

Forslag til administrationsgrundlag for lægemiddelstoffer i hospitalsspildevand

**Anbefalede maksimale koncentrationer ved tilslutning til
kloak**

Input til KL's Arbejdsgruppe omkring hospitalsspildevand



**Esbjerg, Hvidovre, Hjørring, Københavns, Køge,
Odense, Slagelse og Aalborg Kommuner samt
Lynettefællesskabet I/S og Aarhus Vand A/S**

**Rapport
Juni 2013**

Denne rapport er blevet udarbejdet i henhold til DHI's kvalitetstyringssystem
certificeret af DNV og i overensstemmelse med

Quality Management
ISO 9001



Ledelsessystem
for
kvalitet
certificeret i henhold til
DS/EN ISO 9001
af
Det Norske Veritas,
Business Assurance,
Danmark A/S

Godkendt af

21-06-2013

X 

Approved by

Signed by: Morten Rungø

Forslag til administrationsgrundlag for lægemiddelstoffer i hospitalsspildevand

Anbefalede maksimale koncentrationer ved tilslutning
til kloak

Input til KL's Arbejdsgruppe omkring
hospitalsspildevand

Udarbejdet for Esbjerg, Hvidovre, Hjørring, Københavns, Køge, Odense,
Slagelse og Aalborg Kommuner samt Lynettefællesskabet
I/S og Aarhus Vand A/S



Repræsenteret ved Morten Beha Pedersen, Hvidovre Kommune

Kilde: <http://www.naturalmedicine.com>

Project No	11812581
Klassifikation	Åben

Forfattere	Ulf Nielsen
	Dorte Rasmussen
	Christine Anna Hastrup
	Tina Slothuus



Indholdsfortegnelse

1	Baggrund.....	5
2	Formål.....	7
3	Udvælgelse af eksempelhospitaler og potentielt miljøfarlige lægemiddelstoffer	9
3.1	Udvælgelse af eksempelhospitaler.....	9
3.2	Udvælgelse af potentielt miljøfarlige lægemiddelstoffer	10
4	Miljødatasøgning og opstilling af PNEC-værdier.....	13
4.1	Miljødatasøgning.....	13
4.2	Principper for afledning af PNEC	13
4.3	Stabilitetsscore.....	14
5	Fjernelsesgrad i kommunale renseanlæg	17
6	ABC-vurderinger af lægemidlerne	19
7	Udvælgelse af lægemiddelstoffer til opstilling af anbefalede maksimale koncentrationer.....	21
8	Anbefalede maksimale koncentrationer	25
9	Bestemmelse af stofkoncentrationer i spildevand	29
10	Referencer	31

Bilag

A	ATC grupper.....	27
B	Fjernelsesgrader.....	31
C	ABC vurderinger.....	35
D	Marine PNEC-værdier.....	53

1 Baggrund

Der er bred enighed fra Miljøministeren til kommuner og hospitaler om, at hospitalsspildevand skal reguleres. En arbejdsgruppe nedsat af KL har til opgave at opstille retningslinjer for kommunernes regulering af hospitalernes spildevand. Disse retningslinjer skal sikre en ensartet og fagligt kvalificeret regulering af det komplekst sammensatte spildevand.

KL-arbejdsgruppen har i denne forbindelse bedt DHI om at udarbejde et forslag til administrationsgrundlag for miljøkritiske lægemiddelstoffer, der typisk udledes fra hospitaler. Administrationsgrundlaget skal anvendes af kommunerne til at foretage den konkrete vurdering af spildevandet fra det lokale hospital og til at opstille emissionskravværdier i tilslutningstilladelserne.

Der anvendes typisk mellem 600 og 900 lægemiddelstoffer på danske hospitaler. I Region Hovedstaden anvendes der på hvert hospital mellem ca. 540 (Amager Hospital) og 960 stoffer (Rigshospitalet). Efter frasortering af de ikke-miljørelevante stoffer (vitaminer, proteiner m.m.) står man tilbage med mellem 280 og 670 stoffer pr. hospital. Ud af disse udgør mellem 50 (Amager Hospital) og 360 stoffer (Rigshospitalet) mere end to procent af den samlede tilladning til det lokale renseanlæg. På denne baggrund betragtes hospitalerne som punktkilder for tilladning af de pågældende lægemiddelstoffer.

Det er KL-arbejdsgruppens ønske, at der udarbejdes anbefalede maksimale koncentrationer for en række lægemiddelstoffer, der kan repræsentere de lægemiddelstoffer, som hospitalerne er punktkilder til, og som samtidig anvendes i mængder, der kan give anledning til koncentrationer, som kan udgøre en miljørisiko i vandområderne. Dette ønske er i projektet bl.a. blevet opfyldt via DHI's deltaljerede kendskab til en lang række hospitalers lægemiddelforbrug samt hospitalernes bidrag til det lokale renseanlæg og vandområde (12 hospitaler og psykiatriske institutioner i Region Hovedstaden, Roskilde og Slagelse Kommune).

De anbefalede maksimale koncentrationer udgør således de værdier, som sikrer overholdelse af de miljømæssige kvalitetsstandarder (PNEC-værdier) i vandområderne. De anbefalede maksimale koncentrationer er ønsket landsdækkende, således at udgangspunktet for regulering af hospitalerne bliver ensartet på tværs af kommunegrænser. Værdierne fastsættes derfor ud fra mest kritiske hensyn (jf. Tilslutningsvejledningens principper for beregning af grænseværdier [33]), hvilket typisk er en situation, hvor det kommunale renseanlæg udleder til ferskvand med ringe fortynding.

De anbefalede maksimale koncentrationer kan anvendes som udgangspunkt for fastsættelse af kravværdier i kommunernes tilslutningstilladelser. Kravværdierne fastsættes ud fra en konkret samlet vurdering af mulighederne for at anvende BAT (bedste tilgængelige teknik) således, at miljøkvalitetsstandarderne (PNEC-værdier) for lægemiddelstofferne kan forventes overholdt. BAT for hospitalsspildevand er endnu ikke afklaret, men der pågår flere testprojekter i øjeblikket, hvor formålet er at afklare BAT i forhold til rensning for lægemiddelstoffer – bl.a. på Herlev Hospital (jf. Kapitel 8).

Det er vigtigt at være opmærksom på, at der fortsat er mangel på miljøeffektdata for en stor del af lægemiddelstofferne. Internationalt foreliggende miljødata varierer kraftigt i dokumentationsomfang og kvalitet. Data spænder fra flere omfattende langtidstest på vandlevende organismer for visse stoffer, mens der for andre stoffer kun foreligger computer-modelleringer (QSAR) af miljøegenskaberne, som ikke er verificeret ved test. Det betyder, at der for nogle stoffer vil være større risiko for, at de anbefalede maksimale værdier vil ændre sig som følge af, at der publiceres flere og bedre miljødata. For andre stoffer foreligger der et så omfattende datamateriale, at det ikke er sandsynligt, at de anbefalede maksimale værdier vil ændre sig væsentligt fremover. Dvs. at nogle forslag til værdier vil være mere "stabile" end andre. De mest stabile værdier vil gælde for de lægemiddelstoffer med et godt datagrundlag, mens de mest ustabile værdier vil gælde for de lægemidler, hvor der er meget sparsom viden om deres effekter på miljøet. Denne

grad af stabilitet vil blive synliggjort via en stabilitetsscore for hvert forslag til anbefalet maksimal værdi.

2 Formål

Formålet med projektet er på ovenstående baggrund at:

- opstille forslag til anbefalede maksimale koncentrationer (tilslutning til kloak) for minimum 20 lægemiddelstoffer, som hospitalerne typisk er punktkilder til i kommunale renseanlægsoplande.

Herunder at:

- gennemføre en screening for potentielt miljøfarlige lægemiddelstoffer, som hospitalerne er punktkilder til, og som samtidig kan forekomme i potentielt kritiske koncentrationer i vandområderne. Screeningen baseres på forekomsten af lægemiddelstoffer på en række eksempelhospitaler og i de tilknyttede vandområder;
- udføre miljødata-søgninger for de udvalgte potentielt miljøfarlige lægemiddelstoffer i den internationale videnskabelige litteratur/databaser for på denne baggrund at opstille PNEC-værdier (Predicted No Effect Concentration) for stofferne;
- opstille forslag til anbefalede maksimale koncentrationer i spildevand for de stoffer, som typisk udgør en miljørisiko i oplande med hospitaler ud fra PNEC-værdier og fjernelsesgrader i kommunale renseanlæg (sidstnævnte baseret på SimpleTreat modellering og litteraturdata);
- angive en stabilitetsscore for hver anbefalet maksimal koncentration, som skal synliggøre, hvor stabilt datagrundlaget er i forhold til muligheden for fremtidige ændringer på grund af nye miljødata/testresultater;
- angive, hvorvidt der eksisterer kommercielt tilgængelige kemiske analysemetoder for hvert stof, der er opstillet en maksimal koncentration for.

3 Udvælgelse af eksempelhospitaler og potentielt miljøfarlige lægemiddelstoffer

3.1 Udvælgelse af eksempelhospitaler

Der er udvalgt seks hospitaler som eksempelhospitaler. Eksempelhospitalerne er tilsammen repræsentative for de forskellige specialeområder, som findes på danske hospitaler. Derudover repræsenterer eksempelhospitalerne også flere forskellige oplande med udledninger til forskellige typer vandområder.

Eksempelhospitalerne er:

- Rigshospitalet
- Nyt Hospital Herlev
- Nyt Hospital Nordsjælland
- Slagelse Sygehus
- Ny Psykiatri Slagelse
- Psykiatrisk Center Sct. Hans

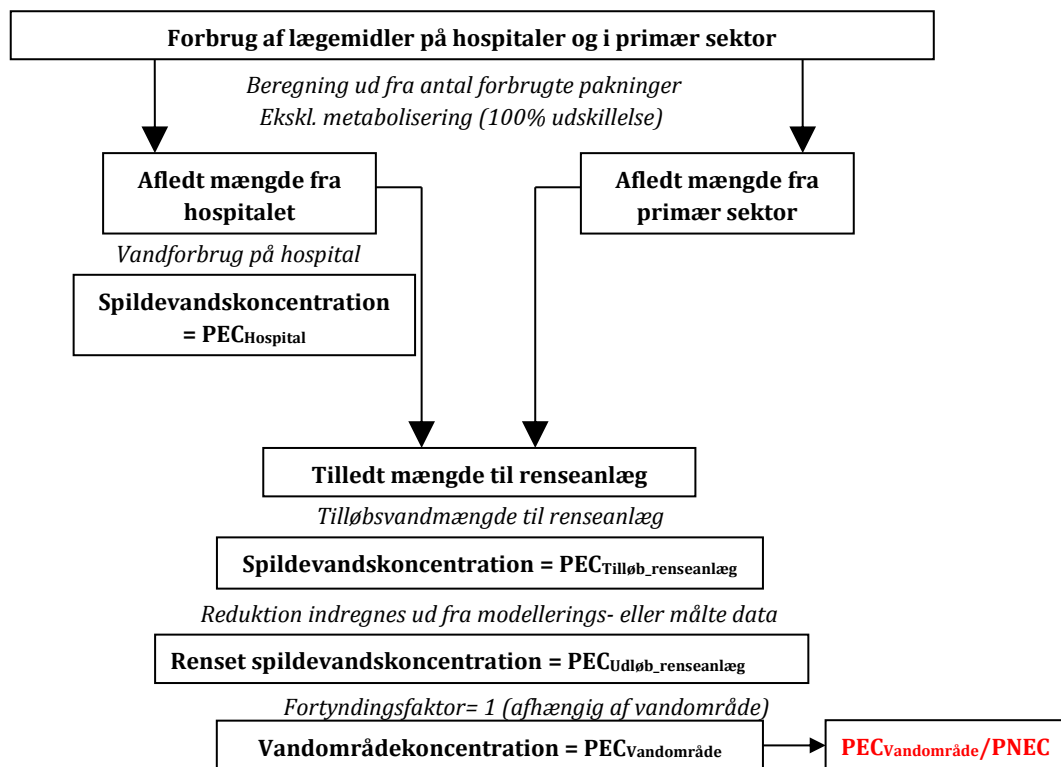
Rigshospitalet har, som Danmarks største hospital, mange forskellige specialer og funktioner. Nyt Hospital Herlev bliver et stort områdehospital, der specialiserer sig i blandt andet kræftbehandling. Nyt Hospital Nordsjælland bliver ligesom Nyt Hospital Herlev et stort områdehospital, som udleder til ferskvandsområdet Pøle Å. Slagelse Sygehus er et somatisk sygehus, der udleder til ferskvandsrecipienten Tude Å. Ny Psykiatri Slagelse vil, ligesom Slagelse Sygehus, udlede til Tude Å. Både Ny Psykiatri Slagelse og Psykiatrisk Center Sct. Hans, som udleder til Roskilde Fjord, er udvalgt på baggrund af deres specialiserede psykiatriske behandlinger og dermed lægemiddelforbrug.

3.2 Udvælgelse af potentielt miljøfarlige lægemiddelstoffer

På baggrund af Lægemiddelstyrelsens data for lægemiddelforbrug på eksempelhospitalerne og i primær sektoren er mængden af lægemiddelstoffer, der forventes afledt med spildevandet, beregnet. Beregningerne er udført på baggrund af 2010 forbrugsdata for de eksisterende afdelinger på hospitalerne. For de nye hospitaler, som endnu ikke er opført, er scenarieberegninger udført på baggrund af de afdelinger, som planlægges sammenlagt på de nye hospitaler.

Metoden til beregning af mængder og spildevandskoncentrationer er nærmere beskrevet i rapporterne "Estimering af mængder og koncentrationer af antibiotika afledt fra sygehuse og den primære sundhedssektor" [38] og "Visualisering af antibiotikabelastning og risiko for selektion af resistente bakterier" [39]. Beregningerne er foretaget via databasen "Pharmaceuticals", som DHI har udviklet i samarbejde med Lynettefællesskabet I/S og Naturstyrelsen.

Hovedprincipperne i beregningen af mængder, koncentrationer og risikofaktorer fremgår af Figur 3-1.



Figur 3-1 Procedure for beregning og vurdering af udledninger af lægemiddelstoffer til vandmiljøet

Eksempelhospitalerne afleder spildevand til det lokale renseanlæg, og efter kommunal rensning udledes det rensede spildevand til det lokale ferske eller marine vandområde.

Indbyggertallet i hvert af oplandene til eksempelhospitalerne er opgjort, og forbruget af lægemidler i oplandet er beregnet ud fra gennemsnitsforbruget pr. indbygger i regionen (Region Sjælland eller Region Hovedstaden). Eventuelle andre hospitaler, som er beliggende i de enkelte renseanlægsoplande, er også medtaget i den samlede belastning af renseanlægget. For hvert lægemiddel er forbruget opgjort i mængde aktivt lægemiddelstof.

I beregningerne er der ikke taget hensyn til metabolismering. Dette følger anbefalingerne i EU's guideline for miljø- og risikovurdering af lægemidler [34]. Fjernelsen af stofferne i renseanlægget er indregnet jf. Kapitel 5 og Tabel 8-1.

Risikoen i vandområdet er beregnet som forholdet mellem $PEC_{\text{vandområde}}$ (Predicted Environmental Concentration i vandområdet) og PNEC (Predicted No-Effect Concentration). Sagt med andre ord er PEC koncentrationen i vandmiljøet, og PNEC er nuleffektgrænsen for et specifikt stof. Forholdet mellem PEC og PNEC betegnes ofte som risikokvotient og er central for vurderingen af, hvilke lægemidler der er kritiske. Opstilling af PNEC-værdier er nærmere beskrevet i Kapitel 4. Ved udledning til ferske vandområder er de ferske PNEC-værdier anvendt, og ved udledning til marine områder er de marine værdier anvendt. Fortyndingsfaktoren ud for renseanlæggene er afhængig af de lokale vandområder. De fortyndingsfaktorer, der er anvendt i eksempeloplandene til udvælgelsen af de potentielt miljøfarlige stoffer, fremgår af noten til Tabel 7-1.

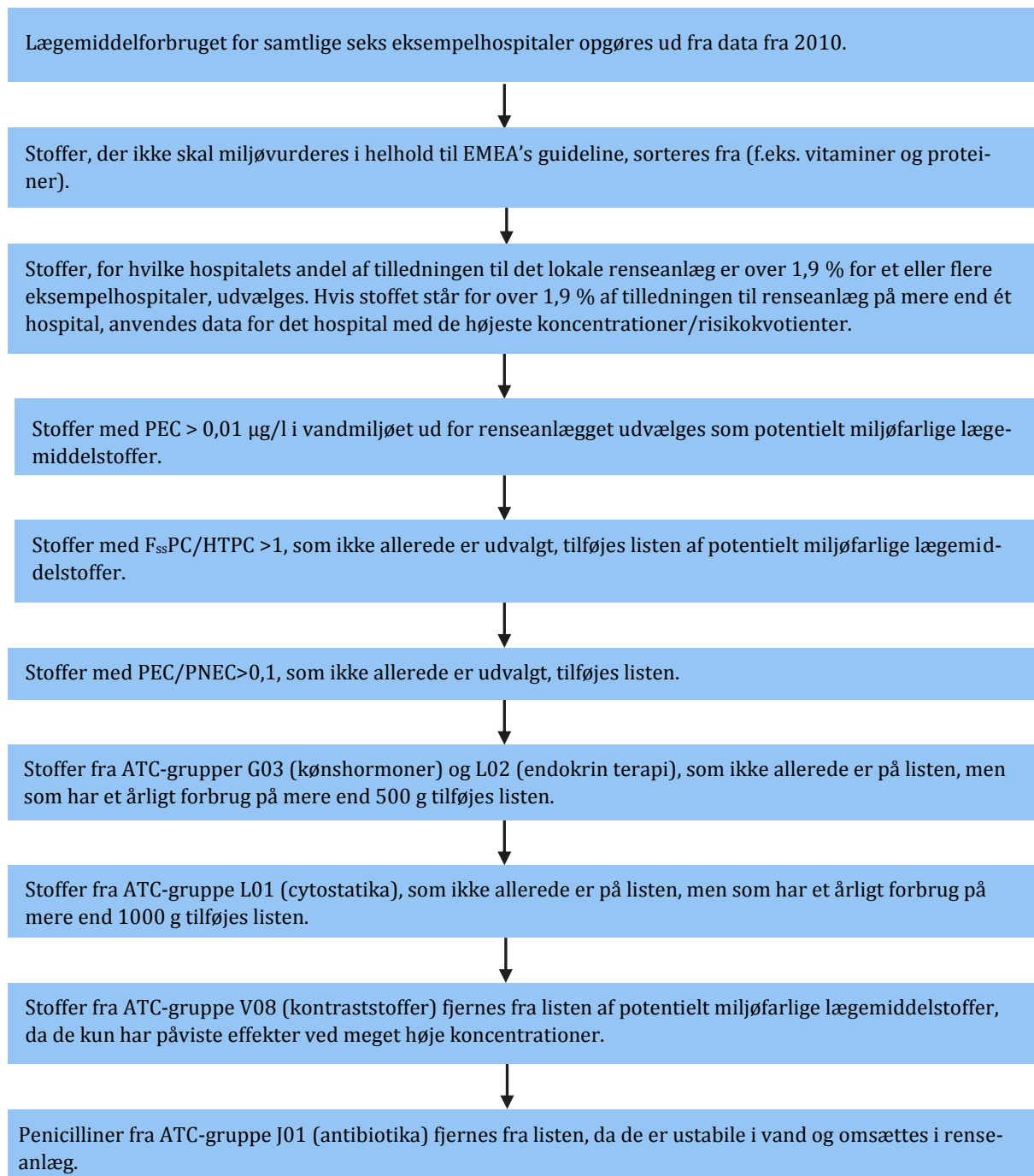
Et PEC/PNEC-forhold større end 1 vurderes ifølge EMEA-guidelinen som kritisk, da det betyder, at den beregnede koncentration i vandområdet er højere end nuleffektgrænsen. I dette projekt er PEC/PNEC større end 0,1 valgt som definition på, hvornår et stof udgør en miljørisiko, fordi lægemiddelforbruget, og dermed miljøkoncentrationen af lægemiddelstoffer, varierer over året. Miljøkoncentration (PEC) anvendt i beregningerne er årsgennemsnitsværdier, og den faktiske koncentration kan derfor i perioder være højere.

Udover PEC/PNEC forholdet anvendes fiskeplasmamodellen (FPM) også til at vurdere, hvilke stoffer der potentielt kan være miljøkritiske i vandområdet. Hvor PEC/PNEC vurderingen er baseret på toksikologiske effekter (overlevelse/vækst/reproduktion), bygger fiskeplasmamodellen på farmakologiske effekter. Generelt vil en farmakologisk virkning indtræffe ved en lavere koncentration end en toksikologisk virkning. Fiskeplasmamodellen er baseret på ligheden mellem den farmakologiske effekt af lægemidler på mennesker og fisk. Antagelsen for modellen er, at receptor- og enzymesystemer i stort omfang er lig hinanden i mennesker og fisk, således at man kan ekstrapolere en virkning af et lægemiddelstof i mennesker til en virkning i fisk [40]. Denne antagelse holder ikke lige godt for alle lægemiddelstoffer og virkningsmekanismer, hvorfor det er vigtigt at kombinere fiskeplasmamodellen med andre vurderingsmetoder som for eksempel PEC/PNEC.

Generelt er der væsentligt mere data tilgængelig for lægemidlers virkning på mennesker og andre pattedyr end på fisk og andre akvatiske organismer, da disse data kræves for godkendelse af lægemidler til mennesker. Fiskeplasmamodellen benytter den humanterapeutiske plasmakoncentration (HTPC), og sammenligner den med en beregnet stabil (steady-state) fiskeplasmakoncentration ($F_{ss}PC$). Den humanterapeutiske plasmakoncentration er den koncentration af lægemidlet, en patient i behandling med lægemidlet har i blodet. Den stabile fiskeplasmakoncentration er koncentrationen af lægemidlet i en fisks blod, når den lever i et specifikt vandområde med en specifik koncentration af lægemidlet. Den stabile fiskeplasmakoncentration er beregnet ud fra koncentrationen af lægemidlet i vandområdet (PEC) og oktanol-vand fordelingskoefficienten ($\log K_{ow}$), som indikerer stoffets tendens til at akkumulere i fedt/fisk. Den præcise beregningsmetode bliver gennemgået i artiklen af Hugget et al. [41].

Forholdet indikerer, om der er sandsynlighed for farmakologiske effekter af et lægemiddel på fisk. Jo større $F_{ss}PC/HTPC$ -værdien er, desto større er risikoen for farmakologiske effekter på fisk i vandmiljøet. Resultaterne af fiskeplasmamodellen kan anvendes til at screene for potentielt miljøkritiske lægemiddelstoffer samt identificere de stoffer, for hvilke yderligere test på fisk vil være relevante.

Der anvendes i Danmark ca. 1100 forskellige aktive lægemiddelstoffer. Det er imidlertid ikke alle lægemiddelstoffer, som er miljømæssigt relevante. Flowdiagrammet i Figur 3-2 viser den metode, som er anvendt i dette projekt til udvælgelse af lægemiddelstoffer, der betragtes som potentielt miljøkritiske.



Figur 3-2 Proces for udvælgelse af potentielt miljøfarlige stoffer til miljødatasøgning

Processen for udvælgelse af de potentielt miljøfarlige lægemiddelstoffer resulterer i en liste med 226 stoffer. Disse stoffer er genstand for miljødatasøgningen beskrevet i Kapitel 4 samt ABC-vurderingerne i Kapitel 6.

4 Miljødatasøgning og opstilling af PNEC-værdier

4.1 Miljødatasøgning

Miljødata er indsamlet for de udpegede lægemidler. Til afledning af en robust PNEC-værdi er det væsentligt, at de indsamlede miljødata i videst muligt omfang omfatter både korttids- og langtidsstudier af effekter på forskellige typer af vandlevende organismer (herunder alger, krebsdyr og fisk) i form af f.eks. NOEC, LOEC-, EC50- og LC50-værdier. For hormonstoffer var der fokus på også at indsamle data for effekter på fisks reproduktion, og for antibiotika blev der lagt vægt på indsamling af data for effekter på alger og mikroorganismer.

Der er søgt i en længere liste af mulige datakilder: se [3]-[30].

I det omfang, det ikke har været muligt at finde eksperimentelle data for lægemidlet, er økotoxicitetsdata beregnet ved brug af QSAR (se [31], [32]).

4.2 Principper for afledning af PNEC

PNEC, som er en forkortelse for "Predicted No Effect Concentration", er den højeste koncentration i miljøet, hvor der ikke forventes effekter.

Vejledningen fra ECHA [44] beskriver de principper, som anvendes ved afledning af PNEC. PNEC bestemmes på basis af målte miljødata samt usikkerhedsfaktorer, som er bestemt af kvaliteten og kvantiteten af de miljødata, som er til rådighed for stoffet.

På basis af de indsamlede data blev en PNEC både for ferskvand og for marint vand afledt efter følgende principper:

Ligning 1 Formel til beregning af PNEC ud fra økotoxikologiske data

$$\text{PNEC} = \text{laveste (EC50, LC50, EC10, NOEC)} / \text{UF}$$

hvor UF er en usikkerhedsfaktor, som bestemmes af kvaliteten af datasættet for stoffet [44]- se Tabel 4-1.

Tabel 4-1 Bestemmelse af usikkerhedsfaktor (UF)

Datasæt	UF (ferskvand)	UF (marint vand)
Laveste kortids L(E)C50 fra ferskvand eller saltvand for tre taksonomiske grupper (alger, krebsdyr og fisk) for tre trofiske niveauer	1.000	10.000
Laveste kortids L(E)C50 fra ferskvand eller saltvand for tre taksonomiske grupper (alger, krebsdyr og fisk) for tre trofiske niveauer + to ekstra marine taksonomiske grupper (f.eks. pighuder og bløddyr)	1.000	1.000
Et resultat fra et langtidsstudie (f.eks. EC10 eller NOEC) for ferskvands- eller saltvandsarter: krebsdyr(reproduktion) eller fisk (vækst studier)	100	1.000
To resultater fra langtidsstudier (f.eks. EC10 eller NOEC) for ferskvands- eller saltvandsarter, der repræsenterer to trofiske niveauer (alger og/eller krebsdyr og/eller fisk)	50	500
Laveste værdi for langtidsstudier (f.eks. EC10 eller NOEC) for tre ferskvands- eller saltvandsarter (normalt alger og/eller krebsdyr og/eller fisk), der repræsenterer tre trofiske niveauer	10	100
To langtidsstudier (f.eks. EC10 eller NOEC) for ferskvands- eller saltvandsarter, der repræsenterer to trofiske niveauer (alger og/eller krebsdyr og/eller fisk) + et resultat af et yderligere langtidsstudie på en marin taksonomisk gruppe (f.eks. pighuder og bløddyr)	10	50
Laveste resultat fra langtidsstudie (f.eks. EC10 eller NOEC) for tre ferskvand- eller saltvandsarter (normalt alger og/eller krebsdyr og/eller fisk), der repræsenterer tre trofiske niveauer + to resultater fra yderligere langtidsstudier på marine taksonomiske grupper (f.eks. pighuder og bløddyr)	10	10

PNEC-værdier for marint vand er generelt fastsat som PNEC for ferskvand divideret med 10, da usikkerhedsfaktoren for marint vand generelt er en faktor 10 større end usikkerhedsfaktoren for ferskvand, som følge af mangel på økotoksicitetsdata for marine organismer. Samtidig er artsdiversiteten større i marint vand, og derfor antages det også, at arternes følsomhed har en større variation end i ferskvand [44].

4.3 Stabilitetsscore

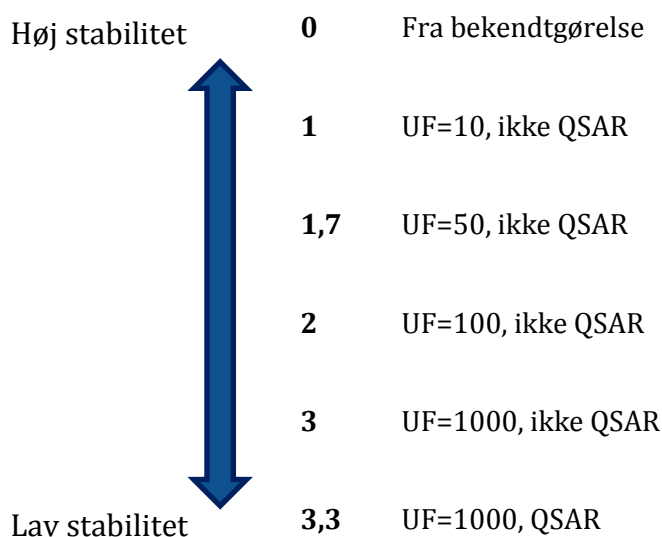
Det fremgår af Tabel 4-1, at tilføjelse af f.eks. et yderligere langtidsstudie i mange tilfælde kan rykke den afledte PNEC med en faktor 2-10. Kun når der er et meget solidt datasæt til rådighed bestående af langtidsstudier på op til 5 forskellige taksonomiske grupper, ændrer usikkerhedsfaktoren sig ikke yderligere, og oftest vil den afledte PNEC-værdi ikke ændres meget, selv hvis der findes yderligere langtidsstudier for stoffet: den afledte PNEC-værdi kan anses for at være relativt stabil. Dette er i modsætning til de tilfælde, hvor der kun er meget få data til rådighed – f.eks. kun resultater fra korttidsstudier. Her kan den afledte PNEC-værdi ændres meget, hvis der findes yderligere resultater fra langtidsstudier.

For at give et mål for, hvor ”stabil” eller hvor ”robust” PNEC-værdien og dermed den anbefalede maksimale koncentration er, tildeles den anbefalede koncentration en stabilitetsscore, som primært afspejler kvantiteten og kvaliteten af de miljødata, som lå til grund for bestemmelsen af PNEC. Stabilitetsscoren beregnes ud fra følgende formel, hvor F_{QSAR} sættes til 1, hvis datasættet er baseret på målte data, og til 2, hvis datasættet er baseret på beregnede data (QSAR).

Ligning 2 Formel for stabilitetsscore.

$$\text{Stabilitetsscore} = \log_{10}(UF \cdot F_{QSAR})$$

Figur 4-1 viser de stabilitetsscorer, som forskellige kombinationer af UF og datatype giver anledning til. Stabilitetsscoren er fastsat ud fra usikkerhedsfaktoren anvendt til fastsættelse af PNEC-værdien for ferskvand.



Figur 4-1 Stabilitetsscorer fra høj stabilitet til lav stabilitet

For eksempel er der for stoffet gentamicin anvendt en UF på 1000, og de økotoxikologiske data er baseret på QSAR beregninger. Ud fra Ligning 2 bliver stabilitetsscoren $\log(1000 \cdot 2) = 3,3$, hvilket indikerer en lav stabilitet.

5 Fjernelsesgrad i kommunale renseanlæg

Fjernelsen af lægemidler i de kommunale renseanlæg er vurderet. Fjernelsen i kommunale renseanlæg er beregnet ved brug af programmet SimpleTreat. SimpleTreat er en del af EUSES, som er et standardværktøj, som er anbefalet anvendt af EU [1] til miljørisikovurdering af organiske stoffers. SimpleTreat regner som udgangspunkt meget konservativt, dvs. at den fjernelse, programmet beregner, typisk vil være under den faktiske fjernelse.

Relativt få data for lægemidlet er nødvendige for at kunne beregne fjernelsesgraden, nemlig lægemidlets bionedbrydelighed under aerobe forhold (BIO), oktanol-vand fordelingskoefficient ($\log K_{OW}$) og stoffets Henrys konstant (H), som eventuelt kan estimeres på basis af lægemidlets molvægt (M_W), damptryk (P^{SAT}) og vandopløselighed (S_W):

Ligning 3 Formel for Henrys konstant

$$H \approx \frac{P^{SAT} \cdot M_W}{S_W}$$

De nødvendige stofdata er indsamlet for de prioriterede lægemidler primært ved søgning i samme kilder som refereret i Afsnit 4.1. I det omfang, der ikke blev fundet de nødvendige stofdata, blev disse beregnet ved brug af programmet EpiSuite [2].

For en række af lægemiddelstofferne findes der målte fjernelsesgrader i renseanlæg [42;43]. Den målte fjernelse er anvendt, hvor den har været tilgængelig. Det drejer sig om fjernelsesgraderne for amlodipin, carbamazepin, ciprofloxacin, clarithromycin, diclofenac, erythromycin, fluoxetin, furosemid, naproxen, paracetamol, propofol, propranolol, sulfamethoxazol, og tramadol (se Bilag B).

6 ABC-vurderinger af lægemidlerne

Lægemidlerne er vurderet i forhold til spildevandsvejledningens ABC principper for vurdering af organiske stoffers miljøfarlighed ved tilladning til offentlige spildevandsanlæg og bygger på en inddeling af stoffer i tre lister på baggrund af stoffernes potentielle humane skadevirkning, biologiske nedbrydelighed og potentielle effekt over for vandlevende organismer [2]:

- A. Stoffer, hvis egenskaber bevirker, at de er uønskede i afløbssystemet. Stofferne bør erstattes eller reduceres til et minimum.
- B. Stoffer, der ikke bør forekomme i så store mængder i det tilladte spildevand, at miljømæssige kvalitetskrav/kriterier overskrides. For udvalgte stoffer er der fastsat grænseværdier. Stofferne skal tillige reguleres efter princippet om anvendelse af den bedst tilgængelige teknik.
- C. Stoffer, der ikke i kraft af deres egenskaber giver anledning til fastsættelse af grænseværdier i tilladt spildevand. Disse stoffer reguleres efter princippet om anvendelse af bedst tilgængelige teknik med lokalt fastsatte kravværdier svarende hertil.

Det skal fremhæves, at der i vurderingerne af mulige effekter på arbejdstagerne på renseanlægene er taget udgangspunkt i CLP-klassificeringen af stofferne og ikke den tidligere EU-klassificering. Der er foretaget følgende oversættelse af EU-klassificeringsregler, som udløser en A-score jf. Tilslutningsvejledningen til CLP-klassificeringen:

EU-klassificering R-sætninger	CLP-klassificering H-sætninger
R39	H370
R40	H351
R45	H350
R46	H340
R48	H372
R60	H360F
R61	H360D
R62	H361f
R63	H361d
R64	H362

ABC vurderinger for de 226 lægemiddelstoffer udvalgt til miljødatasøgning er præsenteret i Bilag C. En oversigt over de tildelte ABC klassificeringer er præsenteret i Tabel 6-1.

Tabel 6-1 Oversigt over ABC klassificeringer

	Antal
A	113
B	70
C	43
Total	226

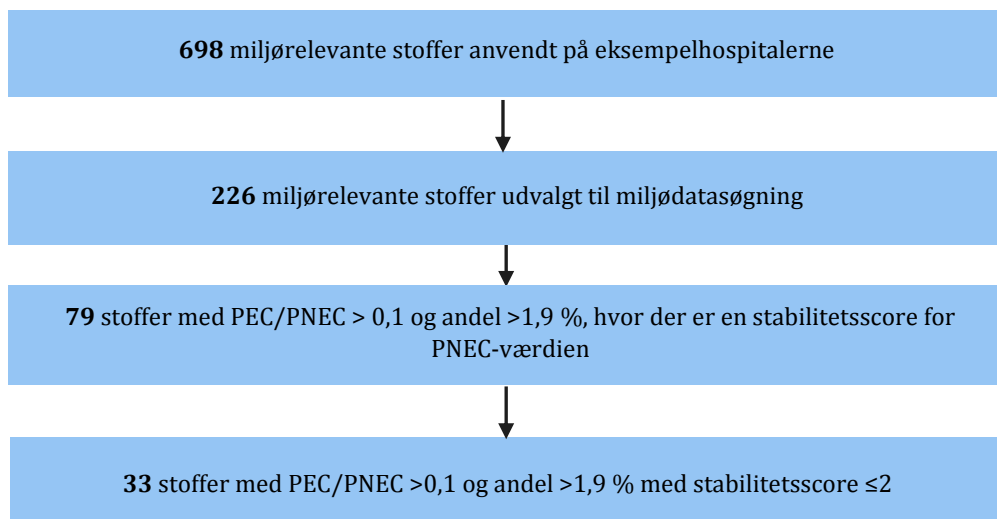
Det skal bemærkes, at ikke alle ABC-vurderinger er baseret på data af lige høj kvalitet. For nogle af lægemidlerne kunne en eventuel klassificering ikke findes. Disse er markeret med et '*' i Bilag

C. For andre lægemidler er EC50 værdien skønnet ud fra klassificeringen af stoffet eller andre kvalitative overvejelser. Disse er markeret med '#' i Bilag C. Bionedbrydeligheden og $\log K_{ow}$ er også i en del tilfælde vurderet på basis af QSAR-beregninger, hvorfor der også er knyttet en vis usikkerhed til disse estimater.

7

Udvælgelse af lægemiddelstoffer til opstilling af anbefalede maksimale koncentrationer

Af de 698 miljørelevante lægemiddelstoffer anvendt på eksempelhospitalerne er miljødatasøgningen målrettet 226 stoffer. De stoffer, der skal sættes anbefalede maksimale koncentrationer for, bliver udvalgt ud fra disse 226 stoffer. De stoffer, der udpeges som egnede til fastsættelse af anbefalede maksimale koncentrationer, er udvalgt på baggrund af processen skitseret i Figur 7-1.



Figur 7-1 Proces for udvælgelse af stoffer til fastsættelse af anbefalede maksimale koncentrationer

PEC/PNEC blev beregnet for hvert af de 226 stoffer på alle eksempelhospitalerne. For hvert stof blev data fra det eksempelhospital med den højeste PEC/PNEC udvalgt og anvendt i det videre udvælgelsesforløb.

Der var 79 stoffer, for hvilke PEC/PNEC var over 0,1, hvor andelen af den samlede tilladning til det lokale rensesanlæg fra hospitalet var over 1,9 %, og hvor der var sat en stabilitetsscore for. Som nævnt i Afsnit 4.3 beskriver stabilitetsscoren, hvor stabil PNEC-værdien forventes at være på baggrund af datagrundlaget. Da det ønskes at sætte anbefalede maksimale koncentrationer for stoffer med en høj stabilitet, blev de stoffer med en stabilitetsscore på over to sorteret fra. Dette efterlod 33 stoffer med PEC/PNEC over 0,1 og andel over 1,9 % med stabilitetsscore mindre end eller lig med to. De 33 stoffer er vist i Tabel 7-1. De marine PNEC-værdier fremgår af Bilag D.

Tabel 7-1 Lægemiddelstoffer med PEC/PNEC > 0,1, andel > 1,9 % og stabilitetsscore ≤ 2. PEC/PNEC gælder for det vandområde (med eksempelhospital i oplandet til rensesanlægget), hvor PEC/PNEC er højest.

Lægemiddel	ATC kode	ABC-score	PEC/PNEC	Laveste EC/LC/NOEC	Reference	PNEC _{fisk} [µg/l]	Stabilitetsscore	Fjernelse [%]
Amlodipin	C08CA01	A	0,2 ^d	Alger (kronisk NOEC: 0.1 mg/l)	[11]	1,00	2	0
Azithromycin	J01FA10	A	2,8 ^a	Krebsdyr (kronisk NOEC: 0.0044 mg/l)	[23]	0,09	1,7	22
Bicalutamid	L02BB03	B	9,4 ^b	Fisk (kronisk NOEC: 0.01 mg/l)	[11]	0,10	2	2
Buprenorfin	N07BC01; N07BC51	A	1,5 ^e	Fisk (kronisk NOEC: 0.137 mg/l)	[11]	13,70	1	16
Candesartan	C09CA06	A	0,8 ^d	Alger (kronisk NOEC: 0.012 mg/l)	[11]	0,12	2	90

Tabel 7-1 Fortsat

Lægemiddel	ATC kode	ABC-score	PEC/PNEC	Laveste EC/LC/NOEC	Reference	PNEC _{fersk} [µg/l]	Stabilitetsscore	Fjernelse [%]
Capecitabin	L01BC06	A	19 ^c	Alger, krebsdyr, cyanomakterier (kronisk NOEC: 0.002 mg/l)	[11]	0,20	1	41
Carbamazepin	N03AF01	B	1,7 ^d	Krebsdyr (NOEC: 0.025 mg/l)	[23]	0,50	1,7	0
Ceftazidim	J01DD02	A	0,5 ^a	Alger (kronisk NOEC: 0.013 mg/l)	[11]	0,13	2	41
Citalopram	N06AB04	B	4,5 ^e	Krebsdyr (NOEC: 0,8 mg/l)	[16]	8,0	2	19
Clarithromycin	J01FA09	A	16 ^c	Krebsdyr (kronisk NOEC: 0.0031 mg/l)	[23]	0,06	1,7	37
Cyproteron	G03HA01	A	0,2 ^b	Invertebrater (kronisk NOEC: 0.003 mg/l)	[4]	0,30	1	27
Deferasirox	V03AC03	A	0,2 ^b	Alger (kronisk NOEC: 0.053 mg/l)	[11]	0,53	2	46
Diclofenac	M01AB05; M01AB55; S01BC03	A	3,9 ^d	Fisk (kronisk NOEC: 0.0001 mg/l)	[30]	0,10	1	20
Disulfiram	N07BB01	A	3,0 ^e	Fisk (kronisk NOEC: 0.0032 mg/l)	[3]	0,46	1,7	50
Dronedaron	C01BD07	A	0,1 ^c	Alger (kronisk NOEC: 0.0043 mg/l)	[11]	0,40	1	92
Duloxetine	N06AX21	A	2,4 ^e	Alger (kronisk NOEC: 0.0043 mg/l)	[11]	0,43	1	0
Efavirenz	J05AG03	A	0,2 ^a	Alger (kronisk NOEC: 0.012 mg/l)	[11]	1,20	1	44
Erythromycin	J01FA01	A	26 ^a	Cyanobakterier (kronisk NOEC: 0.002 mg/l)	[23]	0,04	1,7	77
Fluoxetin	N06AB03	A	0,4 ^d	Alger (kronisk NOEC: 0.0011 mg/l)	[11]	0,11	1	0
Fulvestrant	L02BA03	B	3,1 ^c	Fisk (kronisk NOEC: 0.0000057 mg/l)	[11]	0,00057	1	92
Furosemid	C03CA01	A	0,1 ^b	Alger (kronisk NOEC: 3.13 mg/l)	[11]	31,30	2	37
Ibuprofen	C01EB16; M01AE01; M02AA13	B	1,0 ^d	Krebsdyr (NOEC: 2,9 mg/l)	[5]	4,0	1,7	76
Lanthanum	V03AE03	B	0,4 ^c	Fisk (kronisk NOEC: 0.26 mg/l)	[3]	10,00	1	41
Mycophenolsyre	L04AA06	A	42 ^a	Alger (kronisk NOEC: 0.01 mg/l)	[11]	00,10	2	2
Naproxen	M01AE02	B	0,1 ^c	Krebsdyr (kronisk NOEC: 0.32 mg/l)	[11]	6,40	1,7	73
Nilotinib	L01XE08	A	0,2 ^b	Fisk (kronisk NOEC: 0.0026 mg/l)	[11]	0,26	1	38
Ofloxacin	J01MA01	A	0,1 ^a	Alger (kronisk NOEC: 0.005 mg/l)	[11]	0,10	1,7	1
Olanzapin	N05AH03	B	0,2 ^e	Fisk (kronisk NOEC: 0.011 mg/l)	[11]	1,10	1	1
Paracetamol	N02BE01	B	20 ^b	Krebsdyr (kronisk NOEC: 0.46 mg/l)	[17]	9,20	1,7	78
Propofol	N01AX10	A	0,5 ^c	Fisk (kronisk NOEC: 0.0032 mg/l)	[11]	2,30	2	13
Propranolol	C07AA05	A	1,8 ^d	Fisk (kronisk NOEC: 0.001 mg/l)	[11]	0,10	1	0
Quetiapin	N05AH04	B	0,6 ^e	Fisk (kronisk NOEC: 0.1 mg/l)	[11]	10,00	1	3
Sulfamethoxazol	J01EE01	A	2,8 ^b	Alger (kronisk NOEC: 0.0059 mg/l)	[17]	0,12	1,7	62

a) Renseanlæg Lynetten, PNEC_{marin} anvendt, faktor 20 fortyndingb) Spildevandscenter Avedøre, PNEC_{marin} anvendt, faktor 20 fortyndingc) Hillerød Centralrenseanlæg, PNEC_{fersk} anvendt, faktor 1 fortyndingd) Slagelse Renseanlæg, PNEC_{fersk} anvendt, faktor 2 fortyndinge) Bjergmarken Renseanlæg, PNEC_{marin} anvendt, faktor 10 fortynding

Udover de 33 stoffer, som har en stabilitetsscore mindre end eller lig med to, er der en række stoffer med en højere stabilitetsscore, som alligevel er relevante i forhold til fastsættelse af en anbefalet maksimal koncentration. Blandt årsagerne er, at stoffet klassificeres som A- eller B-stof, og at stoffet er målt i høje koncentrationer i hospitalsspildevand. Stofferne er vist i Tabel 7-2. De marine PNEC-værdier fremgår af Bilag D.

Tabel 7-2 Stoffer, som tidligere er målt i høje koncentrationer i hospitalsspildevand, men som har stabilitetsscore over to. Andele, forbrug og PEC/PNEC gælder for eksempelhospitalet med størst andel af tilledningen til det lokale renseanlæg.

Lægemiddel	ATC kode	ABC-score	Forbrug [g/år]	PEC/PNEC Vandomr.	PNEC _{fer} [µg/l]	Laveste EC/LC/NOEC	Reference	Stabilitetsscore	Reach (selvklas.)
Ciprofloxacin	J01MA02; S01AX13; S02AA15	A	51038	309 ^a	0,005	Alger (akut EC ₅₀ 0.005 mg/L)	[17]	3	Aquatic Chronic 3 H412
Prednisolon	H02AB06; C05AA04; A07EA01; S01BA04	A	404,75	0,7 ^d	2,00	Alger (akut EC ₅₀ 0.23 mg/L)	[20]	3	
Tramadol	N02AX02	B	5254	1,7 ^b	2,25	Krebsdyr (akut EC ₅₀ 2.25 mg/L)	[32]	3,3	Acute Tox. 2 H300 H312 H332

- a) Renseanlæg Lynetten, PNEC_{marin} anvendt, faktor 20 fortynding
b) Spildevandscenter Avedøre, PNEC_{marin} anvendt, faktor 20 fortynding
c) Hillerød Centralrenseanlæg, PNEC_{fersk} anvendt, faktor 1 fortynding
d) Slagelse Renseanlæg, PNEC_{fersk} anvendt, faktor 2 fortynding
e) Bjergmarken Renseanlæg, PNEC_{marin} anvendt, faktor 10 fortynding

8 **Anbefalede maksimale koncentrationer**

Tabel 8-1 viser forslag til anbefalede maksimale koncentrationer for de udvalgte lægemiddelstoffer. Beregningen af de anbefalede maksimale koncentrationer følger principperne fra Tilslutningsvejledningens Afsnit 2.3.4 "Beregning af grænseværdier og kravværdier for B-stoffer" og modellen der kan anvendes til beregning af den acceptable indløbskoncentration for (ikke-let-nedbrydelige) organiske stoffer [33]. Ifølge vejledningen kan grænseværdier beregnes ud fra beregning af maksimalt acceptable indløbskoncentrationer til renseanlæg, der sikrer overholdelse af mest kritiske kvalitetskrav for udløb eller slamkvalitet.

Da der ikke foreligger slamdata for lægemiddelstofferne (der er målt for ganske få lægemiddelstoffer i slam i dag), er beregningerne alene udført i forhold til at overholde kvalitetskriterier for udløb til et fersk eller marint vandområde. Følgende massebalancemodell er anvendt:

$$\text{Udløbskoncentration} = \text{Indløbskoncentration} \times (1 - \text{udskilningsgrad})$$

På den måde beregnes de maksimalt acceptable indløbskoncentrationer, der sikrer overholdelse af kvalitetskriterier ved udløb til vandområde. Vejledningens principper om nul-fortynding i kloaksystemet er anvendt. Princippet siger, at alt spildevand, der tilledes kloaksystemet, skal være af en sådan beskaffenhed, at det kan behandles på det lokale renseanlæg i ufortyndet form [33].

De ferske PNEC-værdier for lægemiddelstofferne er anvendt som kvalitetskriterier, og fortyndingsfaktoren i vandområdet er sat til 1 (dvs. der ikke er regnet med en fortynding), da der i nogle ferske vandområder næsten ingen fortynding er (jf. Tilslutningsvejledningens [33]). Dette følger princippet om at fastsætte de maksimalt acceptable indløbskoncentrationer ud fra mest kritiske hensyn. I marine vandområder er fortyndingsfaktoren typisk 10-50. Da de marine PNEC-værdier generelt er en faktor 10 lavere end ferske PNEC-værdier (jf. afsnit 4.2.), vil en fortyndingsfaktor på 10 (mest kritiske marine fortynding) svare til anvendelsen af ferske PNEC-værdier hvor der ikke er regnet med en fortynding. De marine PNEC-værdier fremgår af Bilag D.

Ved fastsættelse af grænseværdier for tungmetaller og Slambekendtgørelsens B stoffer (DEHP og LAS) er der i vejledningen ganget med en faktor 10 i forhold til de maksimalt acceptable indløbskoncentrationer. Denne faktor 10 er også anvendt ved fastsættelse af anbefalede maksimale koncentrationer for B-stofferne i Tabel 8-1.

Ifølge vejledningen skal der principielt ikke fastsættes grænseværdier for A-stofferne, da disse stoffer er uønskede i kloaksystemet og bør erstattes, eller brugen reduceres til et minimum (jf. Kapitel 6). Da lægemiddelstofferne på et hospital kun i sjældne tilfælde vil kunne erstattes med mindre miljøbelastende stoffer med samme behandlingsmæssige effekter, er der i dette projekt alligevel fastsat anbefalede maksimale koncentrationer for A-stofferne. Da disse A-stoffer således anvendes og ikke kan substitueres, er brug af anbefalede maksimale koncentrationer en brugbar fremgangsmåde til at fastslå, hvor meget stofferne bør reduceres for at undgå effekter i vandmiljøet. I betragtning af stoffernes alvorlige miljø- og sundhedsegenskaber er de maksimalt acceptable indløbskoncentrationer anvendt direkte som anbefalede maksimale koncentrationer.

Ved kommunens fastlæggelse af endelige kravværdier i tilslutningstilladelsens vilkår skal muligheder for begrænsning via BAT vurderes. Der foreligger på nuværende tidspunkt kun begrænsede erfaringer med BAT på hospitaler, herunder renseteknologier til reduktion af indholdet af lægemiddelstoffer i spildevandet. Der gennemføres i perioden fra 2012-2015 en fuldskala test af renseteknologi på Herlev Hospital. Erfaringer herfra vil afklare de teknisk-økonomiske muligheder for at reducere indholdet af lægemiddelstoffer til de anbefalede maksimale koncentrationer. Forundersøgelsernes [42;45] resultater med test af samme type teknologier (MBR+GAC og MBR+ozon+GAC) peger på, at reduktionen er mulig. De første resultater fra fuldskala testanlægget forventes at være klar medio-ultimo 2014. Jf. Kapitel 9 tilbyder de kommercielle laboratorier endnu ikke kemiske analyser for alle stoffer i Tabel 8-1. Først når det er mu-

ligt at få analyseret for stofferne i spildevand vil det være muligt at vurdere BAT og teknologier-
nes effektivitet overfor disse specifikke stoffer.

Tabel 8-1 Anbefalede maksimale koncentrationer for lægemiddelstoffer

ATC kode	Lægemiddel	ABC-score	PNEC _{fersk} [µg/l]	Stabilitets- score	Fjernelse Renseanlæg [%]	Maks. acc. tilløb [µg/l]	Anb. maks. konc. [µg/l]
C08CA01	Amlodipin	A	1,0	2	0	1,0	1,0
J01FA10	Azithromycin	A	0,09	1,7	22	0,12	0,12
L02BB03	Bicalutamid	B	0,10	2	2	0,10	1,0
N07BC01; N07BC51	Buprenorphin	A	14	1	16	16	16
C09CA06	Candesartan	A	0,12	2	90	1,2	1,2
L01BC06	Capecitabin	A	0,20	1	41	0,34	0,34
N03AF01	Carbamazepin	B	0,50	1,7	0	0,50	5,0
J01DD02	Ceftazidim	A	0,13	2	41	0,22	0,22
J01MA02	Ciprofloxacin	A	0,005	3	49	0,010	0,010
N06AB04	Citalopram	B	8,0	2	19	9,9	99
J01FA09	Clarithromycin	A	0,06	1,7	37	0,095	0,095
G03HA01	Cyproteron	A	0,30	1	27	0,41	0,41
V03AC03	Deferasirox	A	0,53	2	46	0,98	0,98
M01AB05; M01AB55; S01BC03	Diclofenac	A	0,10	1	20	0,13	0,13
N07BB01	Disulfiram	A	0,46	1,7	50	0,92	0,92
C01BD07	Dronedaron	A	0,40	1	92	5,0	5,0
N06AX21	Duloxetine	A	0,43	1	0	0,43	0,43
J05AG03	Efavirenz	A	1,2	1	44	2,1	2,1
J01FA01	Erythromycin	A	0,04	1,7	77	0,17	0,17
N06AB03	Fluoxetin	A	0,11	1	0	0,11	0,11
L02BA03	Fulvestrant	B	0,00057	1	92	0,0071	0,071
C03CA01	Furosemid	A	31	2	37	50	50
C01EB16; M01AE01; M02AA13	Ibuprofen	B	4,0	1,7	76	17	1,7x10 ²
V03AE03	Lanthanum	B	10,00	1	41	17	1,7x10 ²
L04AA06	Mycophenolsyre	A	0,10	2	2	0,10	0,10
M01AE02	Naproxen	B	6,40	1,7	73	24	2,4x10 ²
L01XE08	Nilotinib	A	0,26	1	38	0,42	0,42
J01MA01	Ofloxacin	A	0,10	1,7	50	0,20	0,20
N05AH03	Olanzapin	B	1,1	1	1	1,1	11
N02BE01	Paracetamol	B	9,2	1,7	78	42	4,2x10 ²
A07EA01; C05AA04; H02AB06	Prednisolon	A	2,0	3	41	3,4	3,4
N01AX10	Propofol	A	2,3	2	13	2,6	2,6
C07AA05	Propranolol	A	0,10	1	0	0,10	0,10
N05AH04	Quetiapin	B	10	1	3	10	1,0x10 ²
J01EE01	Sulfamethoxazol	A	0,12	1,7	62	0,31	0,31
N02AX02	Tramadol	B	2,3	3	12	2,6	26

9 Bestemmelse af stofkoncentrationer i spildevand

Lægemiddelstofkoncentrationerne i spildevandet kan beregnes ud fra forbruget af lægemiddelstoffer eller ud fra kemiske laboratorieanalyser. Begge metoder har deres fordele og ulemper.

Beregnete koncentrationer (Predicted Environmental Concentration -PEC) fastlægges typisk ud fra tilgængelige årsforbrug af lægemiddelstoffer. Årsforbrugene er tilgængelige for de enkelte hospitaler ned til afdelingsforbrug. EU's Guideline til miljørisikovurdering af lægemiddelstoffer anbefaler beregningsmetoden til risikovurderingerne [34]. Lægemiddelforbrugsdata har den fordel, at de udgør meget valide data for den forbrugte mængde, da salg/forbrug af lægemidler registreres nøje. Et eksempel på beregning af udledte stoffer med spildevand fremgår af [22]. Beregninger baseret på årlige forbrug har dog den ulempe, at forbruget kan variere over året, og dermed kan koncentrationerne i spildevandet også reelt variere i forhold til en beregnet årskoncentration. Beregningsmetoden har endvidere den usikkerhed, der ligger i, at lægemiddelstofferne kan metaboliseres i patienterne, inden de afledes til spildevandet. Lægemiddelstoffer er dog typisk designet til at blive udskilt uomdannet (eller som vandopløselige konjugater, som reaktiveres i kloaksystemet eller på renseanlægget). Derfor anbefaler EU's Guideline også, at man regner med 100 % udskillelse af stofferne [34]. Sammenligning af målte og beregnede spildevandskoncentrationer viser fornuftigt sammenfald for de parametre, som er målt i Rigshospitalets spildevand og Lynettens udløb [37].

Spildevandsprøvetagning og kemiske laboratorieanalyser sker typisk på en spildevandsprøve, som er udtaget over en relativt kort periode (stikprøver eller døgn- og ugeblandprøver) efterfulgt af en avanceret måling i form af LC-MS/MS med en forudgående ekstraktion. Kemiske analyser har den fordel, at de måler, hvad der forefindes af det pågældende stof i spildevandet på netop dette tidspunkt. Der er dog også usikkerheder på dette resultat. Prøvetagningsperioden udgør kun en meget kort del af det samlede års udledning, og derfor kan resultaterne blot afspejle periodevis udsving af lægemiddelforbruget i forhold til årsudledningen (enten for højt eller lavt). Endvidere er der usikkerhed på analysemetoden specielt i forhold til ekstraktionen af stofferne fra spildevandsprøven. Det er typisk nødvendigt at anvende flere forskellige ekstraktionsmetoder for at indfange lægemiddelstofferne, og det sker med varierende effektivitet. Endelig er der kun udviklet analysemetoder til et begrænset antal af de relevante lægemiddelstoffer (jf. Tabel 9-1), og analyserne er forholdsvis omkostningstunge.

På baggrund af ovenstående anbefales det:

- at bruge en kombination af fremgangsmåderne – altså både at beregne udledningerne på baggrund af forbrugsdata og derefter at analysere for de relevante miljøkritiske stoffer. En kombination af beregning og kemiske analyser vil give det mest retvisende billede af udledningerne. Beregninger af de udledte lægemiddelstoffer kan fungere som en kortlægning af, om forbruget af lægemiddelstoffer på det pågældende hospital/institution er miljøkritisk (anvendes der kritiske stoffer i kritiske mængder). Derefter kan der følges op med kemiske målinger for de specifikke stoffer, der efter beregningerne forekommer i kritiske koncentrationer.

Kemiske spildevandsanalyser

Som nævnt ovenfor er et af problemerne, at der ikke er udviklet analysemetoder for alle stoffer på nuværende tidspunkt. DHI har i forbindelse med dette projekt spurgt to analyselaboratorier om den aktuelle status for udvikling af analysemetoder [35, 36]. Status for tilgængelighed af analysemetoder for de stoffer, for hvilke der er opstillet anbefalede maksimale koncentrationer, fremgår af Tabel 9-1. Analysemetoderne er LC-MS/MS og GC-MS, og der anvendes forudgående forskellige ekstraktionsmetoder (SPE) afhængigt af de fysiske-kemiske egenskaber af de stoffer, man ønsker at måle. Analyserne udføres generelt ikke akkrediteret, dog er Eurofins akkrediteret til at analysere for capecitabin, carbamazepin og propofol.

Tabel 9-1 Status for tilgængelighed af analysemetoder for lægemiddelstoffer, for hvilke der er opstillet anbefalede maksimale koncentrationer

ATC kode	Lægemiddel	Analysemetode allerede udviklet	Detektionsgrænse [ng/l]	Reference
C08CA01	Amlodipin	Ja	*	[35];[36]
J01FA10	Azithromycin	Ja	10	[35];[36]
L02BB03	Bicalutamid	Nej	-	-
N07BC51	Buprenorphin	Nej	-	-
C09CA06	Candesartan	Nej	-	-
L01BC06	Capecitabin	Ja	10-50	[35]
N03AF01	Carbamazepin	Ja	50	[35];[36]
J01DD02	Ceftazidim	Ja	50	[35]
J01MA02	Ciprofloxacin	Ja	50	[35];[36]
N06AB04	Citalopram	Ja	10	[35];[36]
J01FA09	Clarithromycin	Ja	*	[35]
G03HA01	Cyproteron	Nej	-	-
V03AC03	Deferasirox	Nej	-	-
M01AB05; M01AB55; S01BC03	Diclofenac	Ja	10	[35];[36]
N07BB01	Disulfiram	Nej	-	-
C01BD07	Dronedaron	Nej	-	-
N06AX21	Duloxetine	Nej	-	-
J05AG03	Efavirenz	Nej	-	-
J01FA01	Erythromycin	Ja	*	[35];[36]
N06AB03	Fluoxetine	Ja	*	[36]
L02BA03	Fulvestrant	Nej	-	-
C03CA01	Furosemid	Ja	*	[35];[36]
C01EB16; M01AE01; M02AA13	Ibuprofen	Ja	10	[35];[36]
V03AE03	Lanthanum	Nej	-	-
L04AA06	Mycophenolsyre	Nej	-	-
M01AE02	Naproxen	Ja	10	[36]
L01XE08	Nilotinib	Nej	-	-
J01MA01	Ofloxacin	Ja	10	[35];[36]
N05AH03	Olanzapin	Ja	10	[35]
N02BE01	Paracetamol	Ja	50	[35];[36]
H02AB06; C05AA04; A07EA01	Prednisolon	Ja	10	[36]
N01AX10	Propofol	Nej	10-50	[36]
C07AA05	Propranolol	Ja	*	[36]
N05AH04	Quetiapin	Nej	-	-
J01EE01	Sulfamethoxazol	Ja	*	[35];[36]
N02AX02	Tramadol	Ja	10	[35];[36]

*Detektionsgrænsen er ikke oplyst.

Laboratorierne vurderer, at analysemetoder forholdsvis let kan udvikles for de stoffer, der ikke allerede er udviklet analysemetoder til, og at analyserne vil kunne ske ved brug af LC-MS/MS. Såfremt der kommer en efterspørgsel på analyser for disse stoffer, forventer laboratorierne, at metoderne er udviklet inden for 1-2 år.

10

Referencer

- [1] ECHA, 2010. *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*. Chapter R.16: Environmental Exposure. Version: 2. Maj 2010
- [2] US EPA, 2011. *Estimation Programs Interface Suite™ for Microsoft® Windows, v 4.10*. United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA. Kan downloades fra: <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuitedi.htm>
- [3] ECHA registreringsdata. Online database: <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/registered-substances>
- [4] US EPA ECOTOX. Online database: http://cfpub.epa.gov/ecotox/advanced_query.htm
- [5] ESIS: IUCLID database. Online database: <http://esis.jrc.ec.europa.eu/>
- [6] <http://www.env.go.jp/chemi/sesaku/02e.pdf>
- [7] Miljøministeriet, 2008. *Bekendtgørelse om miljøkvalitetskrav for vandområder og krav til udledning af forurenende stoffer til vandløb, søer eller havet*. Bekendtgørelse nr 1022 af 25/08/10
- [8] Bergmann, A., Fohrmann, R. & Weber, F. A., 2011. *Zusammenstellung von Monitoringdaten zu Umweltkonzentrationen von Arzneimitteln. Umweltforschungsplan des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit*.
- [9] Besse, J. P., Latour, J. F. & Garric, J., 2012. *Anticancer drugs in surface waters: what can we say about the occurrence and environmental significance of cytotoxic, cytostatic and endocrine therapy drugs?* Environment International 39, p. 73-86
- [10] Escher, B. I., Baumgartner, R., Koller, M., Treyer, K., Lineret, J. & McArdell, C. S., 2010. *Environmental toxicology and risk assessment of pharmaceuticals from hospital wastewater*. Water Research 45 (2011), p. 75-92
- [11] FASS, 2007-2012. Sveriges Lægemiddelinformation. Tilgængelig på: www.fass.se
- [12] Henschel, K. P. et al., 1997. *Environmental hazard assessment of pharmaceuticals*. Regulatory Toxicology & Pharmacology 25, 1997, p. 220-225
- [13] Kümmerer, K. & Henneinger, A., 2003. *Promoting resistance by the emission of antibiotics from hospitals and households into effluent*. Clin. Microbial. Infect 2003; 9 1203-1214
- [14] Lindberg et al., 2007. *Environmental risk assessment of antibiotics in the Swedish environment with emphasis on sewage treatment plants*. Water Research Volume 41, Issue 3, 2007, p. 613-619
- [15] Miljøstyrelsen (MST), 2007. *Begrænsning af humane lægemiddelrester og antibiotikaresistens i spildevand med fokus på reduktion ved kilden*. Miljøprojekt Nr. 1189, 2007
- [16] Roos, V., Gunnarson, L., Fick, J., Larsson, P. G. J. & Rudén, C., 2012. *Prioritising pharmaceuticals for environmental risk assessment: towards adequate first-tier selection*. Science of the Total Environment, Volumes 421-422, p. 102-110.
- [17] SFT, 2006. *Initial assessment of eleven pharmaceuticals using the EMEA guideline in Norway*. Norwegian Pollution Control Authority Report TA-2216/2006
- [18] SFT, 2007. *Human and veterinary pharmaceuticals, narcotics, and personal care products in the environment- current state of knowledge and monitoring requirements*. Norwegian Pollution Control Authority Report 2325/(2007)

- [19] SFT, 2009. *Environmental screenings of selected organic compounds 2008- human and hospital-use pharmaceuticals, aquaculture medicines and personal care products*. Norwegian Pollution Control Authority Report 1046/2009
- [20] Stuer-Lauridsen, F., Halling-Sørensen, B. & Overgaard, S., 2011. *Miljøvurdering af speciallægemidler i spildevand fra sygehuse*. Naturstyrelsen
- [21] <http://www.drugbank.ca/>
- [22] Region Sjælland, Slagelse Kommune & SK Forsyning, 2012. *Miljøkritiske Lægemiddelstoffer på Ny Psykiatri Slagelse*.
- [23] EQS Oekotoxzentrum, 2012.
<http://www.oekotoxzentrum.ch/expertenservice/qualitaetskriterien/vorschlaege>
- [24] Tränckner, J. & Koegst, T., 2011. *Entwicklung der Arzneimittelkonzentration im Abwasser durch demografischen Wandel- Konsequenzen für die Abwasserbehandlung*.
- [25] Sikkerhedsdatablad for stoffet
- [26] <http://www.guidchem.com/cas-50/50-48-6.html>
- [27] http://www.chemicalbook.com/CASEN_50-06-6.htm
- [28] http://www.chembase.com/cbid_3397.htm
- [29] http://esis.jrc.ec.europa.eu/doc/biocides/annex_I/assessment_reports/AnnexI_AR_129-06-6_PT14_en.pdf
- [30] EU EQS dossier on Diclofenac 2011. Sub-group on Review of the Priority Substances List (Under the working group E of the common implementation strategy for the Water Framework Directive)
- [31] ECOSAR. En del af US EPA EpiSuite program. Kan downloades fra internettet:
<http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuitedl.htm>
- [32] MST QSAR database (2007). QSAR beregninger udført af Miljøstyrelsen og solgt til DHI.
- [33] Miljøstyrelsen, 2006. *Tilslutning af industrispildevand til offentlige spildevandsanlæg*. Vejledning fra Miljøstyrelsen nr. 2, 2006
- [34] EMEA (European Medical Agency, 2006. *Guideline on the environmental risk assessment of medical products for human use*. s.l. : EMEA/CHMP/SWP/4447/00. June 2006
- [35] IUTA, 2012
Institut für Energie- und Umwelttechnik,
- [36] Eurofins, 2012
- [37] <http://www.naturstyrelsen.dk/NR/rdonlyres/55D1A64E-66C9-4A36-A911-A9187FED80A0/124917/DHIUlfNielsenIT1.pdf>
- [38] Lynettefællesskabet I/S, 2005. *Estimering af mængder og koncentrationer af antibiotika afledt fra sygehuse og den primære sundhedssektor*. s.l. : DHI.
- [39] Lynettefællesskabet I/S, 2006. *Visualisering af antibiotikabelastning og risiko for selektion af resistente bakterier*. s.l. : DHI.
- [40] Gunnarsson, L., Jauhiainen, A., Kristiansson, E., Nerman, O. & Larsson, D. G. J., 2008. *Evolutionary conservation of human drug targets in organisms used for environmental risk assessment*. Environmental Science and Technology, 2008, Årg. 42.

- [41] Huggett, D. B., Cook, J. C., Ericson, J. F. & Williams, R. T, 2003. *A theoretical model for utilizing mammalian pharmacology and safety data to prioritize potential impacts of humans pharmaceuticals to fish.* 7, s.l. : Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal, 2003, Årg. 9.
- [42] Naturstyrelsen, 2011. *Hospitalsspildvand- BAT og udvikling af afrenseteknologier.* http://www.naturstyrelsen.dk/Udgivelser/Aarstal/2011/Hospitalsspildevand_BAT_og_udvikling_af_renseteknologier.htm
- [43] Naturstyrelsen, 2012. *NOVANA- Screeningsundersøgelse for humane lægemidler i vandmiljøet.* Rapport under udarbejdelse af DHI.
- [44] ECHA, 2008. *Guidance on information requirements and chemical safety assessment.* Chapter R.10: Characterisation of dose [concentration]-response for environment
- [45] Herlev Hospital – Grundfos Biobooster A/S, March 2013. Pilot and Lab Tests for Design of Polishing Technologies for Full Scale Test Plant. Report prepared by DHI.



B I L A G



B I L A G A

ATC grupper



Oversigt over ATC grupper.

A	Fordøjelsesorganer og stofskifte
B	Blod og bloddannende organer
C	Hjerte og kredsløb
D	Dermatologiske midler
G	Urogenitalsystem og kønshormoner
H	Hormoner til systemisk brug, excl. kønshormoner
J	Midler mod infektionssygdomme (systemisk)
L	Antineoplastiske og immunosuppressive stoffer
M	Muskler, led og knogler
N	Centralnervesystemet
P	Parasitologi
R	Respirationsorganer
S	Sanseorganer
V	Diverse (herunder andre terapeutiske produkter som allergener, diagnostika og ernæringsprodukter)



B I L A G B

Fjernelsesgrader

Fjernelsesgrader i renseanlæg for lægemiddelstoffer med en foreslået anbefalet maksimal koncentration. * indikerer fjernelsesgrader fastsat ud fra faktiske målinger fra NOVANA-screeningen for humane lægemidler [43] og fra MBR-rensning af spildevand fra Rigshospitalet [42].

ATC kode	Lægemiddel	ABC-score	Fjernelse [%]
C08CA01	Amlodipin	A	0*
J01FA10	Azithromycin	A	22
L02BB03	Bicalutamid	B	2
N07BC01; N07BC51	Buprenorphin	A	16
C09CA06	Candesartan	A	90
L01BC06	Capecitabin	A	41
N03AF01	Carbamazepin	B	0*
J01DD02	Ceftazidim	A	41
J01MA02	Ciprofloxacin	A	49*
J01FA09	Clarithromycin	A	37*
G03HA01	Cyproteron	A	27
V03AC03	Deferasirox	A	46
M01AB05; M01AB55; S01BC03	Diclofenac	A	20*
N07BB01	Disulfiram	A	50
C01BD07	Dronedaron	A	92
N06AX21	Duloxetine	A	0
J05AG03	Efavirenz	A	44
J01FA01	Erythromycin	A	77*
N06AB03	Fluoxetine	A	0*
L02BA03	Fulvestrant	B	92
C03CA01	Furosemid	A	37*
V03AE03	Lanthanum	B	41
L04AA06	Mycophenolsyre	A	2
M01AE02	Naproxen	B	73*
L01XE08	Nilotinib	A	38
J01MA01	Ofloxacin	A	50
N05AH03	Olanzapin	B	1
N02BE01	Paracetamol	B	78*
A07EA01; C05AA04; H02AB06	Prednisolon	A	41
N01AX10	Propofol	A	13*
C07AA05	Propranolol	A	0*
N05AH04	Quetiapin	B	3
J01EE01	Sulfamethoxazol	A	62*
N02AX02	Tramadol	B	12*



B I L A G C

ABC vurderinger

ABC-score for lægemiddelstoffer samt parametre anvendt i vurderingerne. * indikerer at, stoffet ikke er miljøklassificeret, og # indikerer, at EC₅₀ er skønnet for stoffet.

ATC	Lægemiddel	H-sætninger	EC ₅₀	LogK _{ow}	Let Nedbrydeligt	Anaerob	ABC	
J05AF06	Abacavir	H317 H318	49,06	1,1	Nej	Nej	B	
N07BB03	Acamprosate	H315 H319 H335	989	-1,1	Nej	Ja	C	
S01EC01	Acetazolamid	H315 H319	3,66	-0,26	Nej	Nej	B	
R05CB01	Acetylcystein		824,0822	-0,37	Ja	Nej	C	
N02BA01	Acetylsalicylsyre	H302 H315 H319 H335	100	1,19	Ja	Ja	C	
S01AD03	Aciclovir	H315 H319 H335	93	-1,56	Nej	Nej	A	
C10AD06	Acipimox	H319	708,7429	-0,52	Ja	Ja	C	
M05BA04	Alendronic acid	H290 H314	0,5	-4,3	Nej	Ja	A	
C09XA02	Aliskiren	H315 H319 H335 H360	-	-	Nej	-	A	
M04AA01	Allopurinol	H301 H317	2,33	-1	Nej	Ja	B	
C01BD01	Amiodaron	H312 H332	0,0019	7,29	Nej	Nej	A	
N05AL05	Amisulprid	H302	0,17	1,1	Nej	Nej	A	
N06AA09	Amitriptylin	H302	0,2	4,9	Nej	Nej	A	
C08CA01	Amlodipin	H301 H318 H373 H400 H410	0,91	1,9	Nej	Nej	A	
N05AX12	Aripiprazol	H302 H312 H332	>100	4,5	Nej	Nej	B	#
J05AE08	Atazanavir		41	2,88	Nej	Nej	B	*
C07AB03	Atenolol	H302 H319 H351 H362	127,56	0,5	Nej	Nej	A	
N06BA09	Atomoxetin	H301 H318 H330 H361 H411	0,73	4,23	Nej	Nej	A	
C10AA05	Atorvastatin		0,2	5,7	Nej	Nej	A	*
L01BC07	Azaciditine (ls)	H302 H350	3,66	-3,5	Ja	Ja	A	
L04AX01	Azathioprin	H302 H315 H319 H335 H350	2,56	0,7	Nej	Nej	A	
J01FA10	Azithromycin	H317 H334	0,0094	4,02	Nej	Nej	A	
M03BX01	Baclofen	H301 H315 H317 H319 H334 H335 H360	541,99	1,3	Nej	Nej	A	
L02BB03	Bicalutamid		1-10	2,5	Nej	Nej	B	*
A06AG02	Bisacodyl	H315 H319 H335	1,43	2,5	Nej	Nej	B	
C07AB07	Bisoprolol		11,5	2,2	Nej	Nej	B	*
N01BB01	Bupivacain	H300 H319 H412	0,661734	3,41	Nej	Nej	A	
N07BC51	Buprenorphine, combinations	H302 H336 H370	-	3,8	Nej	Nej	A	
C09CA06	Candesartan		0,012	6,83	Nej	Nej	A	*
L01BC06	Capecitabin	H315 H319 H350 H360	0,002	0,4	Nej	Ja	A	
N03AF01	Carbamazepin	H302 H317 H334	13,8	1,76	Nej	Nej	B	
C07AG02	Carvedilol	H411	0,29	3,8	Nej	Nej	A	
J01DB01	Cefalexin	H317 H334	0,05	0	Nej	Nej	A	
J01DD01	Cefotaxime	H315 H317 H319 H334 H335	500	0,64	Nej	Nej	C	
J01DD02	Ceftazidim	H317 H334	0,025	-1,6	Nej	Nej	A	
J01DD04	Ceftriaxon	H315 H317 H319 H334 H335	10	-1,7	Nej	Nej	B	
J01DC02	Cefuroxime	H317 H334	76	-0,8	Nej	Nej	B	
R06AE07	Cetirizin	H302	>100	2,8	Nej	Nej	C	#
S01AA01	Chloramphenicol	H350	0,1	0,7	Nej	Nej	A	
N05BA02	Chlordiazepoxid	H302	>100	1,7	Nej	Nej	C	#
N05AF03	Chlorprothixen	H301 H315 H319 H335	0,1	5,2	Nej	Nej	A	

ATC	Lægemiddel	H-sætninger	EC ₅₀	LogK _{ow}	Let Nedbrydeligt	Anaerob	ABC	
M03BB03	Chlorzoxazon	H302 H315 H319 H335	1,08	1,6	Nej	Nej	B	
L04AA01	Ciclosporin	H302 H350 H360	7,35	2,92	Nej	Nej	A	
H05BX01	Cinacalcet	H302 H315 H319 H361	-	6,5	Nej	Nej	A	
J01MA02	Ciprofloxacin	H412	0,005	2,3	Nej	Nej	A	
N06AB04	Citalopram	H302	>100	3,5	Nej	Nej	B	#
J01FA09	Clarithromycin	H302	0,002	1,7	Nej	Nej	A	
D10AF01	Clindamycin	H319 H362	3,66	1,6	Nej	Nej	A	
N06AA04	Clomipramin	H302 H312 H315 H319 H332 H335	>100	5,19	Nej	Nej	B	#
B01AC04	Clopidogrel		0,5	2,5	Nej	Nej	A	*
N05AH02	Clozapin	H301 H341 H361	2	2,7	Nej	Nej	A	
R05DA04	Codein	H302	75,26746	1,19	Nej	Nej	B	
C10AC01	Colestyramin		>100	-	Nej	-	C	*
R06AE03	Cyclizin	H301 H315 H319 H335	3,3	3	Nej	Nej	B	
L01AA01	Cyclofosfamid	H302 H318 H340 H350 H360 H372	65,25	0,63	Nej	Ja	A	
G03HA01	Cyproteron	H312 H332 H351	2,4	4,18	Nej	Nej	A	
J05AE10	Darunavir		>100	1,8	Nej	-	C	*
V03AC03	Deferasirox	H410	0,32	3,52	Nej	-	A	
V03AC02	Deferipron	H302 H315 H319 H335	-	-0,77	Ja	Nej	C	
N05BA01	Diazepam	H301 H311	12,2	2,9	Nej	Nej	B	
M01AB05	Diclofenac		0,09	3,9	Nej	Nej	A	
C08DB01	Diltiazem	H302	8,2	2,7	Nej	Nej	B	
C05CA53	Diosmin, kombina- tioner		>100	0,14	Nej	Ja	C	#
B01AC30	Dipyridamol, Kom- binationer	H315 H319 H335	2,36	2,74	Nej	Nej	B	
B01AC07	Dipyridamole	H315 H319 H335	2,36	1,52	Nej	Nej	B	
N07BB01	Disulfiram	H302 H317 H373 H400 H410	0,067	3,88	Nej	Ja	A	
C01BD07	Dronedaron	H410	0,045	8,12	Nej	-	A	
N06AX21	Duloxetine	H351 H361	0,2	4,68	Nej	Nej	A	
J05AG03	Efavirenz	H301 H319 H360 H372 H400 H410	-	4,6	Nej	Nej	A	
J05AR03	Emtricitabine		>100	-1,4	Nej	Ja	C	*
C09AA02	Enalapril		>100	2,1	Nej	Nej	C	*
N04BX02	Entacapon	H302	0,854	2,8	Nej	-	A	
C09CA02	Eprosartan		100	3,9	Nej	Nej	B	*
L01XX34	Erlotinib	H302 H351 H361 H411	-	2,7	Nej	-	A	
J01DH03	Ertapenem		500	0,3	Nej	-	C	*
J01FA01	Erythromycin		0,023	3,06	Nej	Nej	A	
N06AB10	Escitalopram		≤1	3,5	Nej	-	A	*
A02BC05	Esomeprazol	H312 H315 H317 H319 H335 H412	41,9	2,2	Nej	-	B	
G03CA03	Estradiol	H351 H360 H400	1E-04	4,01	Nej	Nej	A	
J04AK02	Ethambutol		102,302	-0,3	Ja	Ja	C	*
M01AB08	Etodolac	H301 H319	>100	2,5	Nej	Nej	C	#
L02BG06	Exemestane	H319 H360	-	2,95	Nej	Nej	A	
C08CA02	Felodipin	H302	0,05	3,8	Nej	Nej	A	
C01BC04	Flecainid	H302 H400	≤1	4,6	Nej	Nej	A	#
J02AC01	Fluconazol		>100	0,4	Nej	Nej	C	*
L01BC02	Fluorouracil		0,015	-0,8	Nej	Ja	A	

ATC	Lægemiddel	H-sætninger	EC ₅₀	LogK _{ow}	Let Nedbrydeligt	Anaerob	ABC	
N06AB03	Fluoxetine	H302 H315 H318 H330 H336 H373 H410	0,0273	4,6	Nej	Ja	A	
L02BB01	Flutamid	H302 H312 H332 H361	0,38	2,6	Nej	Nej	A	
R03AK07	Formoterol and other drugs for obstructive airway diseases	H361 H362	94	2,2	Nej	Nej	A	
L02BA03	Fulvestrant		Ingen akutte effekter under vandopløselighed	8,9	Nej	Nej	B	*
C03CA01	Furosemid	H360	100	1,4	Nej	Nej	A	
J01XC01	Fusidic acid	H302	4,3	4,97	Nej	Nej	B	
N03AX12	Gabapentin	H315 H319 H335 H360	35,54	1,4	Ja	Nej	A	
L01BC05	Gemcitabine	H302 H312 H315 H319 H340 H351 H361 H372 H411	5,4	-1,4	Nej	Ja	A	
C10AB04	Gemfibrozil	H302	0,44	3,4	Nej	Nej	A	
S01AA11	Gentamicin	H317 H334	377,07	-3,1	Nej	Nej	C	
A10BB09	Gliclazid		23,69	2,6	Nej	Nej	B	
C05AA01	Hydrocortison	H361	1E-04	1,61	Ja	Nej	A	
L01XX05	Hydroxycarbamid	H361	187,2	-1,8	Nej	Ja	A	
P01BA02	Hydroxychloroquin		0,69	3,38	Nej	Nej	A	*
M05BA06	Ibandronsyre	H302 H315 H319 H335	1,4	-2,1	Nej	-	B	
C01EB16	Ibuprofen	H302 H319 H335	7,1	3,87	Nej	Nej	B	
L01AA06	Ifosfamid	H301 H319	0,02	0,8	Nej	Ja	A	
L01XX28	Imatinib	H351 H360	2,5	3,01	Nej	Nej	A	
N06AA02	Imipramin	H302	>100	3,9	Nej	Nej	B	#
C09CA04	Irbesartan	H361 H362 H373 H412	191	6	Nej	-	A	
C01DA08	Isosorbiddinitrat	H302	435,5987	1,31	Nej	Nej	C	
C01DA14	Isosorbidmononitrat	H228 H361	0,35	-0,9	Nej	Nej	A	
J02AC02	Itraconazol	H302 H315 H319 H335	1000	6,5	Nej	Nej	B	
C07AG01	Labetalol	H315 H319 H335 H361	0,19	2,7	Nej	Nej	A	
J05AR02	Lamivudin	H361	96,9	1,4	Nej	Ja	A	
N03AX09	Lamotrigin	H301	39,7	2,5	Nej	Nej	B	
V03AE03	Lanthanum		100	0	Nej	Ja	B	
A02BC03	Lanzoprazol	H315 H319 H335	>100	1,9	Nej	Ja	C	#
L01XE07	Lapatinib	H413	>100	5,4	Nej	-	B	#
L02BG04	Letrozol	H360 H373	35	2,5	Nej	Nej	A	
N03AX14	Levetiracetam	H302 H319	>100	-0,6	Nej	Nej	C	#
N04BA03	Levodopa, decarboxylase inhibitor and COMT inhibitor	H302 H319 H361	16	-1,8	Nej	Ja	A	
N05AA02	Levomepromazin	H302 H312 H332	>100	4,68	Nej	Nej	B	#
C01BB01	Lidocain	H302	4,311262	2,1	Nej	Nej	B	
J01XX08	Linezolid	H373	1,2	0,9	Nej	Nej	B	
J05AE06	Lopinavir		>100	4,3	Nej	-	B	*
C09CA01	Losartan	H315 H319 H335	331	3,01	Nej	Nej	B	
A06AD65	Macrogol		-	-2,3	Ja	Nej	C	
A03AA04	Mebeverin	H302 H318 H410	0,03	3,82	Nej	Nej	A	
L02AB01	Megestrol	H351 H373	1E-04	4	Nej	Nej	A	
N01BB03	Mepivacain	H301	1,991169	0,61	Nej	Nej	B	

ATC	Lægemiddel	H-sætninger	EC ₅₀	LogK _{ow}	Let Nedbrydeligt	Anaerob	ABC	
J01DH02	Meropenem	H315 H319 H335	67,8	-1,25	Nej	-	B	
A07EC02	Mesalazine	H315 H319 H335	2,28	1,2	Ja	Ja	C	
A10BA02	Metformin	H302 H315 H319	64	-2,6	Nej	Ja	B	
N07BC02	Methadon	H300 H336 H412	0,02	3,93	Nej	Nej	A	
J01XX05	Methenamine	H228 H317	3000	-2,18	Nej	-	C	
N06BA04	Methylphenidat	H302 H334	6	0,38	Nej	Nej	B	
H02AB04	Methylprednisolon	H302	0,23	2,1	Nej	Nej	A	
A03FA01	Metoclopramid	H302	0,76	2,62	Nej	Nej	A	
C07AB02	Metoprolol	H315 H319 H335 H411	58,3	-0,9	Nej	Nej	B	
P01AB01	Metronidazole	H351	12,5	-0,02	Nej	Nej	A	
N06AX03	Mianserin	H302	>100	4,24	Nej	Nej	B	#
D01AC02	Miconazol	H302 H360	0,01	6,1	Nej	Nej	A	
G03XB01	Mifepriston	H360	0,18	4,5	Nej	Nej	A	
N06AX11	Mirtazapin	H302 H351 H411	6,92	2,9	Nej	-	A	
L01XX23	Mitotane	H351	0,01	6	Nej	Nej	A	
R03DC03	Montelukast		0,0675	7,9	Nej	Nej	A	*
N02AA01	Morphin	H302	>100	0,8	Nej	Nej	C	#
L04AA06	Mycophenolsyre	H302 H360 H410	0,068	2,5	Nej	Nej	A	
M01AE02	Naproxen	H302 H319 H335 H412	37	2,8	Nej	Nej	B	
J05AG01	Nevirapine	H412	0,2	2,5	Nej	Nej	A	
C08CA05	Nifedipin	H302	1,32	2	Nej	Nej	B	
L01XE08	Nilotinib	H372 H413	0,016	4,46	Nej	-	A	
J01XE01	Nitrofurantoin	H302 H317 H334	2,3	-0,1	Nej	Nej	B	
G03FB05	Norethisterone and estrogen (Estradiol)	H351	4,6	2,7	Nej	Nej	A	
N06AA10	Nortriptylin	H302	>100	1,63	Nej	Nej	C	#
J01MA01	Ofloxacin	H341 H361	0,016	2,1	Nej	Nej	A	
N05AH03	Olanzapin	H315 H319 H413	1,74	2	Nej	Nej	B	
A02BC01	Omeprazol	H315 H319 H335	41,9	0,6	Nej	Ja	B	
N04AB02	Orphenadrin (chlorid)	H301	0,23	3,6	Nej	Nej	A	
N05BA04	Oxazepam	H351	-	2,8	Nej	Nej	A	
N03AF02	Oxcarbazepin		172	1,5	Nej	Nej	C	
N02AA05	Oxycodon	H302 H317 H332 H334	>100	0,3	Nej	Nej	C	#
A02BC02	Pantoprazol	H302 H315 H319 H335	25,75	0,5	Nej	Ja	B	
N02BE01	Paracetamol	H302 H412	3,5	0,4	Nej	Nej	B	
N06AB05	Paroxetine	H302 H360 H410	1,6	3,6	Nej	Nej	A	
N03AA02	Phenobarbital	H301 H317 H351 H360	96	1,47	Nej	Nej	A	
N03AB02	Phenytoin	H302 H350 H360	21,76	2,2	Nej	Nej	A	
V03AE01	Polystyrene sulfonate		>100	3,16	Nej	-	C	*
J02AC04	Posaconazol	H351 H361 H400 H410	0,189	5,5	Nej	Nej	A	
A07EA01	Prednisolon	H302	0,23	1,6	Nej	Nej	A	
N03AX16	Pregabalin		300	1,3	Ja	Ja	C	*
R06AD02	Promethazin	H302	>100	4,4	Nej	Nej	B	#
C01BC03	Propafenon	H302	0,72	1,52	Nej	Nej	A	
N01AX10	Propofol	H302 H315 H319 H335	0,37	4	Nej	Nej	A	
C07AA05	Propranolol	H302	0,8	0,74	Nej	Nej	A	
H03BA02	Propylthiouracil	H302 H351	5,39	0,4	Nej	Nej	A	
J04AK01	Pyrazinamid		566,9772	-1	Nej	Nej	C	

ATC	Lægemiddel	H-sætninger	EC ₅₀	LogK _{ow}	Let Nedbrydeligt	Anaerob	ABC	
N05AH04	Quetiapine	H302 H318 H335 H412	1-100	2,8	Nej	Nej	B	
P01BC01	Quinin	H317 H334	0,37	2,6	Nej	Nej	A	
J05AX08	Raltegravir		>100	0,4	Nej	-	C	*
C09AA05	Ramipril	H360	100	2,9	Nej	Nej	A	
J05AB04	Ribavirin	H360	72	-2,6	Ja	Nej	A	
J04AB02	Rifampicin	H302 H315 H319 H335	3300	2,7	Nej	Nej	C	
J05AE03	Ritonavir	H302 H319 H351 H361	0,04	3,9	Nej	Nej	A	
N01BB09	Ropivacain	H302 H412	34	3	Nej	Nej	B	
J01FA06	Roxithromycin	H302	3,4	1,7	Nej	Nej	B	
J05AE01	Saquinavir		1-10	3,8	Nej	Nej	B	*
N06AB06	Sertraline	H302	0,056	2,18	Nej	Nej	A	
G04BE03	Sildenafil	H302 H412	9,5	1,9	Nej	Nej	B	
A03AX13	Silikoner		>100	3,16	Nej	-	C	*
C10AA01	Simvastatin	H315 H372	-	4,7	Nej	Nej	A	
A10BH01	Sitagliptin		39	1,5	Nej	Nej	B	*
L01XE05	Sorafenib	H360 H373	-	-	Nej	-	A	
C07AA07	Sotalol	H315 H319 H335	61,95	0,24	Nej	Nej	B	
C03DA01	Spiroonolacton	H360	0,13	3,4	Nej	Nej	A	
M05BX03	Strontium ranelat	H315 H319 H335	2898	-0,67	Ja	Ja	C	
A02BX02	Sucralfat		>100	1,46	Nej	-	C	#
J01EB02	Sulfamethizole	H317	15,2	0,9	Nej	Nej	B	
J01EE01	Sulfamethoxazole and trimethoprim		0,146	0,7	Nej	Nej	A	
A07EC01	Sulfasalazin	H317 H334	0,01	2,5	Nej	Ja	A	
N05AL01	Sulpirid		0,32	0,6	Nej	Nej	A	
N02CC01	Sumatriptan	H361 H412	26	0,8	Nej	Nej	A	
M03AB01	Suxamethon	H301	1000	-7,94	Nej	Nej	C	
L02BA01	Tamoxifen	H350 H360 H362	0,02	7,1	Nej	Nej	A	
C09CA07	Telmisartan	H411	3,74	7,7	Nej	Nej	B	
L01AX03	Temozolomid	H302 H315 H319 H335 H340 H350 H360	90	-1,32	Nej	Nej	A	
J05AR03	Tenofoviridisoproxil		>100	-1,87	Nej	-	C	*
G03BA03	Testosteron	H350 H361	1,87	2,84	Nej	Nej	A	
J01AA07	Tetracycline	H302	0,09	-0,3	Nej	Nej	A	
R03DA04	Theophyllin	H301	100	-0,0076	Nej	Ja	B	
N01AF03	Thiopental	H301	6	0,36	Nej	Nej	B	
A10BB03	Tolbutamid		18,44	2,2	Nej	Nej	B	
N03AX11	Topiramet	H315 H319 H335	93	-0,7	Nej	Nej	B	
N02AX02	Tramadol	H300 H312 H332	2,25	2,4	Nej	Nej	B	
J01EA01	Trimethoprim		16	0,6	Nej	Nej	B	
J05AB11	Valaciclovir	H302	93	-1,55	Nej	-	B	
J05AB14	Valganciclovir		1000	-1,75	Nej	-	C	*
N03AG01	Valproinsyre	H302 H315 H319 H360	10,64	2,7	Ja	Ja	A	
C09CA03	Valsartan	H361 H412	-	5,8	Nej	Nej	A	
J01XA01	Vancomycin	H334	197	-3,1	Nej	Nej	C	
N06AX16	Venlafaxin	H319	>100	0,43	Nej	Nej	C	#
C08DA01	Verapamil	H301 H311 H330	0,0024	3,45	Nej	Nej	A	
N03AG04	Vigabatrin	H315 H319 H335	-	0,1	Ja	Ja	C	
J02AC03	Voriconazol		>100	1	Nej	-	C	*
B01AA03	Warfarin	H300 H310 H330 H360 H372	65	0,7	Nej	Nej	A	
N05AE04	Ziprasidon	H373	>100	3,8	Nej	Nej	B	#
N05CF02	Zolpidem		2,2	1,2	Nej	Nej	B	*

ATC	Lægemiddel	Klassificering	H-sætninger	EC ₅₀	LogK _{ow}	Let Nedbrydeligt	Anaerob	ABC	
N05CF01	Zopiclon	3	H302 H312 H315 H319 H332 H335 H361	-	0,8	Nej	Nej	A	
N05AF05	Zuclopenthixol	?		>100	4,46	Nej	Nej	B	*



B I L A G D

Marine PNEC-værdier

Marine PNEC-værdier

ATC kode	Lægemiddel	PNEC _{marin} [µg/l]
C08CA01	Amlodipin	0,1
J01FA10	Azithromycin	0,009
L02BB03	Bicalutamid	0,01
N07BC01; N07BC51	Buprenorphin	1,4
C09CA06	Candesartan	0,012
L01BC06	Capecitabin	0,02
N03AF01	Carbamazepin	0,05
J01DD02	Ceftazidim	0,013
J01MA02	Ciprofloxacin	0,0005
N06AB04	Citalopram	0,8
J01FA09	Clarithromycin	0,006
G03HA01	Cyproteron	0,03
V03AC03	Deferasirox	0,053
M01AB05; M01AB55; S01BC03	Diclofenac	0,01
N07BB01	Disulfiram	0,046
C01BD07	Dronedaron	0,04
N06AX21	Duloxetin	0,043
J05AG03	Efavirenz	0,12
J01FA01	Erythromycin	0,004
N06AB03	Fluoxetin	0,011
L02BA03	Fulvestrant	0,000057
C03CA01	Furosemid	3,1
C01EB16; M01AE01; M02AA13	Ibuprofen	0,4
V03AE03	Lanthanum	1,0
L04AA06	Mycophenolsyre	0,01
M01AE02	Naproxen	0,64
L01XE08	Nilotinib	0,026
J01MA01	Ofloxacin	0,01
N05AH03	Olanzapin	0,11
N02BE01	Paracetamol	0,92
A07EA01; C05AA04; H02AB06	Prednisolon	0,2
N01AX10	Propofol	0,23
C07AA05	Propranolol	0,01
N05AH04	Quetiapin	1,0
J01EE01	Sulfamethoxazol	0,012
N02AX02	Tramadol	0,23