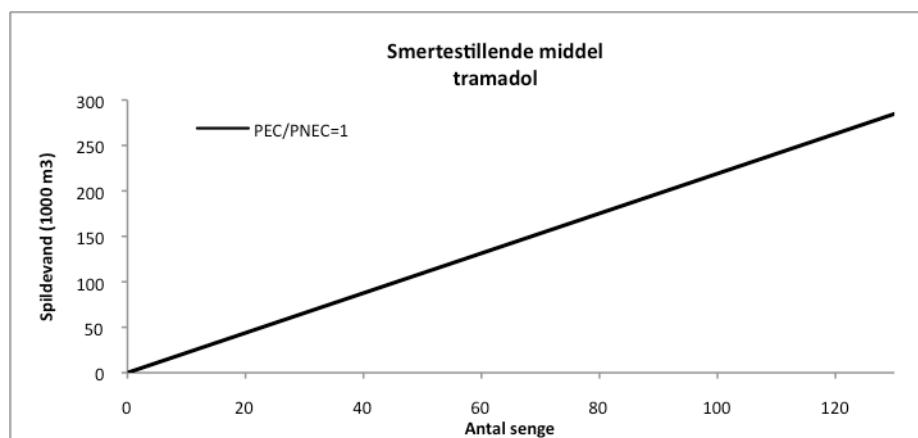
Figur 8-5 Linjen repræsenterer PEC/PNEC=1 for hormonmidlet mifepriston. Her skal der være store spildevandsvolumener eller der skal installeres rensning ved hjælp af avancerede nedbrydningsprocesser (se kapitel 9).

Behandlinger med cancermiddel foregår på onkologisk afsnit og i forbindelse med kræftpakkerne. Casen er baseret på behandlinger med cancermidlet flutamid (figur 8-6).



Figur 8-6 Linjen repræsenterer PEC/PNEC=1 for cancermidlet flutamid.

Smertestillende midler bruges på tværs af specialer og det kan derfor være behæftet med nogen usikkerhed at estimere, hvor mange der behandles med lægemidlet (=antal senge). En konservativ tilgang er, at formode et worst case scenario og antage det totale antal senge på sygehuset. Denne case er, som illustreret i figuren herunder, baseret på behandlinger med det smertestillende middel tramadol.



Figur 8-7 Linjen repræsenterer PEC/PNEC=1 for det smertestillende middel tramadol.

## 9 Nedbrydning ved avancerede renseprocesser

I dette afsnit gennemgås de forskellige avancerede renseprocesser og deres effekt på lægemidler. De kan alle bruges, alt efter hvad der er praktisk muligt eller mest fordelagtigt, enten som forrensning inden udledning til kloaknettet, eller som efterpolering i renseanlæg. I nærværende rapport er der foretaget et overordnet estimat af de enkelte lægemidlers reduktion. En samlet oversigt over de avancerede renseprocessers reduktionspotentiale kan ses i tabel 9-2, mens datagrundlag findes i appendiks 5.

Der er endnu ikke et fyldestgørende datagrundlag tilstede på nærværende rapports lægemidler, men der foregår i 2010 praktiske forsøg med rensning for lægemidler ved hjælp af avancerede renseprocesser. Det anbefales derfor at afsøge nyeste information i forbindelse med ønske om at vælge og implementere en eller flere af disse renseprocesser. Følgende teknologier beskrives:

- UV
- Ozon
- Avancerede Oxidations Processer (AOP)
- Membranfiltrering
- Membranbioreaktorer (MBR)

Ved alle de gennemgåede avancerede renseprocesser (UV, ozon, AOP og membranfiltrering) er tilbageholdelsesgraden for alle denne rapports speciallægemidler estimeret til at ligge i intervallet 50-90%. En undtagelse er kontrastmidlet lanthanum carbonat, som kun forventes at blive tilbageholdt ved membranfiltrering (90%). I en svensk undersøgelse af rensemетодer på spildevand, Stockholm Vattens lægemiddelpunkt fra 2009, blev der opnået op til 70% reduktion af lægemidler ved behandling med MBR (DANVA, 2009).

### **Ultraviolet lys**

UV-lys er elektromagnetisk stråling med bølgelængder mellem 100-400 nm. Afhængig af UV-lysets bølgelængde klassificeres det ofte i fire forskellige klasser: Vakuum UV (100-200 nm), UV-C (200-280 nm), UV-B (280-315 nm) og UV-A (315-400nm). UV-lys har primært været anvendt til spildevand med henblik på inaktivering af mikroorganismer, herunder bakterier, parasitter og vira. UV-lys virker ved at ændre

mikroorganismernes DNA og RNA, så de mister deres evne til at reproducere, og har samtidig en markant effekt på lægemidler. Særligt stoffer med ringstrukturer og dobbeltbindinger påvirkes. Der er dog faktorer som sorption til opslemmet stof (SS) og refleksion og brydning af UV-lys, som har en virkning på effekten. For at sikre en tilstrækkelig dosis vil mængden af SS i spildevand ofte kræve forfiltrering for at reducere refleksionen og brydningen af UV-lyset. Metoden med brug af UV-lys er blevet afprøvet i forbindelse med Stockholms Vattens lægemiddelpunkt (DANVA, 2009).

### Ozonering

Ozonering, som renseteknologi, anvendes hyppigst til efterpolering af biologisk renset vand og er beskrevet i Miljøprojekt 1189 (Miljøstyrelsen 2007) som:<sup>16</sup> "Ozon er et kraftigt oxidationsmiddel, der er i stand til at desinficere og oxidere organisk stof. I surt og neutralt spildevand vil ozon være ustabilt og dekomponere til ilt, og dermed er der mulighed for direkte oxidation af organiske molekyler. Aromatiske forbindelser og forbindelser indeholdende dobbelt- og trippelbindinger er direkte oxiderbare. Anvendelse af ozon til drikkevandsbehandling er velkendt (von Gunten, 2003) i alle dele af verden. Ozon dekomponerer til OH radikaler, som er de stærkeste oxidanter i vand. Ozoneringsprocesser involverer altid to komponenter: ozon og radikaler. Publicerede undersøgelser af lægemidlers skæbne i forhold til ozonering har været centreret omkring fjernelse af stofferne fra vand til drikkevandsproduktion [...] eller overfladevand og i nogle tilfælde vand tilsat lægemidler."

Miljøprojekt 1189 (Miljøstyrelsen 2007) henviser til at: "I langt mindre omfang er der gennemført undersøgelser af ozonering af spildevand. Identificerede undersøgelser med ozonering af spildevand (Huber *et al.*, 2005, Buffle *et al.*, 2006) handler om efterpolering af biologisk behandlet kommunalt spildevand med en koncentration af suspenderet stof på ca. 15 mg/L. Udvalgte grupper af lægemidler blev tilsat spildevand i koncentrationer på mellem 0,5 og 5 µg/L. Ozondosis var gennemgående >2 mg/L. [...] Østrogener og sure lægemidler blev i et pilotanlæg for 90-99% vedkommende oxideret. Det var kun få af de sure lægemidler, der kun blev delvist oxideret. De øvrige lægemidler blev oxideret. Resultaterne viste, at mange af de lægemidler, som er til stede i spildevand, effektivt kan oxideres med ozon, og at suspenderet stof i de koncentrationer, der findes i renset spildevand, kun har mindre betydning i forhold til

---

<sup>16</sup> For referencer, der optræder i citater henvises til den originale rapport.

oxidationseffektiviteten over for lægemidler, der ikke sorberes til slam."

Ozonering er overordnet set kun effektiv i forbindelse med stoffer, der indeholder enten en aminogruppe, dobbeltbinding, sulfidgruppe eller aromater og udviser kun ringe effekt på protonerede aminogrupper. I en nyere undersøgelse af den oxidative effekt på lægemidler opnået med ozonering, har hovedfokus været kommunalt spildevand (DANVA, 2009).

### **Avancerede Oxidations Processer (AOP)**

AOP er processer, hvor der sker dannelse af højaktive OH radikaler. De mest kendte AOP'er er kort beskrevet i nedenstående tabel fra Miljøprojekt 1189 (Miljøstyrelsen 2007):

Tabel 9-1 De mest kendte Avancerede Oxidations Processer<sup>17</sup>

<b>Elektrode</b>	<b>Proces</b>	<b>Bemærkninger</b>
Anodisk produktion af ozon	(1) $2OH^- - 2e^- \rightarrow H_2O + [O]$ (2) $2[O] \rightarrow O_2$ (3) $[O] + O_2 \rightarrow O_3$	Ved anoden produceres aktive ilt-atomer (1), der reagerer videre under dannelse af både ilt og ozon (Patermarakis & Fountoukidis, 1990)
Anodisk produktion af radikaler	(1) $O^3 + H_2O \rightarrow HO_3^+ + OH^-$ (2) $HO_3^+ + OH^- \rightarrow 2HO_2^*$ (3) $O_3 + HO_2^* \rightarrow OH^+ + 2O_2$	Den ozon, der genereres ved anoden, reagerer videre med vand under dannelse af frie radikaler, hvoraf hydroxylradikaler er et særligt kraftigt oxidationsmiddel (Patermarakis & Fountoukidis, 1990)
Anodisk produktion af hypoklorit	(1) $2Cl^- + 2e^- \rightarrow Cl_2$ (2) $Cl_2 + H_2O \rightarrow HOCl + HCl$	Ved anoden vil der ske oxidationsklorid til klor, der reagerer videre med vand til hypoklorit og saltsyre (Patermarakis & Fountoukidis, 1990)
Katodisk produktion af brintperoxid	(1) $O_2 + 2H^+ + 2e^- \rightarrow H_2O_2$	Under let-sure forhold vil der ved katoden ske en dannelse af brintperoxid ud fra ilt (Patermarakis & Fountoukidis, 1990)

Lægemidler, der ikke oxideres af ozon, vil ofte reagere med OH radikaler. Det skal noteres, at ozon og OH radikalers reaktioner med lægemidlerne

<sup>17</sup> For referencer der optræder i tabel 9-1 henvises til den originale rapport.

under behandling med AOP ikke vil resultere i fuldstændig mineralisering, men at stofferne kun vil miste deres oprindelige lægemiddeleffekt. Dermed vil nedbrydningsprodukterne stadig kunne findes i spildevandet, og det bør undersøges om disse udgør en risiko. For at begrænse energiforbruget i rensemетодen kræves det, at koncentration af SS i spildevandet er under 4 mg/L.

Udover de beskrevne processer fra ovenstående tabel findes også en proces kaldet Fentons oxidation. Miljøprojekt 1189 (Miljøstyrelsen 2007) beskriver processen ved: "Fenton's oxidation er en katalyseret oxidationsproces, der kan anvendes til reduktion af vandblandbare organiske forbindelser (Tekin *et al.*, 2005). Fenton's reagens er en blanding af FeSO<sub>4</sub> eller en anden jernforbindelse samt H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Ved lavt pH dannes Fe<sup>2+</sup>, som katalytisk dekomponerer H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, hvorved der i sidste ende dannes frie hydroxylradikaler, som i ekstrem grad er i stand til at oxidere og dekomponere organiske forbindelser i løbet af kort tid. Fenton's reagens har ikke alene en oxiderende funktion men også en koagulerende funktion, og dermed er det muligt i et sidste rensetrin at fjerne overskydende udfældede jernforbindelser."

Fentonmetoden giver mulighed for både at fjerne både oxidérbar og adsorberende lægemidler samt inaktivere mikroorganismer. Det er blevet forsøgt at bruge Fentons oxidationsproces på spildevand, der indeholder lægemiddelrester, men fjernelsesgraden over for specifikke lægemidler er ikke blevet undersøgt. Det vil derfor kræve yderligere forsøg på hospitalsspildevand for at afgøre om metoden er generelt anvendelig.

### **UV, ozon og AOP**

De avancerede rensemетодer UV, ozon og AOP er alle i varierende grad metoder, der giver en reduktion i koncentration eller inaktivering af speciallægemidlerne. Generelt bør det dog noteres, at der under nedbrydningen kan opstå degraderingsprodukter, og at deres skæbne og de økotoksikologiske effekter af disse ikke er evalueret i nærværende rapport.

### **Membranfiltrering**

#### *Ultra-, nanofiltrering og omvendt osmose*

Filtrering ved hjælp af membraner er hyppigst anvendt efter en biologisk forbehandling, når svært nedbrydelige stoffer ønskes fjernet. Selvom

renseeffektiviteten ved metoden er afhængig af både lægemidernes og membranens fysisk/kemiske egenskaber, anses metoden generelt at være effektiv til fjernelse af lægemidler. For lægemidlerne er det især molekylestørrelse og polaritets- og hydrofobe egenskaber, der gør sig gældende. Den største effekt ses for lægemidler med ikke-polære, flygtige og hydrofobe egenskaber. Membranens egenskaber, der påvirker tilbageholdesesgraden er porestørrelse, membranernes ladning i forhold til de lægemidler, der ønskes tilbageholdt og pH.

Ved høje pH-værdier opstår der en elektrostatisk frastødning mellem syrerne og de negativt ladede membraner, hvilket medfører en større grad af tilbageholdelse af syrer, uanset molekylevægt. For neutrale forbindelser er der en svagt faldende tilbageholdelse med stigende pH, mens der for sure forbindelser er en stigende tilbageholdelse.

Generelt gælder det ved nano- og ultrafiltrering, at det er forholdet mellem membranernes porediameter og lægemidernes molekylestørrelse, der har stor betydning for tilbageholdelsen. Bruges omvendt osmose i filtreringsprocessen, er der indikation af, at typen af membran har betydning for tilbageholdesesgraden. Ved polyamidmembraner er det alene molekylestørrelsen, som bestemmer graden af tilbageholdelse, hvorimod det for celluloseacetatmembraner er stoffernes polaritet.

For de ovennævnte membranteknologier gælder, at den tilbageholde slamfraktion også vil indeholde de uønskede medicinrester, og slammet er derfor ikke er brugbart til genanvendelse på landbrugsjord og bør deponeres eller brændes. Metoden er blevet afprøvet med fokus på fjernelse af lægemidler fra spildevand (DANVA, 2009).

#### *Membranbioreaktorer*

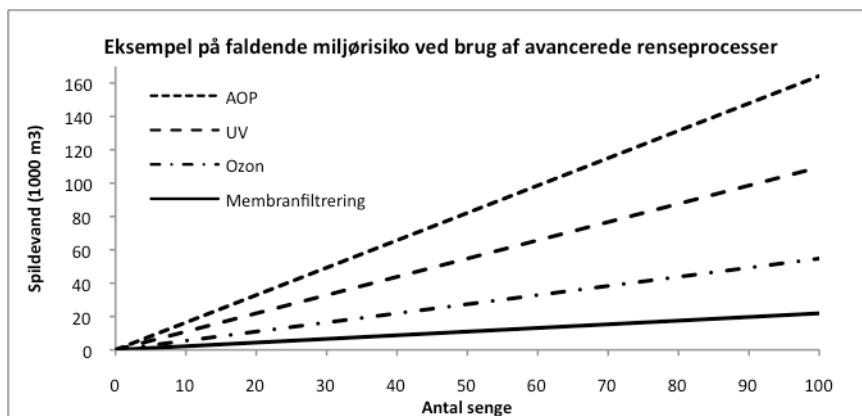
Inden for feltet bioreaktorer, ses i disse år en udvikling i modulbaserede applikationer, der kombinerer biologisk behandling af spildevand med ultrafiltrering. Herunder også iltning. Metoden kræver forbehandling af spildevandet i form af COD fjernelse. I tilfælde af fuldstændig biologisk mineralisering af lægemidlerne vil der ved biomembranteknologien ikke være restprodukter i slammet, og det kan derfor bruges i andre øjemed.

Tabel 9-2 Oversigt over nedbrydning af de 32 identificerede potentiel problematiske speciallægemidler i aktivt slam og ved avancerede rensepisser. AOP: Avancerede Oxidations Processer. \* ekspertvurdering baseret på oplysninger i appendiks 5 om bionedbrydning. \*\* ekspertvurdering baseret på litteraturoplysninger på lignende stoffer.

<b>Stof nr.</b>	<b>ATC kode</b>	<b>Lægemiddel</b>	<b>Fjernelsesgrad (R%) af stoffet ved renseteknologi</b>				
			<b>Aktivt slam *</b>	<b>(AOP) **</b>	<b>UV-be-stråling **</b>	<b>Ozonering **</b>	<b>Membran-filtrering**</b>
2	V08AB09	Iodixanol (iod)	0	50	75	75	90
5	V08AB02	Iohexol (iod)	0	50	75	75	90
6	V08AB10	Iomeprol (iod)	0	50	75	75	90
7	V08AB07	Ioversol (iod)	0	50	75	75	90
8	V08AB05	Iopromid (iod)	0	50	75	75	90
9	L01BC06	Capecitabin	10	75	75	75	90
11	V03AE03	Lanthanum carbonat	0	0	0	0	90
12	J05AB01	Aciclovir	5	50	50	50	50
14	L01XX05	Hydroxycarbamid	0	50	50	50	50
15	L02BB03	Bicalutamid	0	50	75	75	90
16	L04AD01	Ciclosporin	5	75	75	75	90
17	N02AX02	Tramadol	0	50	50	50	50
19	B01AC07	Dipyridamol	0	75	75	75	90
20	J05AB11	Valaciclovir	5	50	50	50	50
23	L02BB01	Flutamid	0	50	50	50	50
28	L01XE01	Imatinib	0	90	90	90	90
31	P01BC01	Kinin	0	50	50	50	90
32	L02BA01	Tamoxifen	0	50	50	50	90
35	N05AH02	Clozapin	0	50	50	50	50
36	G03BA03	Testosteron	10	90	90	90	90
37	G03HA01	Cyproteron	0	75	75	75	75
38	G04BE03	Sildenafil	3	50	50	50	75
39	G03XB01	Mifepriston	0	50	50	50	75
40	G01AF01	Metronidazol	0	50	50	50	75
42	G03CA03	Østradiol	50	90	90	90	90
44	G04CA01	Alfuzosin	0	50	50	50	75
45	G04BO09	Trospium	0	50	50	50	75
46	H02AB06	Prednisolon	0	90	90	90	90
51	R03CC02	Salbutamol	10	50	50	50	75
54	A02BA01	Cimetidin	0	75	75	75	75
55	A02BA02	Ranitidin	0	75	75	75	75
56	A02BA04	Nizatidin	0	75	75	75	75

## Præsentation af scenarier.

Dette afsnit giver et estimat og grafisk præsentation af, hvor stor lægemiddelreduktion det er muligt at opnå ved brug af de avancerede renseprocesser. Hovedfokus for aflæsning af nedenstående grafer er forholdet mellem sengepladser og spildevandsvolumen. Desuden behandles en række andre specielle scenarier, herunder hospice, privathospital og formaliseret samarbejde (FS). Graferne aflæses på samme vis som ved de virtuelle scenarier, hvor arealet **over en linje** angiver at  $PEC/PNEC < 1$  og dermed er der ikke en miljørisiko. Arealet **under linjen** angiver at  $PEC/PNEC > 1$ , og dermed er en potentiel miljørisiko fra lægemidlet ved udledningen til vandområdet. Se figur 9-1 for eksempler på reduktion ved de avancerede rense processer.

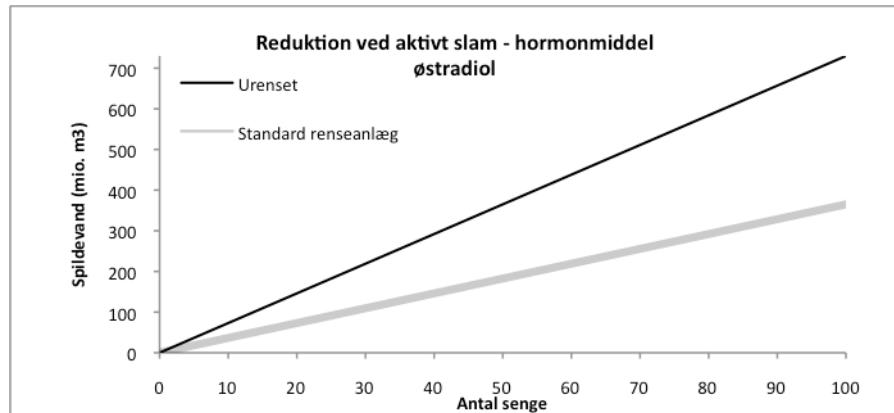


Figur 9-1 Linjerne repræsenterer en reduceret  $PEC/PNEC=1$  ved brug af forskellige avancerede renseprocesser.

## Case: Østradiol - Reduktion ved aktiv slam og avancerede renseprocesser

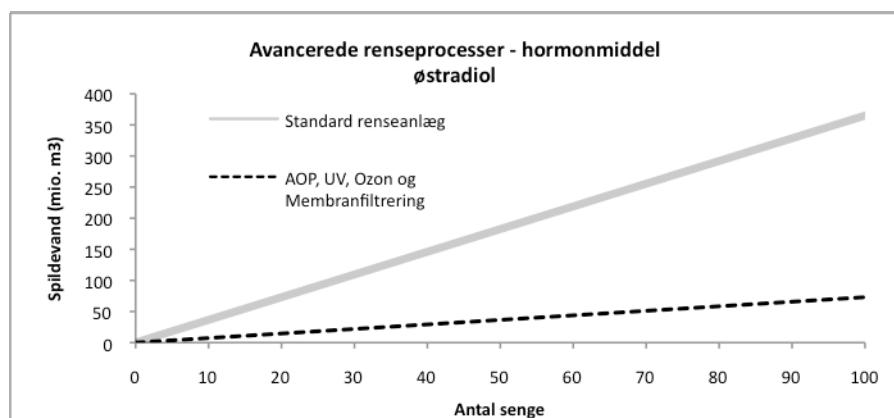
Som tidligere nævnt er det kun få af de lægemidler behandlet i nærværende rapport, som forventes i et vist omfang at blive nedbrudt under aktivt slambehandling i et standard (konventionelt) renseanlæg. Det bør derfor undersøges, om et lægemiddel vil nedbrydes, idet der i den videre beregning skal korrigeres for dette.

Hormonmidlet østradiol er valgt som eksempel, da det forventes at blive reduceret med 50% under passagen af renseanlægget. Dette indregnes i  $PEC_{vandområde}$ . Af figur 9-2 kan det aflæses, at hvis lægemidlet forbruges på 20 sengepladser, skal renseanlægget samlet modtage mere end 73 mio.  $m^3$  spildevand årligt, for at udledningen ikke udgør en miljørisiko.



Figur 9-2 Linjen repræsenterer PEC/PNEC=1 for hormonmidlet østradiol i urensset spildevand og for spildevand, der er behandlet med aktiv slam som i et standard renseanlæg

I tilfælde af at udledningskoncentrationen er for høj, kan der tilføjes en af de avancerede rensepisser, der for østradiol alle reducerer koncentrationen med 90 %. Dermed vil forbrug på 40 senge kræve en spildevandsvolumen på renseanlægget på 7,3 mio. m<sup>3</sup> årligt.

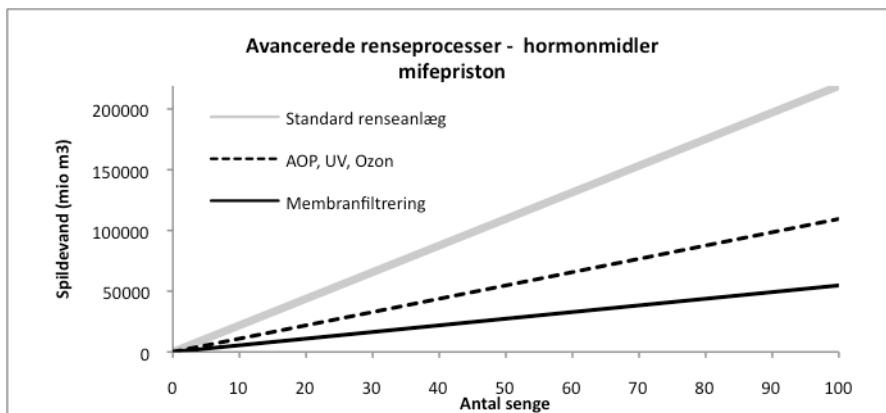


Figur 9-3 Grafen viser de opnåede reduktioner i forhold til et standard renseanlæg. Linjerne repræsenterer PEC/PNEC=1 for et standard renseanlæg og ved reduktion af østradiol under brug af en af de avancerede rensepisser.

#### **Case: Fire stofgrupper - Avancerede rensepisser**

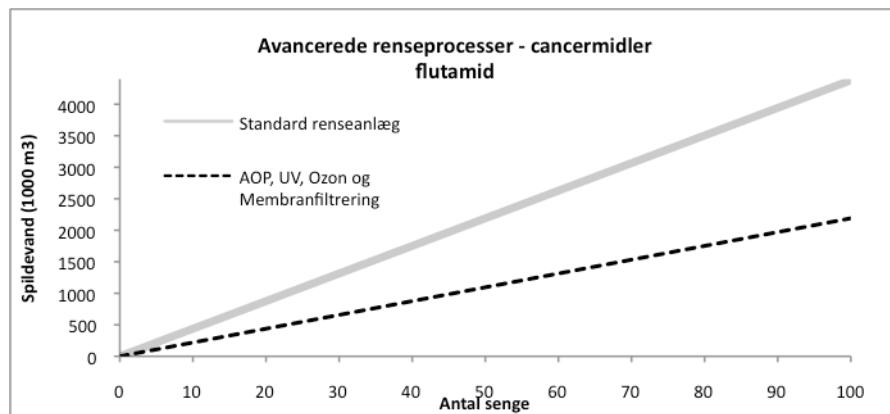
De følgende fire scenarier er baseret på de fire stofgrupper, hormon, cancer, antiparasitære og smertestillende. I figurerne ses de estimerede opnåelige reduktioner for de fire lægemidler mifepriston, flutamid,

metronidazol og tramadol, der har de mest konservative PNEC-værdier. Hormonscenariet er baseret på behandlinger med hormonmidlet mifepriston, et af de to lægemidler hvor estimeret udledningskoncentration potentielt udgør en miljørisiko. Stoffet bliver primært brugt inden for specialet gynækologi og obstetrik. Som det ses af figur 9-4, er muligt at opnå 50% reduktion af lægemidlet mifepriston ved brug af de avancerede renseprocesser ozonering, UV og AOP og 75% ved membranfiltrering.



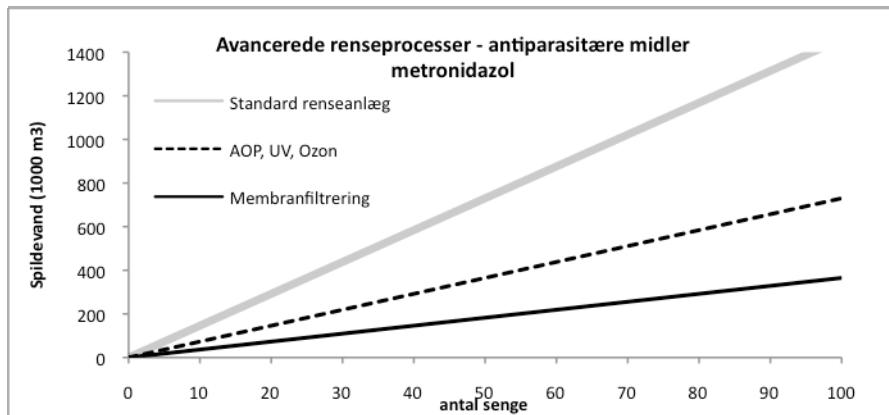
Figur 9-4 Grafen viser de opnåede reduktioner i forhold til et standard renseanlæg. Linjerne repræsenterer PEC/PNEC=1 for et standard renseanlæg og ved reduktion af mifepriston under brug af en af de avancerede renseprocesser.

For cancermidlet flutamid, kan der opnås 50% reduktion for alle de avancerede renseprocesser. Se figur 9-5.



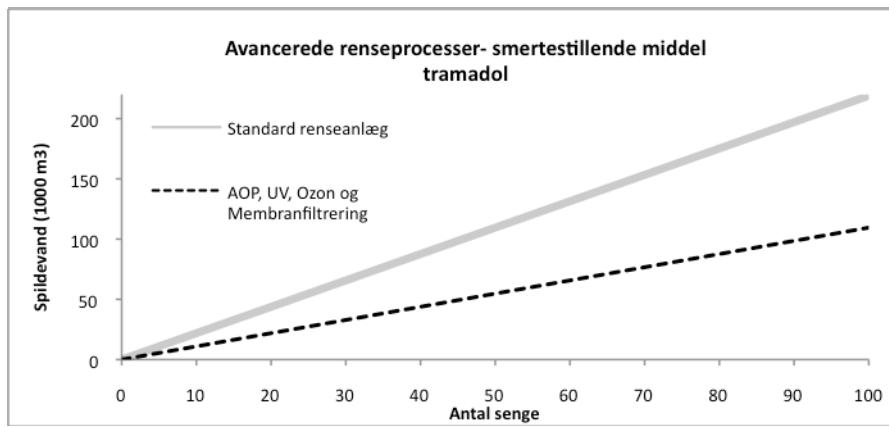
Figur 9-5 Grafen viser de opnåede reduktioner i forhold til et standard renseanlæg. Linjerne repræsenterer PEC/PNEC=1 for et standard renseanlæg og ved reduktion af flutamid under respektivt brug af en af de avancerede renseprocesser.

For det antiparasitære middel, metronidazol, kan det af figuren ses, at der kan opnås 50% reduktion ved UV og AOP og 75% ved membranfiltrering, .



Figur 9-6 Grafen viser de opnåede reduktioner i forhold til et standard renseanlæg. Linjerne repræsenterer PEC/PNEC=1 for et standard renseanlæg og ved reduktion af metronidazol under respektivt brug af en af de avancerede renseprocesser.

For det smertestillende middel kan der opnås 50% reduktion for alle de avancerede renseprocesser. Se figur herunder.



Figur 9-7 Grafen viser de opnåede reduktioner i forhold til et standard renseanlæg. Linjerne repræsenterer PEC/PNEC=1 for et standard renseanlæg og ved reduktion af tramadol under respektivt brug af en af de avancerede renseprocesser.

## 10 Konklusion

Med data indsamlet under dette miljøprojekt og med den udviklede metodik for miljøriskovurdering kan der foretages en vurdering af eksisterende eller planlagte udledninger af speciallægemidler fra sygehussektoren til renseanlæg med henblik på at sikre en beskyttelse af vandmiljøet.

Det vurderes, at der udledes gennemsnitligt 175 m<sup>3</sup> spildevand/seng/år. Sygehusenes spildevand udgør typisk mellem 0,4 og 2,4% af spildevandsvolumenet på renseanlægget.

Kun 8 af 56 speciallægemidler nedbrydes delvist i aktivt slam. Ved passage af et konventionelt renseanlæg er der derfor ikke nogen større fjernelse, da lægemidlerne typisk er udskilt af mennesket i vandopløselige former og derfor ikke binder sig særligt til slampartikler. Det er muligt at beregne udledte mængder af speciallægemidler og at estimere miljøkoncentrationer.

Til vurdering af miljøfarlighed anvendes normalt internationalt validerede data, men der findes sjældent et komplet økotoksikologisk datasæt for speciallægemidlerne. Ikke desto mindre er der alligevel fundet mange økotoksikologiske data tilgængeligt på internettet i officielle databaser udarbejdet af internationalt anerkendte organisationer. Derfor er det muligt at estimere en beskyttelseskonzentration (PNEC) for vandmiljøet for de identificerede 32 potentiel problematiske speciallægemidler.

Miljøriskovurderingen viser, at der ikke er grund til at forvente miljøeffekter i andet end ganske få tilfælde. Dette er de fra styrelsens tidlige rapporter "kendte" problemstoffer fra hormonbehandlinger. Hertil kommer at der også er visse cancermidler, som befinner sig nær risikoområdet, men dog ikke i det.

En række scenarier for både eksisterende sygehuse og for tænkte udledninger viser, at der for langt de fleste stoffer og behandlinger ikke er grund til at forvente effekter i vandmiljøet. Før etablering af specialfunktioner kan der være grund til nærmere at vurdere forbrug og udledning i forhold til oplandets størrelse og type af renseanlæg.

For de lægemidler (hormoner og cancermidler), som overstiger eller nærmer sig kritiske niveauer, og for de behandlinger, der kan have et forbrug af de potentiel problematiske speciallægemidler, vil avancerede

renseprocesser brugt enten som forbehandling eller efterpolering, kunne afhjælpe risikoen for vandmiljøet.

## 11 Litteratur

EMEA (2006) Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use.

DANVA (2009) Sammenligning af rensemetoder for lægemiddelrester i kommunalt spildevand. Sammenfattande resultater fra Stockholm Vattens lægemiddelpunkt.

[http://www.danva.dk/Files/Filer/Arrangementer/NWC09/Presentations/P3\\_Berndt\\_Björlenius\\_tirsdag.pdf](http://www.danva.dk/Files/Filer/Arrangementer/NWC09/Presentations/P3_Berndt_Björlenius_tirsdag.pdf)

Lynettefællesskabet I/S (2005), *Estimering af mængder og koncentrationer af antibiotika afledt fra sygehuse og den primære sundhedssektor i Lynettefællesskabets kloakoplante*, Rapport udarbejdet af DHI - Institut for Vand og Miljø.

Halling-Sørensen, B., Nielsen, S.N., Lanzky, P.F., Ingerslev, F., Lützhøft H.C. and S.E. Jørgensen (1998), *Occurrence, Fate and Effects of Pharmaceutical Substances in the Environment - A Review*, ELSEVIER, Chemosphere, Vol. 36, No. 2, pp 357-393.

Miljøstyrelsen (2002a), *Environmental Assessment of Veterinary Medicinal Products in Denmark*, Miljøprojekt, 659.

Miljøstyrelsen (2002b), *Litteraturudredning vedrørende human medicin i miljøet*, Miljøprojekt, 661.

Miljøstyrelsen (2002c), *Occurrence and fate of antibiotic resistant bacteria in sewage*, Miljøprojekt, 722.

Miljøstyrelsen (2003), *Hormonforstyrrende stoffer og lægemidler i spildevand*, Miljøprojekt, 799.

Miljøstyrelsen (2004), *Degradation of Estrogens in Sewage Treatment Processes*, Miljøprojekt, 899.

Miljøstyrelsen (2005), *Survey of Estrogenic Activity in the Danish Aquatic Environment*, Miljøprojekt, 977.

Miljøstyrelsen (2006), *Tilslutning af industrispildevand til offentlige spildevandsanlæg*, Vejledning fra Miljøstyrelsen, Nr. 2.

## 12 Metodik til vurdering af special-lægemidler i sygehusspildevand

Det følgende er en metodik til, hvordan det er muligt at gennemføre en miljøvurdering af lægemidler i spildevand udledt fra et sygehus eller en sygehusafdeling. Metodikken afspejler den fremgangsmåde, som er anvendt i rapporten. Den nødvendige trinvise dataindsamling er beskrevet med fokus og fremgangsmåde for de enkelte komponenter i vurderingen som samlet udgøres af ni metodebokse.

Metodikken er opbygget, så der i første trin foretages informationsindsamling af grunddata for lægemidler og behandlinger, lægemidlers giftighed, dernæst et trin med koncentrationsberegninger (PEC), og til sidst et trin med selve miljøvurdering. Afslutningsvis gives en række eksempler, hvor scenarier for udbygning af sygehuse kan vurderes i forhold til oplandets spildevandsvolumen og renseanlæggets kapacitet.

Grundlæggende består en miljørisikovurdering i at vurdere forholdet mellem en forventet koncentration af et problematisk lægemiddel, den såkaldte Predicted Environmental Concentration (PEC), og en forventet sikker koncentration af lægemidlet i vandmiljøet, kaldet Predicted No Effect Concentration (PNEC).

Når denne beregnede risikovotient PEC/PNEC er mindre end én ( $PEC/PNEC < 1$ ), forventes der ikke en effekt i vandmiljøet. Hvis der forventes en effekt i vandmiljøet, kan der anvendes tiltag for at afhjælpe dette, som kan omfatte f.eks. forbehandling af spildevand på sygehuset eller efterbehandling på renseanlægget.

I boksene findes henvisninger til de respektive kapitler i nærværende rapport, hvori uddybende information kan findes. Det anbefales, at hovedrapporten læses i sin helhed, før metodedelen benyttes.

Metodeboks 1. Overordnet mål for vurderingen og oversigt over metodebokse.

<b>Er der miljøproblemer forbundet med lægemidler på et sygehus?</b>	
Lægemidler har en effekt på levende organismer og kan påvirke organismer i vandmiljøet. Dette vil være afhængig af mængden af spildevand, som lægemidlet opblandes i, lægemiddelforbruget og lægemidlets giftighed i vandmiljøet.	
<b>Hvad er mit resultat og mine nøgletal?</b>	
Miljørisikovurdering af lægemiddel. Der beregnes forventet koncentration af lægemiddel i vandmiljø og sammenlignes med den forventede sikre koncentration i miljøet (PEC/PNEC over eller under 1).	
<b>Nødvendig viden at skaffe sig:</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Viden om forbrug af problematiske lægemidler på hospital. Lægemidlerne identificeres vha. enten specialer, behandlinger eller nærværende rapports liste over potentielt problematiske lægemidler. Der indhentes forbrugsdata for de problematiske lægemidler til PEC-beregningen.</li> <li>2) Data indsamles på udledning af spildevand fra hospital, samlet i renseanlæggets opland og på opblandingsfaktor for udledning i vandmiljøet. Data bruges ved PEC-beregning.</li> <li>3) PNEC-værdier og <math>F_{WHO}</math> for identificerede potentiel problematiske lægemidler findes i rapporten.</li> </ol>	
<b>Fremgangsmåde</b>	
<i>Lægemidler – (Kapitel 4 og 5 i hovedrapport)</i>	
Identifikation af lægemidler (metodeboks 3.1, 3.2):	Foretages med udgangspunkt enten i lægemidlets navn, ATC-hovedgruppe, behandling eller speciale. Det undersøges, om det står i rapportens liste over 32 problematiske midler.
Forbrug af problematiske lægemidler på sygehus (metodeboks 4):	Data indhentes fra sygehus, myndigheder eller estimeres fra lægemiddelstyrelsens databaser.
Bestemmelse af giftighed i miljøet (metodeboks 5):	PNEC-værdier for potentiel problematiske lægemidler er givet i tilhørende rapport. Alternativt, beregn PNEC på basis af ny data.

<b>Er der miljøproblemer forbundet med lægemidler på et sygehus? (fortsat)</b>	
<i>Spildevand – (Kapitel 7 i hovedrapport) (metodeboks 6)</i>	
Bestemmelse af spildevandsmængden fra sygehus:	Data indhentes fra sygehus, kommune eller renseanlæg. Hvis afledningsdata ikke er tilgængelig anvendes vandforbrugsdata.
Bestemmelse af spildevandsmængde i renseanlæg:	Data indhentes fra kommune eller renseanlæg for total mængden af spildevand.
Bestemmelse af evt. nedbrydning i renseanlæg:	Estimater af nedbrydning ved aktivt slam af problematiske lægemidler er givet i tabel 3 (kapitel 12.5).
Beregning af opblanding i vandmiljø:	Koncentration i miljøet beregnes efter gældende retningslinjer.
<i>PEC beregning – (Kapitel 7 i hovedrapport) (metodeboks 7)</i>	
Samlet beregning af PEC baseret på data indsamlet efter ovenstående.	
<i>Miljørisikovurdering – (Kapitel 8 og 9 i hovedrapport) (metodeboks 8.1 og 8.2)</i>	
Vurdering af miljørisiko og eventuelle afhjælpende foranstaltninger.	

## 12.1 Informationsindsamling

Metodeboks 2. Baggrundsinformation.

<b>Hvor kan jeg finde baggrundsinformation om lægemidler og miljøforhold?</b>
Miljøprojekt nr. 661/2002: Litteraturudredning vedrørende human medicin i miljøet. Miljøprojekt nr. 659/2002: Environmental Assessment of Veterinary Medicinal Products in Denmark. Miljøprojekt nr. 799/2003: Hormonforstyrrende stoffer og lægemidler i spildevand. Miljøprojekt nr. 899/2004: Degradation of estrogens i sewage treatment processes. Miljøprojekt nr. 977/2005: Survey of Estrogenic Activity in the Danish Aquatic Environment. Miljøprojekt nr. 1189/2007: Begrænsning af humane lægemiddelrester og antibiotikaresistens i spildevand med fokus på reduktion ved kilden. Miljøstyrelsens vejledning nr. 2/2006: Tilslutning af industrispildevand til offentlige spildevandsanlæg.  Miljøprojekt (under afslutning efterår 2010) om test og/eller demonstration af teknologier og tiltag, der kan medvirke til at reducere indholdet af medicinrester mm. i udledningen til kloak fra hospitaler, f.eks. tekniske muligheder for forrensning af hospitalsspildevand.
<b>Andre informationskilder og videnscentre:</b>
By- og Landskabsstyrelsen (vandenheten) Miljøstyrelsen (kemikaliekontor) Lægemiddelstyrelsen (databaser og info om nye lægemidler) Sundhedsstyrelsen Kommunernes Landsforening DANVA og Lynettefællesskabet ( <a href="http://www.danva.dk">www.danva.dk</a> ) Københavns universitet (KU FARMA) Regionscentre Videnscenter for miljøforvaltning af spildevand ( <a href="http://www.spildevandsinfo.dk">www.spildevandsinfo.dk</a> )
<b>Internationalt</b>
Både i Tyskland (Umwelts Bundesamt, <a href="http://www.uba.de">www.uba.de</a> ), Norge (Statens Forurensningstilsyn, <a href="http://www.sft.no">www.sft.no</a> ) og Sverige (Naturvårdsverket og <a href="http://www.fass.se">www.fass.se</a> ) har lægemidler i miljøet været højt på den offentlige dagsorden.

## Metodeboks 3.1. Identifikation af potentielt problematiske lægemidler

<b>Hvordan identificeres de lægemidler, som er potentielt problematiske for miljøet?</b>	
Identifikation af lægemidler kan foregå enten ved:	
1) udgangspunkt i viden om hvilke lægemidler, der benyttes. (behandles i denne metodeboks)	
eller,	
2) gennem viden om hvilke specialer eller behandling, der (skal) udbydes. (Gennemgås i næste metodeboks 3.2)	
<b>Hvad er mit resultat og mine nøgletal?</b>	
En liste over lægemidler og de relevante ATC-hovedgrupper, som må anses som potentielt problematiske ved udledning af spildevand fra sygehuset.	
<b>Nødvendig viden at skaffe sig:</b>	
Lægemiddelnavn, dvs. navn på aktivstof, og ATC kode	
<b>Fremgangsmåde ved 1)</b>	
Har kun produktnavn:	Navn på lægemiddel indhentes ved at kontakte producent eller undersøge lægemiddelstatistik på en af følgende: <a href="http://www.medstat.dk">www.medstat.dk</a> <a href="http://www.medicinhåndbogen.dk">www.medicinhåndbogen.dk</a> <a href="http://www.medicin.dk">www.medicin.dk</a> .
Har navn på lægemiddel:	Lægemiddelnavnet checkes mod tabel 1 (kapitel 12.5), der dækker de 32 potentielt problematiske speciallægemidler identificeret i nærværende rapport. Findes lægemidlet ikke på listen, bør det undersøges, om det er et nyt lægemiddel. Er det ikke det, foretages der ikke yderligere, da lægemidlet er indgået i vurderingen i nærværende rapport.
Har ATC-kode:	Koden checkes mod tabel 1 (kapitel 12.5), der dækker de 32 problematiske speciallægemidler identificeret i nærværende rapport. Findes koden ikke på listen, bør det undersøges, om det er et nyt lægemiddel i lægemiddelstyrelsens databaser. Hvis der kun er information om anatomisk hovedgruppe, gå til metodeboks 3.2.

## Metodeboks 3.2. Miljøproblematiske behandlinger

<b>Hvordan identificeres lægemidler, der er potentielt problematiske for miljøet gennem specialer eller behandlinger?</b>	
Enten via viden om hvilke specialer, der oprettes eller viden om hvilke behandlinger, der udbydes på et eksisterende eller kommende hospital.	
<b>Hvad er mit resultat og mine nøgletal?</b>	
Liste over identificerede problematiske lægemidler med dertilhørende ATC-hovedgruppe, som må anses som potentielt problematiske ved udledning af spildevand fra sygehuset.	
<b>Nødvendig viden at skaffe sig:</b>	
Viden om hvilke specialer, der oprettes eller behandlinger der (skal) tilbydes.	
<b>Fremgangsmåde 2)</b> (jf. vejledningsboks 3.1)	
Har navne på specialer eller behandling:	Check mod tabel 2 (kapitel 12.5) med udgangspunkt i specialer (venstre side) eller behandlinger (øverste række) og aflæs ATC-anatomisk hovedgruppe. For yderligere information vedrørende forståelse af ATC-systemet, se info-boks 2 (kapitel 12.5). Grundlæggende opnås et bredere udsnit af lægemidler gennem speciale end gennem behandling. Det gælder for begge, at det ikke nødvendigvis forholder sig sådan, at alle fundne lægemidler bruges på hospitalet.
Har ATC-kode:	Fra listen over problematiske stoffer (tabel 1 i kapitel 12.5) identificeres de lægemidler, der har samme ATC-anatomisk hovedgruppe (det første bogstav). De bruges som modelstoffer for miljøvurderingen.

## Metodeboks 4. Bestemmelse af lægemiddelforbrug

<b>Hvordan bestemmes mængden af forbrugt lægemiddel?</b>	
Bestemmelse af mængde forbrugt lægemiddel på et hospital kan udledes på tre forskellige måder alt efter hvilke data, der er tilgængelige. Nedenstående metoder er rangordnet efter mest retvisende resultat. Forbrug af lægemiddel er det ene centrale element i PEC-beregningen, det andet element er spildevandsmængden, som gennemgås i metodeboks 6.	
<b>Hvad er mit resultat og mine nøgletal?</b>	
Totalforbrug af aktivt stof i lægemiddel på hospital i vægt/år.	
<b>Nødvendig viden at skaffe sig:</b>	
Data for forventet eller aktuelt forbrug og omregningsfaktor $F_{WHO}$ på lægemidler.	
<b>Fremgangsmåde</b>	
Indhent oplysninger på $F_{WHO}$ for de problematiske lægemidler:	$F_{WHO}$ bruges til at omregne fra lægemiddelmængde i DDD til mængde aktiv stof og skal benyttes i beregningsmodellen for PEC. $F_{WHO}$ -faktoren kan for de fleste problematiske lægemidler findes i tabel 1 (kapitel 12.5).
<i>Metode 1:</i>	
Find årsforbruget af lægemiddel direkte:	Spørg planlægger, rådgiver, regionsmyndighed m.m. om forventet eller aktuelt årlig lægemiddelforbrug på sygehuset målt i DDD
<i>Metode 2:</i>	
Find årsforbruget af lægemiddel via behandling eller speciale:	Indhent tal for antallet af senge på de afdelinger/afsnit, der udfører problematisk behandling, eller for afdeling/afsnit, hvortil et problematisk speciale er tilknyttet. Som værst tænkelige scenarium antages det, at der behandles patienter med lægemidlet i det opgjorte antal sene hele året.
<i>Metode 3:</i>	
Find årsforbruget af lægemiddel via antal sengedage med behandling:	Hvis det kan sandsynliggøres, at der behandles færre patienter end et helt afsnit, kan der indhentes tal for antal sengedage med de relevante behandlinger.

<b>Hvordan bestemmes mængden af forbrugt lægemiddel? (fortsat)</b>	
<i>Justeringer af beregning</i>	
Forbrug i primærsektor og/eller flere sygehuse i opland til renseanlæg:	Speciallægemidler bruges som hovedregel ikke i primærsektoren, men det bør checkes om et sådan forbrug finder sted. Brug <a href="http://www.medstat.dk">www.medstat.dk</a> , hvor der vælges primærsektor. Hvis der afledes fra flere sygehuse i samme opland, skal forbruget af de identificerede lægemidler medtages som grundbelastning. Hvis et regionsforbrug konstateres i primærsektor eller på andre sygehuse, kan forbruget lokalt opgøres forholdsmaessigt til befolningsgrundlaget for det relevante renseanlæg og tillægges.
Forbrugs- og belastningsperioder:	Hvis behandling sker i kortere planlagte perioder, kan dette forbrug bruges som grundlag, men da skal spildevandsmængde tilpasses samme tidsrum.

Metodeboks 5. Lægemidlers miljøfarlighed (PNEC).

<b>Hvor giftige er lægemidlerne, der er potentielt problematiske for miljøet?</b>	
De potentielt problematiske lægemidlers økotoksicitet baseres på standard økotoksikologiske test og anden relevant information.	
<b>Hvad er mit resultat og mine nøgletal?</b>	
En beskyttelseskonzentration for vandmiljø (PNEC).	
<b>Nødvendig viden at skaffe sig:</b>	
PNEC baseret på økotoksikologiske test, som findes i nærværende rapport	
<b>Fremgangsmåde</b>	
Har lægemiddelnavn:	PNEC for lægemiddel aflæses i tabel 1 (kapitel 12.5) til brug for senere beregning af risikokvotient.
Har kun ATC-kode/anatomisk hovedgruppe:	Med udgangspunkt i tabel 1 vælges lægemidlet med mest konservative PNEC (mindste tal) inden for samme ATC-anatomiske hovedgruppe (første bogstav i kode). Det bruges som grundlag for en vurdering, som derved bliver det værst tænkelige scenario.
Har lægemiddelnavn, men det står ikke på listen over de 32 problematiske lægemidler	Findes lægemidlet ikke på listen, bør det undersøges, om det er et nyt lægemiddel. Er det ikke, foretages der ikke yderligere, da lægemidlet er indgået i vurderingen i nærværende rapport. Hvis det er et nyt middel, tages der kontakt til Lægemiddelstyrelsen for information vedrørende økotoksikologi i midlets fortrolige dossier. Her identificeres en PNEC for vandmiljø og grundlæggende data, hvis midlet regnes for problematisk for miljøet.
Har navne på specialer eller behandling:	Check mod tabel 2 (kapitel 12.5) med udgangspunkt i specialer (venstre side) eller behandlinger (øverste række) og aflæs ATC-anatomisk hovedgruppe efter samme fremgangsmåde som i metodeboks 3.2. Gå til ATC linien ovenfor.

Metodeboks 6: Indsamling af spildevandsdata.

<b>Hvor stor opblanding sker der for lægemidlerne i nøglepunkterne sygehusspildevand, renseanlæg og vandmiljø?</b>	
Bestemmelse af opblanding foregår med udgangspunkt i identifikation af spildevandsvolumen.	
<b>Hvad er mit resultat og mine nøgletal?</b>	
Data for udledt spildevandsmængde fra sygehus, total spildevandsmængde i indløbet til renseanlæg og beregning af spildevandsopblanding i vandmiljø. Det primære nøgletal er spildevandsvolumen på renseanlæg, som sammen med mængden af lægemiddel fra metodeboks 4 skal lede til koncentrationen.	
<b>Nødvendig viden at skaffe sig:</b>	
Afledningsdata på spildevand eller for vandforbrug for sygehus. Oplandsdata og spildevandsmængder i renseanlæg og faktor for opblanding med vandmiljø.	
<b>Fremgangsmåde</b>	
Find årlig udledning af spildevand fra sygehus:	Data for sygehusets spildevand ( $V_{hospital}$ ) indhentes fra sygehus, forsyningselskab, kommune eller renseanlæg. Hvis afledningsdata ikke er tilgængelig, anvendes tal for sygehusets vandforbrug. I tilfælde hvor der er tale om planlægning af nyt eller større ændring af sygehus, estimeres spildevandsmængden for hospitalet med udgangspunkt i $175 \text{ m}^3 \text{ vand/seng/år}$ . Se ligning 1 nedenfor.
<i>Ligning 1:</i> $V_{hospital} = \text{Total antal senge} \times 175 \text{ m}^3 / \text{år}$	
Identificer renseanlæg:	Det renseanlæg, som sygehuset er tilsluttet, og renseanlæggets opland identificeres. Hvis der er flere sygehuse tilsluttet husk da, at justere lægemiddelforbrug jævnfør metodeboks 4.
Find årlig spildevandsvolumen i renseanlæg:	Spildevandsdata indhentes fra kommune eller renseanlæg for totalmængden af spildevand i indløb til renseanlæg ( $V_{renseanlæg}$ ). Normalt indgår et eksisterende sygehus' afledning i det totale indløbsvolumen. Hvis bidraget fra nyt/ændret sygehus ændrer det samlede spildevandsvolumen væsentligt, eller oplandet ændres, så sygehusets andel stiger, bør spildevandsmængde for renseanlæg korrigeres herfor.

<b>Hvor stor opblanding sker der for lægemidlerne i nøglepunkterne sygehusspildevand, renseanlæg og vandmiljø? (fortsat)</b>	
Bestem nedbrydningsfaktor ved aktiv slam:	I første kolonne i tabel 3 (kapitel 12.5) ses den eventuelle nedbrydning, der vil forekomme i et konventionelt renseanlæg med aktivt slam.
Valg af faktor for opblanding i vandmiljø:	Opblanding i vandmiljøet beregnes efter gældende retningslinjer. I mangel af anden information bruges en faktor 10. I metodeboks 7, ligning 2 til 4 er der anvendt faktor 10.

## 12.2 Beregning af PEC

Metodeboks 7. Beregning af lægemiddelkoncentration i spildevand.

<b>Hvordan beregnes PEC for hospital, renseanlæg og vandmiljø?</b>	
Beregning af udledningskoncentrationer (PEC) er baseret på mængden af lægemiddel og på spildevandsvolumen fundet i henholdsvis metodebokse 4 og 6. I praksis anvendes kun $PEC_{vandmiljø}$ til miljørisikovurderingen (metodeboks 8).	
<b>Hvad er mit resultat og mine nøgletal?</b>	
Koncentrationen af problematisk lægemiddel i spildevandet i nøglepunkterne hospital, indløb til renseanlæg og vandmiljø.	
<b>Nødvendig viden at skaffe sig:</b>	
Data fremskaffet i metodebokse 4, 5 og 6.	
<b>Fremgangsmåde</b>	
PEC <sub>hospital</sub> :	PEC ved udløb fra hospital beregnes som vægt af aktivstof per år divideret med årlig spildevandsudledning fra hospital. Se ligning 2. Det bør desuden undersøges, om der er flere hospitaler inden for samme opland. I så tilfælde indberegnes forbrug fra disse i DDD <sub>hospital</sub> .
<p><i>Ligning 2:</i></p> $PEC_{hospital} [\mu g/L] = \frac{DDD_{hospital} \times F_{WHO}}{V_{hospital} [L]}$	
PEC <sub>indløb renseanlæg</sub> :	PEC ved indløb til renseanlæg beregnes som samlet vægt af aktivstof per år forbrugt i renseanlæggets opland divideret med årlig spildevandsvolumen i renseanlægget. Se ligning 3.
<p><i>Ligning 3:</i></p> $PEC_{indløbrenseanlæg} [\mu g/L] = \frac{(DDD_{hospital} + DDD_{primærsektor}) \times F_{WHO}}{V_{renseanlæg} [L]}$	
PEC <sub>vandmiljø</sub> :	Ved opblanding i vandmiljø beregnes PEC efter gældende retningslinjer. Der i ligning 4 brugt faktor 10 som standard.
<p><i>Ligning 4:</i></p> $PEC_{vandmiljø} [\mu g/L] = \frac{\text{indløb renseanlæg } \mu g}{10} L$	

## 12.3 Miljørisikovurdering

Metodeboks 8.1: Vurdering af risiko for effekter i vandmiljøet.

<b>Hvordan foretages en risikovurdering for vandmiljøet?</b>	
På baggrund af risikokvotienten PEC/PNEC, hvor PEC-værdier sættes i forhold til lægemidlernes giftighed for vandmiljøet (PNEC), vurderes det, om der er risiko for effekter i vandmiljøet.	
<b>Hvad er mit resultat og mine nøgletal?</b>	
En vurdering af om et givent lægemiddelforbrug i forhold til en spildevandmængde vil give effekt i vandmiljøet.	
<b>Nødvendig viden at skaffe sig:</b>	
PEC data fra beregninger i metodeboks 7 og PNEC-værdier udledt fra metodeboks 5.	
<b>Fremgangsmåde</b>	
Vurdér om PEC/PNEC er over eller under 1:  	Hvis PEC/PNEC er over 1 (én), overstiger koncentrationen i miljøet beskyttelseskonzentrationen, og der er risiko for effekter. Er risikokvotienten under én, er der ingen miljørisiko ved udledningen af lægemidlet.

## 12.4 Alternativ metode

Metodeboks 8.2: Vurdering af risiko for effekter i vandmiljø ud fra eksempler.

<b>Hvordan foretages en alternativ risikovurdering af effekter i vandmiljø?</b>
Med udgangspunkt i et problematisk lægemiddels PNEC-værdi og $F_{WHO}$ opsættes en ligning for $PEC/PNEC=1$ , hvorefter forholdet mellem antal senge og spildevandsvolumen kan vurderes.
<b>Hvad er mit resultat og mine nøgletal?</b>
En vurdering af om et givent forhold mellem antal senge og spildevandmængde vil udgøre en potentiel negativ effekt for vandmiljøet.
<b>Nødvendig viden at skaffe sig:</b>
$F_{WHO}$ og PNEC data på de problematiske lægemidler identificeret via metodeboks 3.1 og/eller 3.2
<b>Fremgangsmåde:</b>
Se nedenstående infoboks 1:

Info-boks 1. Vurdering af miljørisiko fra problematiske lægemidler i forbindelse med udledning spildevand ved hjælp af eksempler.

Her undersøges, om forholdet mellem antal sengepladser og sygehusets andel af oplandets spildevand har betydning i forhold til miljørisiko. I praksis er der en række tilfælde, hvor dette kunne tænkes at opstå, og eksempler på relevante scenarier kunne være i forbindelse med :

- Geografisk omstrukturering af sygehusudbuddet i en region
- I tilfælde af etablering af et formaliseret samarbejde sygehuse imellem
- Ved ansøgning om etablering af nye specialer ifm. specialplanlægningen.

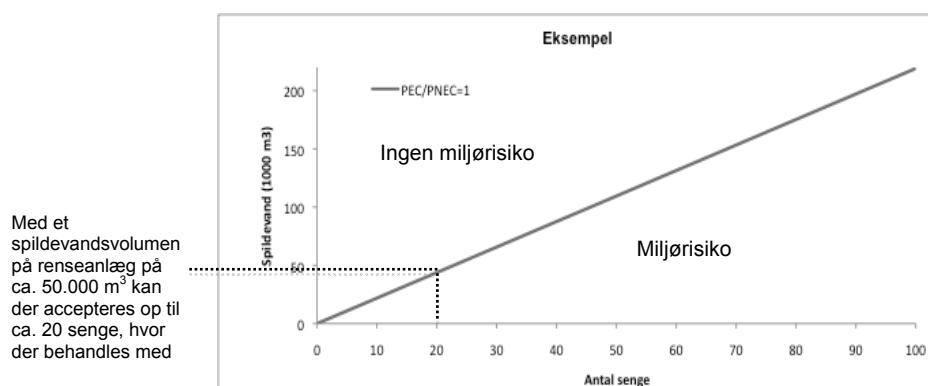
Metoden bygger på, at risikokvotienten (PEC/PNEC) ikke må overskride 1 (én).

Beregningssmodellen vist herunder giver en grafisk afbildning af, hvad forholdet skal være mellem antallet af senge og spildevandmængden ved indløb til renseanlæg, for at udledningen ikke udgør en potentiel risiko for miljøet (figur 1). Beregningssmodellen ser ud som følger:

$$\frac{F_{WHO} \times \text{senge} \times 365 \text{ dage}}{\text{Initialopblandningsfaktor} \times \text{PNEC}} = \text{Spildevand}_{\text{indløb renseanlæg}}$$

I beregningen er det antallet af senge, der er brugt som basis. Hvis de indhentede oplysninger er givet i sengedage, må disse korrigeres ved at dividere sengedage med 365.

$$\text{Senge} = \frac{\text{Sengedage}}{365}$$

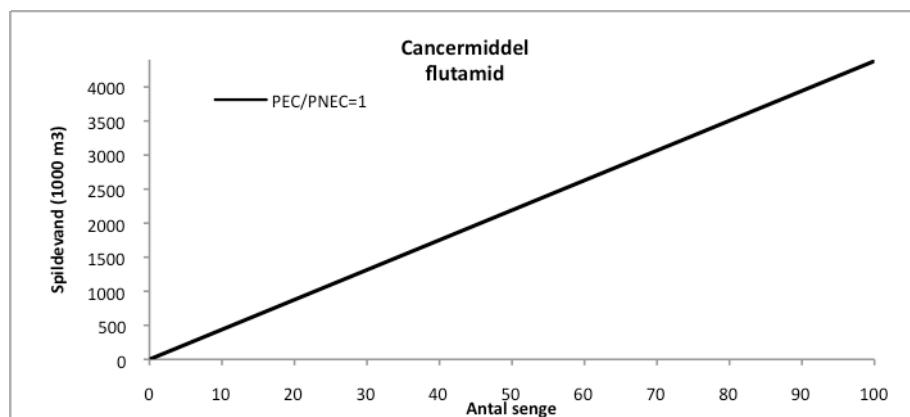


Figur 1. Grafen viser PEC/PNEC=1 illustreret ved ret linje for et givet lægemiddel anvendt i en mængde (knyttet til antal senge). Området over linjen angiver, at mængden af spildevand i oplandet er tilstrækkeligt til at modtage lægemidlet uden risiko for effekter i vandmiljøet, mens der i området under linjen er en risiko.

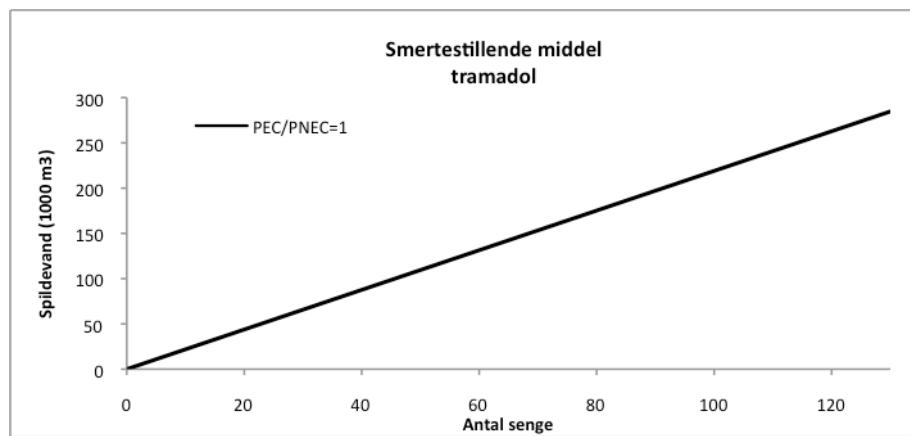
Info-boks 1 (fortsat). Vurdering af miljørisiko fra problematiske lægemidler i forbindelse med udledning spildevand ved hjælp af eksempler.

### Eksempler

I det følgende vil der blive vist to eksempler, en for lægemiddelgruppen cancermidler og en for smertestillende, og hvor den mest konservative PNEC-værdi er brugt.  
Eksemplerne kan bruges til at aflæse, om det givne lægemiddel udgør en miljørisiko med et givet antal senge og spildevandsvolumen i renseanlægget.



Figur 2. På grafen ses forholdet mellem antallet af senge og nødvendige mængde af spildevand, for at udledningen ikke udgør en miljørisiko.



Figur 3. På grafen ses forholdet mellem antallet af senge og den nødvendige mængde spildevand, for at udledningen ikke udgør en miljørisiko.

Hvis der undersøges for et andet lægemiddel indenfor samme ATC-anatomiske hovedgruppe, vil det med samme eller en højere PNEC eller lavere  $F_{WHO}$  ikke udgøre en miljørisiko, hvis forholdet mellem senge og spildevandsvolumen ligger over linjen.

## 12.5 Tabeller, figurer og informationsboks

Tabel 1. Liste over de potentielt problematiske lægemidler med dertilhørende relevante data

ATC - kode	Lægemiddelnavn	Behandlingsformål	F <sub>WHO</sub>	PNEC (Bemærk forskellige enheder)
A02BA01	Cimetidin	Midler mod mavesår	0,8	271 µg/L
A02BA02	Ranitidin	Midler mod mavesår	0,3	320 µg/L
A02BA04	Nizatidin	Midler mod mavesår	0,3	9,9 g/L
B01AC07	Dipyridamol	Blodplade aggegationshæmmer	0,4	2,4 µg/L
G01AF01	Metronidazol	Hormoner og hormonlignende Amøber og protozoer Antibakteriel	0,5	12,5 µg/L
G03BA03	Testosteron	Hormoner og hormonlignende	0,12	0,5 µg/L
G04BE03	Sildenafil	Hormoner og hormonlignende	0,05	9,5 µg/L
G04BD09	Trospium	Hormoner og hormonlignende	0,04	10 µg/L
G03CA03	Østradiol	Hormoner og hormonlignende	0,002	0,1 ng/L
G03HA01	Cyproteron	Hormoner og hormonlignende	0,1	2,4 µg/L
G03XB01	Mifepriston	Hormoner og hormonlignende	0,6	0,1 ng/L
G04CA01	Alfuzosin	Hormoner og hormonlignende	0,0075	52,7 µg/L
H02AB04	Methylprednisolon	Hæmmer inflammation	0,0075	
H02AB06	Prednisolon	Hæmmer inflammation	0,01	0,2 µg/L
J05AB01	Aaciclovir	Antiviralt middel	4	200 µg/L
J05AB11	Valaciclovir	Antiviralt middel	3	200 µg/L
L01BC06	Capecitabin	Cancermiddel	-	0,58 µg/L
L01XE01	Imatinib	Proteinkinasehæmmere	-	960 µg/L
L01XX05	Hydroxycarbamid	Cancermiddel	-	555 µg/L
L02BA01	Tamoxifen	Hormonantagonister	0,02	0,49 µg/L
L02BB01	Flutamid	Cancermiddel (Anti-androgen)	0,75	0,1 µg/L
L02BB03	Bicalutamid	Cancermiddel	0,05	1 µg/L
L04AD01	Ciclosporin	Calcineurin-hæmmere	0,25	7,35 µg/L
N05AH02	Clozapin	Diazepiner	0,3	0,31 µg/L
N02AX02	Tramadol	Stærke smørter – opioid	0,3	5 µg/L
P01BC01	Kinin	Amøber og protozoer	1,5	100 µg/L
R03CC02	Salbutamol	Adrenerge midler (systemisk brug)	0,012	243 µg/L
V03AE03	Lanthanum carbonat	Kontrastvæske	-	24 mg/L
V08AB02	Iohexol (iod)	Kontrastvæske	-	1,0 g/L
V08AB05	Iopromid (iod)	Kontrastvæske	-	1,0 g/L
V08AB07	Ioversol (iod)	Kontrastvæske	-	1,0 g/L
V08AB09	Iodixanol (iod)	Kontrastvæske	-	1,0 g/L
V08AB10	Iomeprol (iod)	Kontrastvæske	-	1,0 g/L

Info-boks 2. ATC-systemet for lægemidler

ATC-systemet inddeler humane lægemidler efter deres primære indholdsstof og virkeområde i fjorten anatomiske hovedgrupper:

- A : Lægemidler til fordøjelse og stofskifte
- B : Lægemidler udvundet af blod, lægemidler til bloddannende organer
- C : Lægemidler til hjerte og kredsløb
- D : Hudmidler
- G : Kønshormoner, gynækologiske lægemidler og urinvejsmidler
- H : Hormoner til systemisk brug
- J : Systemiske lægemidler mod infektionssygdomme
- L : Cancermidler og lægemidler til immunsystemet
- M : Lægemidler til muskler, led og knogler
- N : Lægemidler til nervesystemet
- P : Lægemidler til parasitter
- R : Lægemidler til åndedrætsorganer
- S : Lægemidler til sanseorganer
- V : Diverse

Hver hovedgruppe følges af :

en terapeutisk/farmakologisk undergruppe (2. niveau)  
to kemiske/terapeutiske/farmakologiske undergrupper (3. og 4. niveau) en  
undergruppe for kemisk substans (5. niveau).

Eksempel:

Det smertestillende stof, acetylsalicylsyre, har ATC-koden **N02BA01** som kan oversættes til følgende:

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

Tabel 2. Kombinationer af lægelige specialer til potentielt problematiske behandlinger og deres ATC-anatomiske hovedgruppe

		Behandlinger											
Speciale		Mave-sår	Hjerte/ blod	Hormon/ hormon-lignende	Anti-virale	Immuno-suppres siv	Cancer/ leukæmi	*Smerte- stillende	SSRI	Antipara- sitære	Astma/ KOL	Kontrast	
ATC hovedgruppe		A	B	H, G	J	L	L	N	N	P, G	R	V	
Intern Medicin	Endokrinologi			X									
	Gastroenterologi og hepatologi	X		X	X		X						
	Geriatri	X	X	X			X	X	X				
	Hæmatologi			X		X	X						
	Infektionsmedicin				X						X		
	Kardiologi		X										
	Lungesygdomme			X			X				X		
	Nefrologi					X							
	Reumatologi			X		X							
Kirurgiske	Karkirurgi							X					
	Kirurgi								X				
	Plastikkirurgi								X				
	Thoraxkirurgi									X			
	Urologi			X			X	X					
	Ortopædisk kirurgi							X					
	Gynækologi og obstetrik			X			X	X					
	Oto-rhino-laryngologi						X	X					
	Oftalmologi						X	X					
	Neurokirurgi						X	X					
Øvrige medicinske	Tand-, mund- og kæbekirurgi							X					
	Neurologi	X				X	X						
	Klinisk onkologi			X			X						
	Pædiatri	X	X	X	X	X	X	X	X				
	Dermato-venerologi			X	X	X							
Tværgående	Arbejdsmedicin												
	Anæstesiologi							X					
	Patologisk anatomi og cytologi												
	Diagnostisk radiologi										X		
	Klinisk biokemi												
	Klinisk mikrobiologi												
	Klinisk farmakologi												
	Klinisk fysiologi/nuklearmedicin												
	Klinisk genetik												
Psykiatriske	Klinisk immunologi												
	Psykiatri								X				
	Børne- og ungdomspsykiatri								X				

\* Behandlingen er ikke afdelingsspecifikt, og udføres på tværs af specialerne på en lang række afdelinger.

Table 3. Oversigt over nedbrydning af de 32 identificerede potentiel problematiske speciallægemidler i aktivt slam og ved avancerede renseprocesser. AOP: Avancerede Oxidations Processer. \* Ekspertvurdering baseret på oplysninger i appendiks 5 om bionedbrydning. \*\* Ekspertvurdering baseret på litteraturoplysninger på lignende stoffer.

Stof nr.	ATC kode	Lægemiddel	Fjernelsesgrad (R%) af stoffet ved renseteknologi				
			Aktivt slam *	AOP**	UV-bestråling **	Ozonering**	Membran filtrering**
2	V08AB09	Iodixanol (iod)	0	50	75	75	90
5	V08AB02	Iohexol (iod)	0	50	75	75	90
6	V08AB10	Iomeprol (iod)	0	50	75	75	90
7	V08AB07	Ioversol (iod)	0	50	75	75	90
8	V08AB05	Iopromid (iod)	0	50	75	75	90
9	L01BC06	Capecitabin	10	75	75	75	90
11	V03AE03	Lanthanum carbonat	0	0	0	0	90
12	J05AB01	Aciclovir	5	50	50	50	50
14	L01XX05	Hydroxycarbamid	0	50	50	50	50
15	L02BB03	Bicalutamid	0	50	75	75	90
16	L04AD01	Ciclosporin	5	75	75	75	90
17	N02AX02	Tramadol	0	50	50	50	50
19	B01AC07	Dipyridamol	0	75	75	75	90
20	J05AB11	Valaciclovir	5	50	50	50	50
23	L02BB01	Flutamid	0	50	50	50	50
28	L01XE01	Imatinib	0	90	90	90	90
31	P01BC01	Kinin	0	50	50	50	90
32	L02BA01	Tamoxifen	0	50	50	50	90
35	N05AH02	Clozapin	0	50	50	50	50
36	G03BA03	Testosteron	10	90	90	90	90
37	G03HA01	Cyproteron	0	75	75	75	75
38	G04BE03	Sildenafil	3	50	50	50	75
39	G03XB01	Mifepriston	0	50	50	50	75
40	G01AF01	Metronidazol	0	50	50	50	75
42	G03CA03	Østradiol	50	90	90	90	90
44	G04CA01	Alfuzosin	0	50	50	50	75
45	G04BO09	Trospium	0	50	50	50	75
46	H02AB06	Prednisolon	0	90	90	90	90

Speciallægemidler i spildevand fra sygehus

Stof nr.	ATC kode	Lægemiddel	Aktivt slam *	AOP**	UV-bestrålning **	Ozonering**	Membran filtrering**
51	R03CC02	Salbutamol	10	50	50	50	75
54	A02BA01	Cimetidin	0	75	75	75	75
55	A02BA02	Ranitidin	0	75	75	75	75
56	A02BA04	Nizatidin	0	75	75	75	75