



Lyfjaleifar í íslensku umhverfi

Sophie Jensen

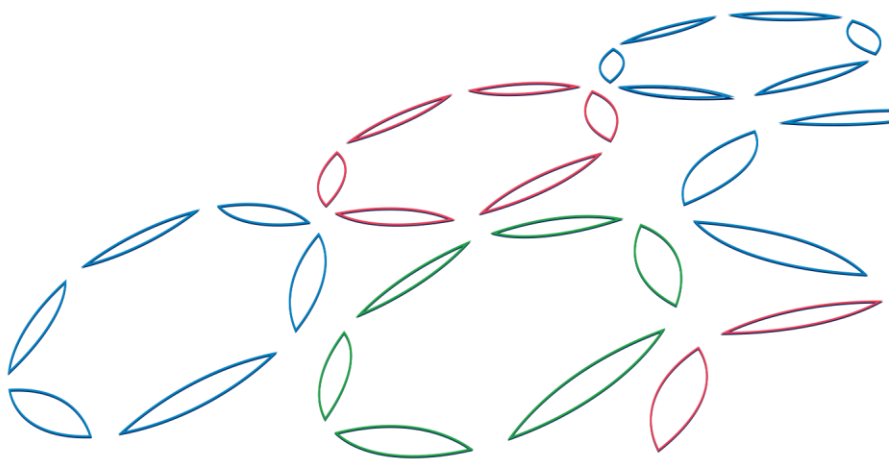
Helga Gunnlaugsdóttir

Hrönn Ólína Jörundsdóttir

Skýrsla Matis 4-19

Janúar 2019

ISSN 1670-7192



Report summary

<i>Titill / Title</i>	Lyfjaleifar í íslensku umhverfi		
<i>Höfundar / Authors</i>	Sophie Jensen, Helga Gunnlaugsdóttir, Hrönn Ólína Jörundsdóttir		
<i>Skýrsla / Report no.</i>	4-19	<i>Útgáfudagur / Date:</i>	31.1.2019
<i>Verknr. / Project no.</i>	50036		
<i>Styrktaraðilar /Funding:</i>	Umhverfis- og Auðlindarráðuneytið		
<i>Ágríp á íslensku:</i>	<p>Markmið úttektarinnar var að meta fræðilega losun lyfja út í umhverfið (viðtaka) á Íslandi, með áherslu á strandsjó, ár og vötn. Fyrir lyf sem eru notuð fyrir menn var lagt mat á hver styrkur þessara lyfja gæti verið við fráveitu á höfuðborgarsvæðinu og tveimur völdum stöðum utan höfuðborgarsvæðisins. Fyrir lyf sem eru notuð í landbúnaði og fiskeldi var lagt fræðilegt mat á losun lyfja frá framleiðslueiningum þar sem losunin gæti verið hvað mest. Lagt var mat á mögulegan styrk lyfjanna í viðtaka og þessi gildi borin saman við væntanlega áhættu, þar sem umhverfismörk liggja fyrir. Lyfin sem voru skoðuð og metin voru ákveðin út frá íslenskum sölutölum og áherslulista vatnatilskipunar Evrópusambandsins ásamt niðurstöðum fyrri rannsókna. Eftirtalin lyf fyrir menn voru skoðuð: estradiol, ethinylestradiol, amoxicillin, azithromycin, fluconazole, paracetamol, ibuprofen, diclofenac, metoprolol, fluoxetin, sertralin ásamt dýralyfjunum emamectin benzoat (laxalúsalyf) og prokain benzylpenicillin (sýklalyf). Fræðilegt mat bendir til að nauðsynlegt sé að rannsaka styrk ibuprofens, amoxicillins, fluoxetins, paracetamols, diclofenacs, azithromycins og sertralins nánar í viðtökum skólphreinsistöðva. Niðurstöður fyrir dýralyfin benda ekki til að hætta stafi af prokain benzylpenicillin sem notað er í svínaeldi né heldur emamectin benzoat sem notað er í fiskeldi.</p>		
<i>Lykilorð á íslensku:</i>	<i>Losun lyfja, sjór, vatn, fráveita, landbúnaður, fiskeldi, vatnatilskipun</i>		

<p><i>Summary in English:</i></p>	<p>The objective was to evaluate the theoretical release of pharmaceuticals into the environment (receptors) in Iceland, focusing on coastal waters, rivers and lakes. For human pharmaceuticals, an estimate of the concentrations of these drugs was performed for sewage in the capital area and two selected locations outside the capital area. For pharmaceuticals used in agriculture/aquaculture, the release from production units was assessed based on the data available. A theoretical risk assessment of the potential concentrations in the receptors was performed and these values were compared to the expected risk, with environmental limits available. The drugs evaluated were selected based on sales figures in Iceland and the priority list of the European Union water framework directive as well as results from previous studies. The drugs evaluated were: estradiol, ethinylestradiol, amoxicillin, azithromycin, fluconazole, paracetamol, ibuprofen, diclofenac, metoprolol, fluoxetine, sertraline as well as the veterinary drugs emamectin benzoate and prokain benzylpenicillin. The theoretical risk assessment revealed that it is necessary to evaluate further the concentration of ibuprofen, amoxicillin, fluoxetine, paracetamol, diclofenac, azithromycin and sertraline in the Icelandic environment/receptors especially in the neighbourhood of sewage treatment centers. The theoretical risk assessment neither indicated a risk related to the use of prokain benzylpenicillin in a pig farm nor the use of emamectin benzoate in aquaculture.</p>
<p><i>English keywords:</i></p>	<p><i>Release of pharmaceuticals, ocean, water, sewage, agriculture, aquaculture, water framework directive</i></p>

Efnisyfirlit

Helstu skammstafanir.....	1
1. Inngangur	2
1.1. Lyf	2
1.2. Losun lyfja út í umhverfið.....	2
1.2.1. Skólphreinsistöðvar í Reykjavík	4
1.2.2. Skólphreinsistöð í Hveragerði.....	5
1.2.3. Skólphreinsistöð á Akureyri	5
1.3. Áhrif lyfja á umhverfið.....	5
2. Framkvæmd	8
2.1. Útreikningar á áætluðum styrk í viðtökum (PEC) fyrir lyf sem eru notuð fyrir menn.....	9
2.2. Útreikningar á áætluðum styrk í viðtaka (PEC _{soil_initial}) fyrir lyf sem eru notuð í landbúnaði .	10
3. Niðurstöður.....	12
3.1. Val á lyfjum	12
3.1.1. Lyf sem ætluð eru mönnum.....	13
3.1.2. Lyf ætluð dýrum.....	20
3.2. Val á hreinsistöðvum, fiskeldistöðvum og býlum.....	22
3.2.1. Hreinsistöðvar.....	22
3.2.2. Fiskeldisstöðvar	22
3.2.3. Býli	23
3.3. Mat á umhverfisáhættu	23
3.3.1. Umhverfisáhætta af lyfjum sem eru notuð fyrir menn.....	23
3.3.2. Umhverfisáhætta af lyfjum sem eru notuð í fiskeldi	25
3.3.3. Umhverfisáhætta af lyfjum sem eru notuð í þaueldi.....	26
4. Umræða og ályktanir	28
4.1. Lyf notuð fyrir menn.....	28
4.2. Lyf notuð fyrir dýr.....	30
4.3. Óvissuþættir	31
4.4. Tillögur.....	31
Þakkarorð	32
Heimildir	33

Helstu skammstafanir

EMA	Evrópska lyfjastofnunin, e. European Medicines Agency
EUROSTAT	Hagstofa Evrópusambandsins
MEC	Mælt magn í umhverfi, e. Measured Environmental Concentration
NOEC	Styrkur með engin sjáanleg áhrif á lífverur, e. No Observed Effect Concentration
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
PEC	Áætlaður styrkur í umhverfinu, e. Predicted Environmental Concentration
PNEC	Áætlaður hæsti styrkur efnisins sem hefur ekki skaðleg áhrif á umhverfið, e. Predicted No-Effect Concentration
RQ	Áhættuhlutfall, e. Risk Quotient

1. Inngangur

Markmiðið verkefnisins er að meta fræðileg losun lyfja út í umhverfið (viðtaka) á Íslandi, með áherslu á strandsjó, ár og vötn. Fyrir lyf sem eru notuð fyrir menn er lagt mat á hver styrkur þessara lyfja gæti verið í fráveitu á höfuðborgarsvæðinu og tveimur völdum stöðum utan höfuðborgarsvæðisins. Fyrir lyf sem eru notuð í landbúnaði og fiskeldi er lagt mat á losun lyfja frá framleiðslueiningum þar sem losunin gæti verið hvað mest. Lagt er mat á mögulegan styrk lyfjanna í viðtaka og þessi gildi borin saman við væntanlega áhættu, þar sem umhverfismörk liggja fyrir.

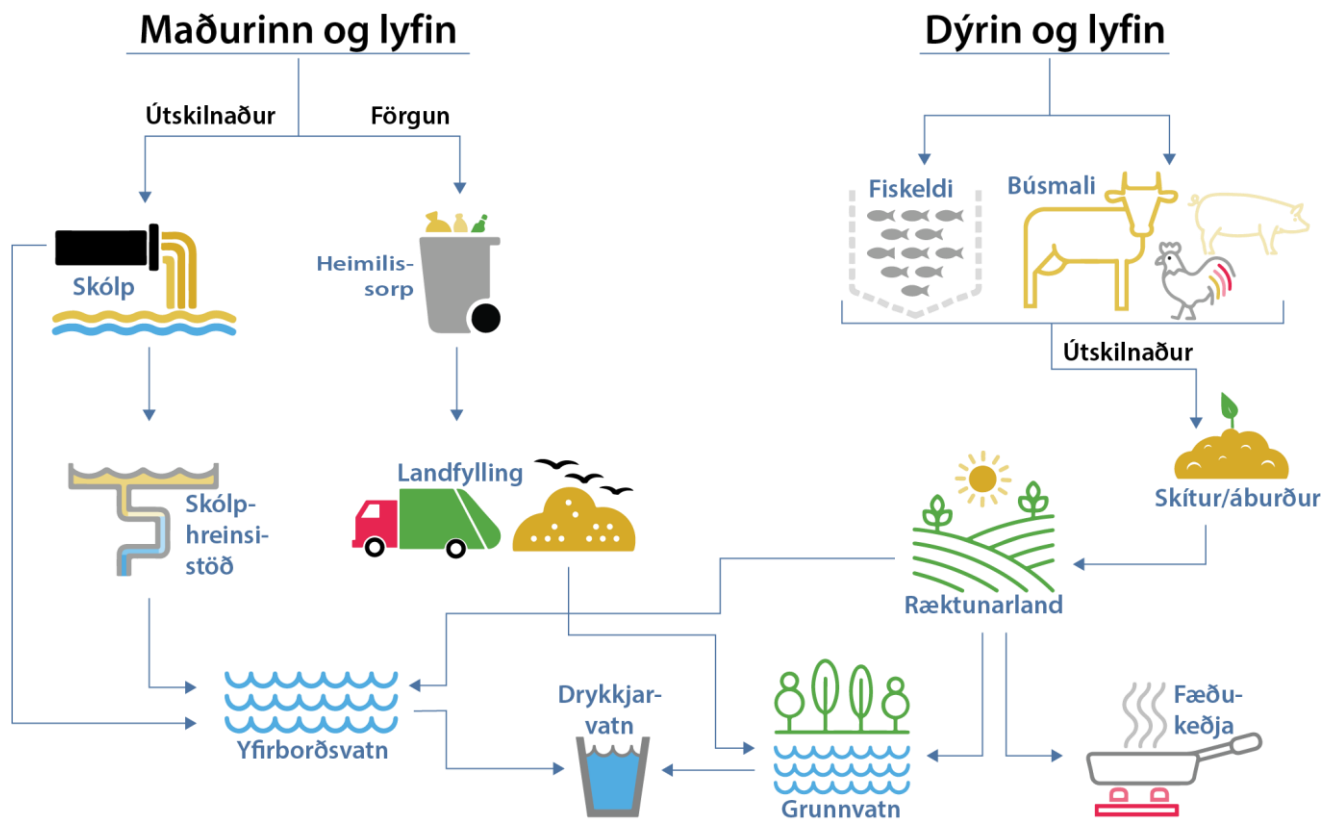
1.1. Lyf

Í samræmi við skilgreiningu sem gildir á Evrópska efnahagssvæðinu eru lyf samkvæmt lögum „hvers konar efni eða efnasamsetningar sem sögð eru búa yfir eiginleikum sem koma að gagni við meðferð sjúkdóma hjá mönnum eða dýrum eða við forvarnir gegn sjúkdómum eða hvers konar efni eða efnasamsetningar sem nota má fyrir menn eða dýr eða gefa þeim, annaðhvort í því skyni að endurheimta, lagfæra eða breyta lífeðlisfræðilegri starfsemi fyrir tilstilli líflýfjafræðilegrar eða ónæmisfræðilegrar verkunar eða verkunar á efnaskipti eða til þess að staðfesta sjúkdómsgreiningu“ [1].

1.2. Losun lyfja út í umhverfið

Þrátt fyrir vaxandi fjölda rannsókna á lyfjum og efnum í hreinlætisvörum eru gögn um styrk þeirra í umhverfinu enn af skornum skammti. Þetta stafar af mörgum þáttum, þar á meðal miklum breytileika í notkun og eðlisefnafræðilegum eiginleikum þessara efnasambanda, sem stuðla að víðtækri dreifingu þeirra og flókinni hegðun í umhverfinu, einkum í vatni.

Lyf geta borist í frárennislískerfin með ýmsum hætti (sjá Mynd 1), eins og frá búfjárhaldi, með útskilnaði frá fólki eða þegar fólk losar sig við lyf í frárennislískerfið. Helsta leiðin fyrir losun þeirra í viðtaka s.s. sjó, ár og vötn er í gegnum skólphreinsistöðvar, þar sem hreinsunin er ófullnægjandi og hreinsistöðvarnar ná því ekki að fjarlægja mörg efnasamböndin nema háþróaðar meðferðir séu notaðar. Þar af leiðandi getur frárennsli sem losað er í vatnaviðtaka innihaldið umtalsvert magn af þessum efnasamböndum sem geta að lokum komist í snertingu við drykkjarvatn, einkum ferskvatn og grunnvatn.



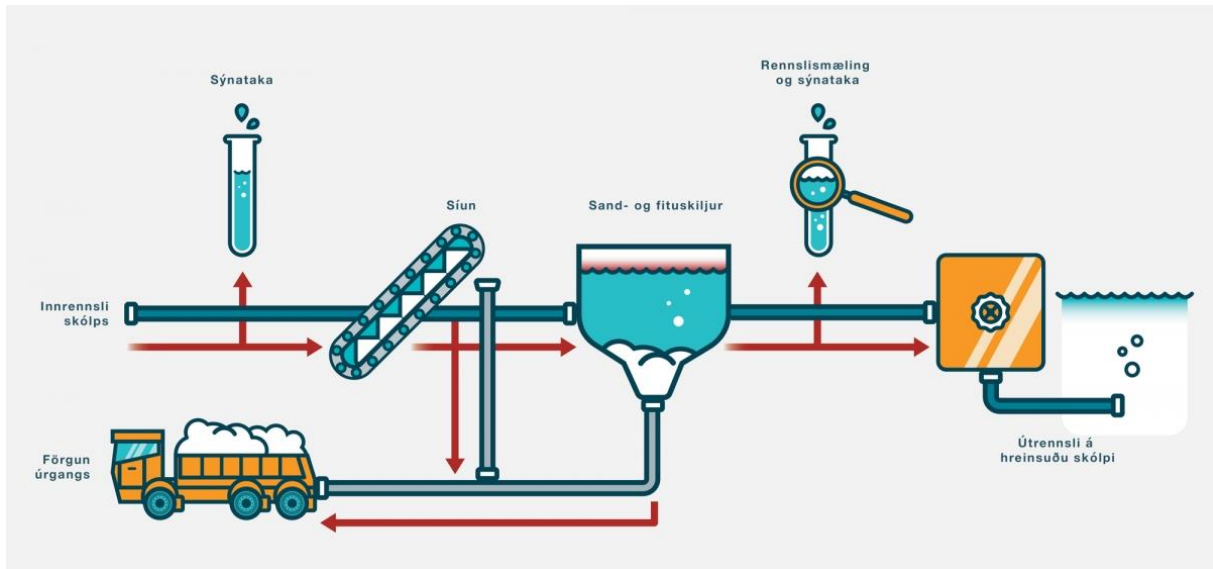
Mynd 1. Leiðir lyfjaleifa út í umhverfið og vatni [2].

Búist má við að lyf losni út í umhverfið annaðhvort á óbreyttu formi eða sem umbrotsefni þess. Flest lyf eru skilin út með þvagi og hægðum og er því gert ráð fyrir að mikill meirihluti lyfja sem menn nota skiljist út í umhverfið í gegnum skólp [3] og endar í viðtökum, sjó eða ferskvatni og jafnvel grunnvatni. Lyf eru oft hönnuð til að standast niðurbrot og geta því verið í umhverfinu í langan tíma. Í sumum tilfellum hafa lyf fundist í neysluvatni í styrkleika sem gefur til kynna að hefðbundin meðferð á drykkjarvatni sé árangurslaus við að fjarlægja þau og að núverandi aðferðir séu ekki nægjanlega öflugar til bregðast við vandanum og geta leitt af sér heilsufars og umhverfisvandamál [4, 5].

Skólp-hreinsistöðvar á Íslandi eru af tvennum toga þ.e.a.s. eins þrepa hreinsistöðvar við sjávarsíðuna sem skila hreinsuðu skólpi nokkra kílómetra á haf út og tveggja þrepa lífrænar hreinsistöðvar, sem reknar eru við þéttbýliskjarna í uppsveitum þar sem viðtaki er viðkvæmur, s.s. ár og vötn.

1.2.1. Skólphreinsistöðvar í Reykjavík

Í Reykjavík reka Veitur þrjár eins þrepa hreinsistöðvar við Ánanaust, Klettagarða og á Kjalarnesi, þar sem grófefni, sandur og fita er hreinsað úr skólpinu áður en því er dælt út í Faxaflóa þar sem sjórinn sér um að brjóta þau efni niður sem eftir eru í skólpinu [6].



Mynd 2. Leið skólps í gegnum eins þreps skólphreinsistöð [6].

Fráveita Reykjavíkur flytur frárennsli heimila og fyrirtækja, ofanvatn frá götum og lóðum, og í sumum hverfum bakrás hitaveitu, út í viðtaka, með viðkomu í skólphreinsistöð [6].

Skólþ sem kemur frá notendum, bæði heimilum og iðnaði, er dælt í gegnum dælustöðvar í hreinsistöðvar. Meðalfrárennsli á íbúa í Reykjavík er 270 lítrar á dag. Ofanvatn frá götum og lóðum fer annaðhvort beint út í viðtaka eða blandast skólpinu og er dælt með því í dælustöðvar. Manngerðar settjarnir við Norðlingaholt, Grafarholt, í Fossvogi og víðar á höfuðborgarsvæðinu gegna mikilvægu hlutverki í fráveitukerfinu með því að draga úr því að ýmis mengunarefni komist í ár og læki og hafi þar neikvæð áhrif á lífríkið. Ofanvatn af götum og lóðum rennur í tjarnirnar þar sem mengunarefni, svo sem malbik, gúmmíagnir úr dekkjum, málmar og þungmálmar, falla til botns og olíur og bensín fljóta upp. Auk þess jafna settjarnirnar rennsli í viðkvæma viðtaka [6].

1.2.2. Skólphreinsistöð í Hveragerði

Skólphreinsistöð Hveragerðis tekur á móti skólpi frá Hveragerði og nærumhverfi sem telur u.þ.b. 2.600 íbúa og er hún svokölluð tveggja þrepa hreinsistöð. Skólphreinsistöðin samanstendur af einni dælustöð og nokkrum síunarstigum, niðurbroti, síun í gegnum mól og loks losun frárennslis í Varmá sem rennur út í Ölfusá og svo út í sjó. Auk heimilisskólps fær skólphreinsistöðin m.a. frárennslisvatn frá heilbrigðisstofnunum sem og ofanvatn.

1.2.3. Skólphreinsistöð á Akureyri

Á Akureyri er ekki skólphreinsistöð eins og í Reykjavík og Hveragerði heldur er þar ein dælustöð sem sinnir skólpi frá u.þ.b. 18.500 íbúum. Skólpið fer í gegnum dælustöðina og frárennlið er losað beint út í sjó. Dælustöðin tekur m.a. við ofanvatni, skólpi frá sjúkrahúsi, heilsugæslustöð, iðnaði, framleiðslu sem og heimilum.

1.3. Áhrif lyfja á umhverfið

Lyf er mjög fjölbreyttur hópur sameinda, bæði með tilliti til efnafræðilegra og eðlisfræðilegra eiginleika og með tilliti til virkni og áhrifa þeirra sem lyfja og því eru óæskilegu umhverfisáhrifin sömuleiðis fjölbreytt. Þessi óæskilegu áhrif geta t.d. falist í auknu sýklalyfjaónæmi hjá bakteríum, krabbameinsvaldandi og stökkbreytandi eituráhrifum, áhrifum á æxlun lífvera, auk ýmissa truflandi áhrifa á innkirtla [7]. Því hafa lyf verið lýst sem alþjóðleg ógn við vistkerfi í vatni [8]. Umhverfisáhættumat fyrir tiltekið lyf er flókið og byggist á heildarnotkun, þrávirkni, örlogum og flutningi sem og eituráhrifum í umhverfinu. Oftast eru til ófullnægjandi upplýsingar til að meta umhverfisáhættuna. Til dæmis geta ávísunargögn verið ófullnægjandi í tilteknum löndum og styrkur einstakra lyfja sem finnast í nokkrum sýnum af skólpi þurfa ekki að vera dæmigerð fyrir raunverulegan dag. Einnig getur verið um árstíðabundið losunarmynstur að ræða [9].

Við mat á umhverfisáhrifum lyfja er nauðsynlegt að huga bæði að umhverfishættu og umhverfisáhættu, þar sem hugtökin lýsa mismunandi eiginleikum efnasambandsins [5].

Umhverfishætta (e. environmental hazard) lýsir umhverfisskaðlegum einkennum efnisins:

- Þrávirkni - hæfni til að standast niðurbrot í vatni
- Uppsöfnun - uppsöfnun í fituvef vatnalífvera
- Eituráhrif - hugsanlega eituráhrif á lífverur

Umhverfisáhætta (e. environmental risk) vísar til hættu á eituráhrifum í vatnsumhverfinu.

Til að auðvelda mat á umhverfisáhættu, er oftast beitt svokölluðu áhættuhlutfallsnálgun (Risk Quotient, RQ), sem gengur út á að reikna hlutfallið milli mælds (Measured Environmental Concentration, MEC) eða áætlaðs (Predicted Environmental Concentration, PEC) styrks í umhverfinu og áætlaðs hæsta styrk efnisins sem hefur ekki skaðleg áhrif á umhverfið (Predicted No-Effect Concentration, PNEC) til að meta hvort það að áhættan er lág, miðlungs eða mikil [9].

Áætlaður umhverfisstyrkur (e. Predicted environmental concentration, PEC): reiknaður styrkur efna í umhverfinu. Þetta gildi byggist á líkönum og upplýsingum um þekkta umhverfisprávirgni (niðurbrot í umhverfinu), flutningi (þ.e. hæfni til að komast í gegnum líffræðilega himnur og uppsöfnun í gróðri og dýralífi) og örlögum (þ.e. getu lífvera til að brjóta niður og afeitra lyfið og eyða skaðlegum áhrifum sem stafa af uppsöfnun lyfsins).

Samkvæmt leiðbeiningum frá Evrópsku lyfjastofnunninni (EMA) [10] er byrjað á því að gera umhverfisáhættumat sem 1. stig (áfangi 1). Niðurstaðan í 1. áfanga, þ.e.a.s. áætluð umhverfisstyrkur (PEC), ákvarðar hvort að nauðsynlegt sé að framkvæma ítarlegt umhverfismat (áfangi 2). Í 1. áfanga er byrjað á að finna áætlaðan umhverfisstyrk í yfirborðsvatni (PEC_{SW} , surface water) með sjálfgefnum gildum og eftirfarandi forsendum:

- 1% íbúa fá virka efnið daglega
- Skólphreinsikerfið er aðalleiðin fyrir virka efnið í yfirborðsvatn
- Það er ekkert niðurbrot eða upphleðsla virka efnisins í skólphreinsistöðinni
- Ekkert umbrot á sér stað í sjúklingnum

Viðmiðunargildið fyrir 2. stigs mat er skilgreint sem $PEC_{SW} > 0,01 \mu\text{g}$ af efnasambandi/L yfirborðsvatni ef notuð er eftirfarandi formúlu [10]:

$$PEC_{SW} = \frac{DOSE * F_{pen}}{WASTE * DILUTION} \quad (1)$$

þar sem

DOSE = hámarks dagsskammtur virku efnisins sem neytt er á íbúa (mg /íbúa*dag)

F_{pen} = hlutfall íbúa sem fá virka efnið

WASTE = magn skólps á hvern íbúa á dag (L/íbúa*dag)

DILUTION = Þynningarstuðull

Áætlaður styrkur lyfs án áhrifa (e. *Predicted no-effect concentration*, PNEC): styrkur lyfs þar sem ekki er búist við neinum lyfjafræðilegum eða eituráhrifum fyrir tiltekna lífveru. PNEC-gildi er venjulega fundið með því að nota gögn um visteituráhrif. PNEC er fundið með því að deila lágsta langtíma styrk þar sem engin áhrif koma fram (No Observed Effect Concentrations, NOECs) með matsþáttum (Assessment Factors, AFs) sem valdir eru í samræmi við Evrópskar tæknilegar leiðbeiningar um áhættumat (European Technical Guidance Document) [11].

Evrópusambandið (ESB) hefur sett rammatilskipun um verndun vatns (Vatnatilskipun 2000/60/EB), sem var innleidd á Íslandi árið 2011. ESB hefur í samræmi við rammatilskipunina gefið út vöktunarlista 2013/39/ESB yfir efni sem á að fylgjast með (vakta), þar á meðal eru 8 lyfjaefnasambönd: Octylmethoxycinnamate, 17-alpha-ethinylestradiol (EE2), 17-beta-estradiol (E2), azithromycin, clarithromycin, diclofenac, erythromycin og estron (E1) [12]. Verið er að endurskoða núverandi lista og til stendur að gefa út aðra útgáfu hans, en samkvæmt umhverfisgæðastaðla (EQS) tilskipuninni (grein 8b) ætti þessi listi að vera uppfærður á tveggja ára fresti [13].

2. Framkvæmd

Verkferlið við gerð þessarar úttektar byggðist á aðferðafræði Tarpani et al. [14], þar sem eftirfarandi sex skrefum er fylgt:

1. Öflun gagna
2. Val á lyfjum
3. Val á hreinsistöðvum og býlum
4. Áætla innstreymi lyfja í hreinsistöðvar
5. Mat á væntanlegum styrk lyfja í viðtökum
6. Mat á umhverfisáhættu (PEC/PNEC)

Fyrsta skrefið fólst í sér öflun grunngagna svo sem upplýsinga um magn seldra lyfja, eðlisefnafræðilega eiginleika lyfjanna og hegðun þeirra í skólphreinsun, PNEC-gildi lyfjanna, evrópska vöktunar listann, streymi í gegnum skólphreinsistöðvar, fjöldi íbúa sem skila skólpi til viðkomandi skólphreinsistöðvar, o.s.frv. Annað skrefið fólst í vali á lyfjum sem ætlun var taka fyrir. Forgangsröðun fyrir vali á lyfjum sem notuð eru af mönnum byggðist á sölutölum Lyfjastofnunar fyrir árið 2017. Forgangsröðun dýralyfja sem voru valin fyrir þessa úttekt byggðist á upplýsingum frá Matvælastofnun og einu stóru svínabúi. Þau lyf sem voru valin og rökstuðningur fyrir valinu má sjá í Töflu 1 í niðurstöðukaflanum (Kafli 3). Þriðja skrefið var val á hreinsistöðvum og býlum sem fólst í því að velja mismunandi skólphreinsistöðvar sem eru í notkun hérlandis, á meðan býli og fiskeldi voru valin í samráði við Matvælastofnun og Umhverfistofnun. Fjórða skrefið fólst í að afla gagna frá völdu skólphreinsistöðvunum m.a. hvað varðar streymi í gegnum þær og fjölda íbúa sem skila skólpi til viðkomandi skólphreinsistöðvar. Mat á væntanlegum styrk lyfja í viðtökum (PEC) var reiknað út frá þeim gögnum sem aflað var í skrefum 1-4 (sjá nánar í kafla 2.1 og 2.2).

Mat á umhverfisáhættu lyfjanna var síðan byggt á leiðbeiningum frá EMA um umhverfisáhættumat á lyfjum [10, 15]. Áhættuhlutfall (RQ) fyrir hvert lyf var reiknað út frá PEC og PNEC [15, 16].

2.1. Útreikningar á áætluðum styrk í viðtökum (PEC) fyrir lyf sem eru notuð fyrir menn Mat á styrk efnasambanda í viðtaka (PEC_w) var byggt á útreikningum á heildarmagni virka efnisins sem var deilt á fjölda íbúa á Íslandi. Íbúar á Íslandi árið 2017 voru 338.349. PNEC-gildi fyrir lyfin voru fundin í fræðiritum og byggðust einnig á beinum mæligögnum sem eru tiltækar í TemaNord skýrslu [17] og gildi frá Norðurlöndunum [3, 7, 18]. Oftast var notað PNEC-gildið fyrir viðkvæmustu lífveruna í viðtakanum.

Við útreikningana var gengið út frá eftirfarandi forsendum, sem sömuleiðis hafa áhrif á óvissuna:

- öll seld lyf voru notuð á söluárinu
- lyfin eru ekki hreinsuð/bundin í skólphreinsikerfinu og flæða óhindruð í viðtakan
- ekkert umbrot á sér stað í mönnum né niðurbrot í skólpi
- notkunarmynstrið er jafnt dreift yfir árið og um allt land

Styrkur virka efnisins í vatnsviðtaka (PEC_w) var svo reiknaður út frá eftirfarandi jöfnu, sem byggir á jöfnum í birtum vísindagreinum [14, 18]:

$$PEC_w \text{ (ng/L)} = \left(\frac{IM \times P}{0,365 \times Q \times d} \right) \times 1000 \quad (2)$$

Þar sem:

IM = árlegt per íbúa innstreymi efnasambands í skólphreinsistöð (mg/fjöldi íbúa*ár)

Q = daglegt streymi í skólphreinsistöð (L/dag)

P = fjölda íbúa sem skila skólpi til viðkomandi skólphreinsistöðvar

d = þynningarstuðull

Samkvæmt Evrópskum tæknilegum leiðbeiningum um áhættumat (European Technical Guidance Document) [11] er mælt með að nota meðalþynningarstaðallinn 10 fyrir efni sem eru losuð með skólpi frá skólphreinsistöðvum og er litið á það sem sjálfgefið (e. default) þynningargildi nema frekari upplýsingar liggi fyrir. Fyrir losun á strandsvæði verður staðbundin þynning meiri en í ferskvatnsám en upphaflegi þynningarstuðullinn er samt yfirleitt í kringum 10. Gera má ráð fyrir meiri þynningu lengra frá losunarstað [11].

Í þessari úttekt var þynningarstuðullinn 10 notaður í útreikningunum þar sem að áætlaður styrkur lyfjaleifanna miðast við losunarstað.

2.2. Útreikningar á áætluðum styrk í viðtaka ($PEC_{soil_initial}$) fyrir lyf sem eru notuð í landbúnaði

Dýr í svokölluðu þaueldi (iðnaðar landbúnaður) eru alin innandyrá á líftíma sínum, þannig að þegar dýrin eru meðhöndluð með lyfjum þá skilst virka efnasambandið og umbrotsefni þess út innandyrá og endar í saur/mykju. Virkar lyfjaleifar komast síðan í umhverfið þegar mykjunni er dreift sem áburður á tún.

Áætlaður umhverfisstyrkur ($PEC_{soil_initial}$) í fljótandi mykju var reiknaður út og umhverfisáhættan metin samkvæmt leiðbeiningum frá EMA [19, 20]. Þessar leiðbeiningar EMA byggjast á því að byrjað er á því að gera umhverfisáhættumat sem 1. stig (áfangi 1). Niðurstaðan í 1. áfanga, þ.e.a.s. áætlaður umhverfisstyrkur (PEC), ákvarðar hvort að nauðsynlegt sé að framkvæma ítarlegt umhverfismat (áfangi 2). Viðmiðunargildið fyrir 2. stigs mat er skilgreint sem 100 μg af efnasambandi/kg (í jarðvegi) [21].

Útreikningur á $PEC_{soil_initial}$ fyrir dýr í þaueldi er háð magninu af mykju sem inniheldur virkar lyfjaleifar og er síðan dreift á landi. En í gagnagrunni Hagstofu Evrópusambandsins (EUROSTAT) er t.d. talið að hámarks köfnunarefnisupptaka í túni sé að meðaltali um 170 $\text{kg}_N/\text{hektar}$ í flestum ESB löndum [20].

Magn köfnunarefnis (kg_N) myndað per kg_{bw} lifandi svína á ári er samkvæmt tölum frá EMA [20] fyrir stækkandi svín um það bil 0,04 $\text{kg}_N/\text{kg}_{bw}\cdot\text{ár}$. Á viðkomandi íslensku svínabúi var heildarmagnið af benzylpenicillinprokain sem notað var árið 2018 um 20.160.000 mg og heildar lífmassinn var 3.960.000 kg_{bw} . Jafna 3 var notuð til að reikna út áætlaðan styrk benzylpenicillinprokain ($PEC_{wwmanure_N}$) á blautvigtsgrunni mykju miðað við köfnunarefnisinnihald mykju (mg/kg_N). Þá hafði $PEC_{wwmanure_N}$ fyrir mykju fyrst verið reiknað út m.v. blautvigt (wet weight, ww) og m.v. köfnunarefnisinnihald mykjunnar (mg/kg_N) með jöfnum í birtum vísindagreinum [21, 22]. Sjálfgefin gildi fyrir köfnunarefnis framleiðslu mismunandi tegundir dýra eru gefin út af EMA [20].

Magn lyfs í mykjunni [21, 22]:

$$PEC_{wwmanure_N} \left(\frac{\text{mg}}{\text{kg}_N} \right) = \frac{D}{B_w \times N_{\text{excreted}}} \quad (3)$$

Þar sem

D = heildarmagn virka efnisins per ár ($\text{mg}/\text{ár}$)

B_w = heildarlífmassi svína (kg_{bw})

N_{excreted} = Magn köfnunarefnis framleitt per kíló lífmassa og ár ($\text{kg}_N/\text{kg}_{bw}\cdot\text{ár}$)

Til að fá niðurstöðuna sem styrk lyfs í jarðvegi (viðtaki) þarf að reikna út $PEC_{soil_initial}$. Þetta er hægt að gera með jöfnu 4, vegna þess að sterk tengsl eru á milli magns mykju og köfnunarefnisinnihalds hennar og til eru sjálfgefin gildi í EMA leiðbeiningunum [20] til að reikna $PEC_{soil_initial}$ fyrir mismunandi dýr í þaueldi.

Magn lyfs í jarðvegi ($PEC_{soil_initial}$) var reiknað út með eftirfarandi jöfnu [21]:

$$PEC_{soil_initial} (\mu\text{g}/\text{kg}) = \frac{PEC_{manure} \times N_{max}}{(D_{soil} \times CONV_{area} \times DEPTH_{field})} \times 1000 \quad (4)$$

þar sem

N_{max} = árlegur köfnunarefnisupptökustuðull ($\text{kg}_N/\text{hektar}$)

D_{soil} = þéttleiki jarðvegs (kg/m^3)

$CONV_{area}$ = breytistuðull fyrir ræktunarland (m^2/hektar)

$DEPTH_{field}$ = blöndunar dýpt í jarðvegi (m)

Til þess að hægt sé að bera saman niðurstöður mismunandi rannsókna á áætlaðu magni virkra lyfjaefna í mykju miðað við þurrviggt (dry weight, dw) í mg/tonn þurrviggt þá er jafna 5 notuð. En þá er einingunni fyrir $PEC_{wwmanure_N}$ (mg/kg_N) (sem er byggð á köfnunarefnisinnihaldi) breytt í styrk á þurrvigtagrunni mykjunnar (PEC_{manure_dw} , mg/t_{dw}) með því að nota meðal köfnunarefnismagn (N_{manure} , kg_N/tonn) og meðal þurrefnisinnihald (%) [21]:

$$PEC_{manure_dw} = \frac{PEC_{wwmanure_N} \times N_{manure}}{dm_{manure}} \quad (5)$$

þar sem

$PEC_{wwmanure_N}$ = áætlað magn virka efnisins í mykju á kg köfnunarefnis (mg/kg_N)

N_{manure} = meðal köfnunarefnisinnihald mykju (N/tonn)

dm_{manure} = meðal þurrvigts innihald (%)

3. Niðurstöður

3.1. Val á lyfjum

Yfirlit yfir lyfin sem voru valin til skoðunar í þessari skýrslu má sjá í Töflu 1 og voru þau aðallega valin út frá íslenskum sölutölum frá Lyfjastofnun og gögnum frá Matvælastofnun [23], en líka á grundvelli vöktunarlista vatnatilskipunar ESB, og áhættumati sem bendir til þess að þau gætu valdið áhrifum á vatnalífríki í norrænu umhverfi [7].

Tafla 1. Yfirlit yfir lyfin sem voru valin til skoðunar í þessari skýrslu

Forgangsröðuð lyf		
Mannalyf		
	Efni	Rökstuðningur
Hormón		
	Estradiol	ESB vöktunarlisti + sölutölur
	Ethinylestradiol	ESB vöktunarlisti + sölutölur
Sýklalyf		
	Amoxicillin	Sölutölur
	Azithromycin	ESB vöktunarlisti + sölutölur
	Fluconazole	Sölutölur + hár útskilnaður
Verkjalyf		
	Paracetamol	Sölutölur
Bólgueyðandi		
	Ibuprofen	Sölutölur
	Diclofenac	ESB vöktunarlisti + sölutölur
Hjarta- og æðalyf		
	Metoprolol	Sölutölur + gögn úr skýrslu [17]
Geðlyf		
	Fluoxetin	Sölutölur + gögn úr skýrslu [17]
	Sertralin	Sölutölur + gögn úr skýrslu [17]
Dýralyf		
<i>Fiskeldi</i>		
Sníkjudýralyf	Emamectin benzoat	Gögn frá Matvælastofnun
<i>Svínabú</i>		
Sýklalyf	Prokain benzylpenicillin	Sölutölur + Gögn frá svínabúi

3.1.1. Lyf sem ætluð eru mönnum

3.1.1.1. Paracetamol

Paracetamol (Acetaminophen) er mjög algengt verkja- og hitalækkandi lyf. Þetta lyf fer í gegnum svokallað fasa I og II umbrot í lifrinni og er með stuttan helmingunartíma (<5% skilst út óbreytt úr líkamanum eftir ráðlagðan skammt) [24]. Margar rannsóknir hafa sýnt fram á að það sé fjarlægt á mjög skilvirkan hátt í hefðbundinni skólphreinsun vegna þess að það binst við lífrænt efni í skólpi (e. biosorption) og brotnar hratt niður við virka seyrumeðferð [25-29]. Hins vegar er paracetamol skilgreint sem gervi-þrávirkt (e. pseudo persistent) mengunarefni þar sem að það er það lyf sem mest er ávísað í heiminum. *Gervi-þrávirgni* er skilgreind sem stöðug umhverfisviðvera, óháð eðlisfræðilegum eiginleikum eða örverufræðilegu niðurbroti, vegna þess að efninu er stöðugt bætt út í umhverfið [9, 16]. Greining á paracetamoli og niðurbrotsefnum þess í ám og yfirborðsvatni bendir til þess að umfang mannglegrar notkunar og förgunar þess í skólpi vegur þyngra en brotthvarf þess með hefðbundnum skólpmæðferðum [29-32]. Á Íslandi hefur paracetamol verið mælt í innrennsli og frárennsli skólphreinsistöðva í Reykjavík, Hveragerði og á Akureyri og mældist magn þess á bilinu <20,8-251.000 ng/L, eftir staðsetningu og tíma. Ekkert paracetamol mældist hins vegar í seyrju eða seti [17]. Til samanburðar mældist í Danmörk 140.000-1200.000 ng/L í innrennisskólpsvatni og 500-280.000 ng/L í frárennislisvatninu [33], og í Svíþjóð mældist á bilinu 36.000-540.000 ng/L í innrennsli og 580-29.000 ng/L í frárennsli [34, 35]. Sömuleiðis hefur paracetamol fundist í frárennislisvatni frá norskum spítala og skólphreinsistöðvum, en ekki í seyrju [36].

Þó svo að paracetamol sé talið gervi-þrávirkt, brotnar það samt niður í umhverfinu [23], ekki er talið að það aðsogist á fast efni og set [7], sömuleiðis safnast það ekki upp í lífverum og er ekki talið mjög eitrað fyrir vatnalífverur [9]. Birt PNEC-gildi paracetamol eru 1.400 ng/L [37], 1.800 ng/L [38], 9.200 ng/L [7, 39], 12.900 ng/L [40] og 136.000 ng/L [18]. Því er umhverfisáhætta fyrir vistfræðilega heilsu lífvera sem stafar af þessu algenga lyfi almennt talin vera mjög lítil [5, 29, 41], með miðlungshættu fyrir *Daphnia magna* og bakteríur [29, 38]. Útreiknað PNEC-gildi byggt á EMA viðmiðunarreglu er 9200 ng/L.

3.1.1.2. Amoxicillin

Amoxicillin er breiðvirkt β -laktam aminopenicillin sýklalyf, sem er mikið notað bæði fyrir menn og dýr [42, 43]. Til þess að gera penicillin lífræðilega aðgengilegt eftir inntöku voru á sínum tíma gerðar efnafræðilegar breytingar til þess að draga úr næmi penicillins fyrir sýruvatnsrofi í maga, sem leiddi til framleiðslu á sýrupolinnar penicillin afleiða, þar á meðal amoxicillin [44]. En þar sem þessi lyf eru samt næm fyrir ensímhvetjandi vatnsrofi virðast þau ekki stöðug við hefðbundna skólþmeðhöndlun [44]. Einnig sýna rannsóknir að amoxicillin og önnur β -laktamlyf, séu mjög næm fyrir örveruniðurbroti og því er ekki líklegt að þau séu til staðar í verulegum styrk eftir lífræðilega meðhöndlun á skólpi [45].

Í umhverfinu brotnar amoxicillin hægt niður [42] og er skilgreint af OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) sem náttúrulega lífbrjótanlegt í eðli sínu [7]. Einnig er lífuppsöfnunar þáttur þ.e.a.s. BCF (e. Bioaccumulation Factor) fyrir amoxicillin 1,0 og möguleg lífuppsöfnun þess vegna talin lág [7]. Amoxicillin er ekki talið vera mjög eitrað og ekki talið hafa frumudrepandi áhrif [46]. Umhverfisáhætta fyrir amoxicillin (hætta á eituráhrifum í vatnsumhverfinu) hefur því verið metin sem miðlungsaáhætta ($1 < \text{PEC/PNEC} \leq 10$) bæði til skamms og langs tíma [5, 47] og sum PNEC-gildi hafa verið reiknuð á bilinu 10.000 - 100.000 ng/L [47, 48].

Rannsóknir hafa þó sýnt fram á að amoxicillin er að finna bæði í innrennsli og frárennsli í skólphreinsistöðva [49] sem og í sjó [50] og að það hefur marktæk eituráhrif á blágræna þörungna *S. leopoliensis* (NOEC = 0,78 $\mu\text{g/L}$) [43]. Í Svíþjóð og Noregi var amoxicillin sett á eftirlitslista vegna þess hve mikil notkunin er á lyfinu og að RQ-gildin (PEC/PNEC) voru 148,8 (NO) og 11,1 (SE) [23]. Í þeim útreikningum var notast við PNEC-gildi 3,7 ng/L [3, 7, 51].

Fyrir sýklalyf þá er mikill styrkur þeirra í vatnakerfinu ekki endilega aðaláhyggjuefnið, heldur er stöðug nærvera þeirra í umhverfinu í lágum styrk mikilvægari þáttur sem vitað er að stuðli að þróun sýklalyfjaónæmis hjá bakteríum [52]. Það er ein af ástæðunum fyrir því að amoxicillin er talið uppfylla viðmiðin til þess að vera sett á annan vöktunarlista ESB í rammaáætlun um vatn, sérstaklega vegna þess að gæði gagna fyrir þetta efni teljast ófullnægjandi (PNEC = 78 ng/L) [13]. Þetta er líka í samræmi bæði við kröfu EQSD (e. Environmental Quality Standards Directive), grein 8b, um framtíðar áhyggjuefni og „the European One Health Action Plan against antimicrobial resistance“ [53] vegna vaxandi áhyggjur af sýklalyfjaónæmi.

3.1.1.3. Azithromycin

Azithromycin er algengt makrólíð sýklalyf sem er notað bæði fyrir menn og dýr og er því stöðugt að finna í frárennsli frá skólphreinsistöðvum [54, 55]. Þetta er eitt mest notaða sýklalyfið fyrir menn og er á listanum yfir nauðsynleg lyf sem gefinn er út af Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (World Health Organization, WHO) [56].

Vegna takmarkaðs frásogs og umbrots í líkamanum auk ófullnægjandi aðferða til að koma í veg fyrir að azithromycin losni út í umhverfið, hefur azithromycin verið viðurkennt sem vaxandi áhyggjuefni út frá umhverfis- og mengunarsjónarmiðum [57] og var því sett á fyrsta vöktunarlista ESB rammaáætlunar um vatn með PNEC-gildi 90 ng/L [54]. Við endurskoðun á fyrsta vöktunarlistanum árið 2018 var álitid að magn og gæði gagna um azithromycin væru fullnægjandi, en þar sem nýja PNEC-gildið (19 ng/L) [13, 48, 58] er mun lægra en það gamla, var niðurstaðan að hafa azithromycin áfram á endurskoðuðum lista [13].

Lítið er vitað um hegðun og flutning efnasambandsins í vatnakerfum en svo virðist sem niðurbrot azithromycins í vatni sé mjög takmarkað og flutningur þess sé háður metun í jarðvegi og vatni sem og hreyfingu á seti [55]. En azithromycin finnst oft í hækkuðum styrk í meðhöndlaðri seyru (e. biosolids) og í frárennslisvatni og gæti valdið mannlegri og vistfræðilegri áhættu [57, 59]. Sýnt hefur verið fram á að azithromycin safnast upp í lífverum sem lifa í menguðu vatni [60] og það hefur verið tengt við mismunandi eituráhrif [61], eins og t.d. hömlun á p-glycopróteini [62]. Hátt magn sýklalyfja í umhverfinu getur breytt samsetningu og fjölbreytni upprunalegra örverusamfélaga og þar með breytt lífefnafræðilegum ferlum, sem gæti valdið skaðlegum áhrifum t.d. á landbúnað [42], farið inn í vistfræðilegar fæðukeðjur [63] og einnig stuðlað að vaxandi sýklalyfjaónæmi á heimsvísu [64].

3.1.1.4. Fluconazol

Fluconazol tilheyrir azol sveppalyfjum og er algengasta lyfið sem ávísað er gegn sveppasýkingum. Azól sveppalyf hafa fundist í frárennslisvatn og yfirborðsvatni í Evrópu [65, 66] og Kína [67]. Rannsóknir og vöktunarverkefni [68] hafa sýnt fram á þrávirgni fluconazols þar sem meðhöndlun á skólpi hefur lítil sem engin áhrif á niðurbrot fluconazols [65, 69] og fer sameindin að mestu leyti (>95%) óbreytt í gegnum skólphreinsistöðvar, í frárennslisvatnið og endar í viðtökum [67]. Meðalstyrkur sem fundist hefur af fluconazol er á bilinu 20-200 ng/L [65, 66, 68, 69] og reiknað PNEC-gildi = 250 ng/L [52]. Of lítið er þó til af gögnum til þess að geta metið umhverfisáhættuna sem stafar af fluconazoli [5].

3.1.1.5. Fluoxetin

Fluoxetin, einnig þekkt sem Prozac, er mikið notað SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor) þunglyndislyf sem oft er greint í yfirborðsvatni [9, 70], þrátt fyrir að rannsóknir hafi greint frá því að >80% af fluoxetin hverfi við niðurbrot í virkum seyruferlum í skólphreinsun [71]. Þessa lækkun má skýra með því að efnasambönd eins og fluoxetin hafa tilhneigingu til að loða við fast efni og er því auðveldara að fjarlægja þau með virkum seyruferlum [4, 71]. Aðrar rannsóknir hafa einnig staðfest að fluoxetin hefur sterka tilhneigingu til að loða við föst lífræn efni [72] og fluoxetin fannst t.d. í setsýni frá Akureyri í styrk 10,8 ng/L [3]. En niðurstöður benda til þess að fluoxetins finnist frekar í seti en vatni og því eru setmælingar mikilvægur liður í því að meta áhættu efnisins í umhverfinu [73]. Núverandi upplýsingar benda til þess að styrkur fluoxetin og norfluoxetin geti verið viðvarandi í seti, en bæði þessi efnasambönd brotna illa niður með vatnsrofi, lífrænu niðurbroti og ljóseyðandi ferlum [74-77].

Fluoxetin er í meðallagi eitrað (bæði bráð og langvarandi) fyrir þörunga [78], krabbadýr [79], fiska [80] og mjög eitrað fyrir krækling [81]. Sýnt hefur verið fram á að fluoxetin hefur innkirtla-truflandi virkni [72, 82], það kemst í vef fiska [83] og safnast upp í fituvef ferskvatnsfiska (*P. promelas*), sérstaklega í heila, og getur t.a.m. valdið breytingum á hegðun dýranna [84-86]. Áhættumat sem hefur verið framkvæmt á Fluoxetini erlendis, sýnir að styrkur þess geti náð meðferðarstyrk í umhverfinu nálægt skólphreinsistöðvum, þ.e. sé yfir umhverfisviðvörunarmörkum (1 µg/L) [87] og geti þar af leiðandi haft áhrif á fiska [88].

Byggt á þessum upplýsingum, er SSRI flokkur efnasambanda sem veldur talsverðum áhyggjum varðandi neikvæð áhrif á umhverfið [7] og samkvæmt niðurstöðum úr Evrópuverkefninu ERAPharm, þá er fluoxetin metið sem áhætta fyrir umhverfið [89] og áætlað PNEC-gildi = 4 ng/L [7].

3.1.1.6. Sertralin

Sertralin, þekkt sem Zoloft, tilheyrir eins og fluoxetin SSRI lyfjaflokknum og er það þunglyndislyf sem er mest ávísað í heiminum í dag [90]. SSRI-lyf eru umbrotin að miklu leyti af CYP450 sem myndar bæði virk og óvirk umbrotsefni [91].

Þó svo að sertralin hafi fundist í fiskvef [83] þá hefur ekkert af SSRI-lyfjunum mikla möguleika á uppsöfnun (frekar lágt log K_{ow} gildi) en sænskar vöktunarniðurstöður [92] benda til þess að sertralin hafi sterka tilhneigingu til að fara úr vatnsfasanum yfir í set eða seyru. Samkvæmt niðurstöðum mælinga á Norðurlöndunum [3], þá var styrkur sertralin í setsýnum á bilinu

<0,42–28,1 ng/L, með hæsta styrk á Akureyri. Sertralin greindist hins vegar ekki í vatnsviðtökum í þeirri rannsókn [3]. Fyrri niðurstöður frá Svíþjóð hafa hins vegar sýnt fram á talsvert háan styrk í viðtökum [34] og í Noregi mældist sertralin (0,1 µg/L) í innrennslisvatni í skólphreinsistöð, en ekki í frárennslisvatni [93].

Af SSRI-lyfjunum hefur sertralin verið talið mest bráðeitrað fyrir lífverur, sérstaklega fyrir þörunga og krabbadýr [94-97], en oft er styrkur lyfsins í umhverfinu mörgum stærðargráðum lægri en styrkurinn sem framkallar verulega bráð eituráhrif [96]. Umhverfisáhætta af sertralini hefur verið metin sem miðlungsáhætta [5] eins og endurspeglast af RQ (PEC/PNEC) gildi þess í Noregi (3,037) og Svíþjóð (6,580) [7]. Í þessari skýrslu var notast við PNEC-gildi 56 ng/L [7] en PNEC-gildi 43 ng/L hefur líka verið notað í öðrum rannsóknum [48].

3.1.1.7. Ibuprofen

Ibuprofen er COX hemjandi bólgueyðandi verkjalyf sem tilheyrir NSAIDs (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) lyfaflokki. Eðlisefnafræðilegir eiginleikar ibuprofens gefa til kynna að hreyfanleiki þess sé frekar mikill í vatni, [98] á sama hátt bendir pK_a gildi þess til að ibuprofenjónir bindast verulega við agnir [18]. Gögn varðandi niðurbrot lyfsins sýna fram á að ibuprofen brotni að mestu leyti auðveldlega niður [99] í umhverfinu, sérstaklega við loftháðar aðstæður [100-102].

Gögn um ibuprofen í seti eru til frá Noregi [103] og Svíþjóð [35, 104] með hámarksstyrk 2,8 og 6 µg/kg. Í Bretland greindist ibuprofen í frárennslisvatnssýni (3.086 ng/L) og í viðtökuvatni (181 ng/L) [105] og sömuleiðis í háum styrk í yfirborðsvatni í Portúgal [30]. Á Norðurlöndunum hefur ibuprofen fundist í viðtaka í styrk á bilinu 872-200.000 ng/L. Í Reykjavík mældist styrkur ibuprofens í frárennslisvatni 5.080 ng/L [17]. Rannsóknir benda til þess að ibuprofen sé hugsanlega mjög áhættusamt mengunarefni fyrir vatnavistkerfi [106] og lífverurnar sem þar lifa [107, 108], á meðan aðrar rannsóknir hafa metið það sem óverulega eða ekkert hættulegt [7], þá sérstaklega þegar bráðu eituráhrifin eru metin. En þetta mat virðist fara mikið eftir því hvaða lífverur eru skoðaðar þ.e.a.s. hverskonar og hversu alvarleg áhrifin eru [16, 98, 109].

Þættir sem mikilvægt er að hafa í huga þegar metin er umhverfisáhætta af ibuprofeni eru samsetningaráhrif og eituráhrif af niðurbrotsefni þess [110]. Til dæmis hefur komið í ljós [108] að eiturverkun diclofenacs, ibuprofens, naproxens og acetylsalicylsýra (aspirin) á *D. magna* komu fram við mun lægra styrk þegar þau voru prófuð saman, miðað við fyrir einstök lyf.

Rannsóknir á bráðum eituráhrifum benda til þess að niðurbrotsefni ibuprofens valdi eituráhrifum á vatnalífverur [111]. Líf- og ljóssundrun eru helstu niðurbrotsleiðir fyrir ibuprofen í yfirborðsvatni og helsta niðurbrotsefnið er 4-ísóbútýlacetófenón sem myndast eftir nokkrum mismunandi leiðum og veldur áhyggjum vegna skaðlegra áhrifa þess á vefi, rauð blóðkorn og miðtaugakerfi [112].

Allt eftir því á hvaða endapunktum útreikningar á PNEC eru byggðar þá spanna gildin frá 18-9.060 ng/L [7, 18, 106, 113, 114]. PNEC-gildi 1.000 ng/L er byggt á NOEC fyrir grænþörunginn *P. subcapitata* og hefur það verið notað við þessa útreikninga vegna þess að það er viðkvæmasta tegundin sem prófuð hefur verið [113, 115].

3.1.1.8. Diclofenac

Diclofenac, betur þekkt sem Voltaren, er mikið notað COX-hemjandi bólgueyðandi gigtarlyf og tilheyrir, eins og ibuprofen, NSAIDs lyfjaflokknum. Ýmsar birtar rannsóknir hafa sýnt að diclofenac er meðal þeirra lyfja sem eru oftast greind í umhverfinu [116-120]. Diclofenac hefur verið greint í skólphreinsistöðvum í Noregi, Svíþjóð og Finnland sem og í frárennsli frá sjúkrahúsi, vatnaviðtökum, vatni úr landfyllingu, seti og seyru [36, 93, 104, 121]. Á Íslandi mældist 390 ng/L af diclofenac í frárennslisvatni [17]. Þetta háa hlutfall má meðal annars skýra með mikilli notkun á þessu lyfi bæði fyrir menn og dýr [117], auk þess sem það er ekki fjarlæggt nema að litlu leiti með hefðbundinni skólphreinsun [122]. Lágt líffræðilegt niðurbrot diclofenacs leiðir einnig til takmarkaðs brotthvarfshraða í virkri seyru þar sem notast er við lífræna meðferð á frárennslisvatni, og aðeins lítið hlutfall aðsogast að seyru [123]. Diclofenac skilst út á formi glúkúróníðs og er því hugsanlegt að í niðurbrotsferlinu við meðhöndlun á skólpi geti magn af diclofenac aukist í meðhöndluðu frárennslisvatninu í samanburði við innflæði [124-127].

Diclofenac sem er losað út í umhverfið mun því líklega ná til vatnavistkerfa og getur haft skaðleg áhrif á mismunandi lífverur [124]. Þær rannsóknir sem hafa skoðað uppsöfnun á diclofenac í villtum sjávarlífverum, sýna að diclofenac og umbrotsefni þess finnst í vefjum þessara lífvera [128]. Til dæmis hefur acýlglúkúróníðin af hýdroxýdiclofenaci fundist í galli regnbogasilungs (*O. mykiss*) [129] og diclofenac var einnig að finna í galli tveggja villtra fiskategunda sem veiddust nálægt finnskri skólphreinsistöð [130]. Áhrifum diclofenac hefur verið lýst fyrir ýmsar mismunandi vatnalífverur [131-135]. Evrópusambandið ákvað því að hafa diclofenac á fyrsta vöktunarlista ESB rammaáætluninnar fyrir vatn til þess að fá frekari

upplýsingar um tilvist þess og áhrif í umhverfinu (ESB 2015/495) [128]. Við endurskoðun (2018) á fyrsta vöktunarlista ESB í rammaáætlun um vatn og ráðleggingar fyrir annan vöktunarlistann var niðurstaðan að hægt sé að fjarlægja diclofenac af vöktunarlistanum þar sem bæði magn og gæði gagna fyrir diclofenac teljast fullnægjandi og PNEC-gildið hefur verið reiknað sem 50 ng/L [13].

3.1.1.9. Metoprolol

Metoprolol er hjartalyf sem er notað við háum blóðþrýstingi. Það er svokallaður seinni kynslóðar beta-blokkari og binst tiltölulega sértækt við β_1 viðtaka hjartans [136]. Metoprolol umbrotnar auðveldlega í líkamanum, og aðeins u.þ.b. 5% skilst út sem forlyf. Helsta útskilnaðarleiðin er með þvagi [113]. Efnafræðilegar eiginleikar metoprolols gera það að verkum að það er líklegt til að finnast í frárennsli frá skólphreinsistöðvum [4, 71]. Greint hefur verið frá β -blokkerum í yfirborðsvatni í lágum þ.e.a.s. ng/L og $\mu\text{g/L}$ styrk (metoprolol var greint við u.þ.b. 2 $\mu\text{g/L}$) [105, 137, 138]. Hár styrkur hefur fundist víða um heim í ferskvatnskerfum og á strandsvæðum með mældan styrk sem nær allt að 8-10 $\mu\text{g/L}$ fyrir metoprolol [136]. Mismunandi áhrif hafa komið fram á mismunandi tegundum úr sama flokkunarhópi [16]. Eituráhrif metoprolols í *Daphnia magna* prófi voru mjög lág [108, 139] en það reyndist eitrað gagnvart grænu þörungunum *Selenastrum capricornutum* [140] og *Desmodesmus subspicatus* [108]. Miðað við þær upplýsingar sem liggja fyrir virðist metoprolol ekki valda hættu fyrir hryggleysingja í vatni og seti (PNEC-gildi = 100 $\mu\text{g/L}$) [141, 142] og er umhverfisáhætta talin vera lítil [5]. Birt PNEC-gildi eru mjög dreifð frá 7.300 ng/L [108, 113], 7.900 ng/L [48], 8.800 ng/L [7], 53.300 ng/L [17] og 58.300 ng/L [7]. Hins vegar tilheyra fiskar hryggdýrum og nota þeir noradrenalín sem taugaboðefni og hafa sértæka beta-adrenvirka viðtaka [143]. Áhrif metoprolols hafa sést í styrk allt niður í 1 $\mu\text{g/L}$ fyrir fiska. Lyfið hefur því áætlað PNEC-gildi 0,1 $\mu\text{g/L}$ og því gæti skapast áhætta af metoprolol í viðtökum [144].

3.1.1.10. Ethinylestradiol og estradiol

Ethinylestradiol og estradiol eru estrogen kynhormón sem notuð eru í getnaðarvörnum og í hormónameðferð meðan á tíðahvörfum stendur. En Estradiol er hormón sem framleitt er á náttúrlegan hátt í kvenlíkamanum, á meðan ethinylestradiol er efnasmíðað hormón.

Estrogenar eru öflug hormóna- og innkirtlatruflandi efnasambönd með mjög lága virkniþéttni (<1 ng/L) sem gætu haft skaðleg áhrif á lífverur í vatni við ng/L styrk, þar með talið breytingar

í kynhegðun, falskyn [145], auk æxlunar- og hegðunarvandamála [146-148]. Í vatnaumhverfi getur jafnvel mjög lágt magn þessara steríð estrogena (t.d. ng/L) truflað innkirtlakerfi ýmissa tegunda og þar með haft neikvæð áhrif á fjölgun þeirra og þroska [149-151].

Sterahormón skiljast annað hvort út sem frjálsir estrogenar eða sem súlfat eða glúkúróníð samtengdar afleiður og eru samtengdu formin ríkjandi í þvagi manna og dýra [152, 153].

Bæði efnasmíðaðir og náttúrulegir estrogenar hafa víða verið greindir í frárennsli og seyru skólphreinsistöðva í styrkleika sem er yfirleitt allt frá nokkrum hlutum á trilljón til nokkurra hluta á milljón [154-157] en eru líka oft við ng/L til µg/L styrk í yfirborðsvatni [158]. Kynhormón hefa verið rannsökuð á Norðurlöndunum og eru þau alls staðar að finna, sem er eðlilegt með tilliti til náttúrulegrar tilvistar þeirra. Í Noregi og Svíþjóð hefur estradiol og ethinylestradiol greinst í styrk sem er nálægt eða rétt yfir reiknað PNEC-gildi [36, 103, 104]. Í Reykjavík greindist 17β-estradiol í seyru sýni í styrk 77,7 µg/kg og bæði í innrennslis og frárennslis vatni með hámarksstyrk 473 ng/L við sjúkrahúsið Fossvogi. Í þeirri rannsókn voru hormón ekki greind í viðtökum og ethinylestradiol greindist ekki í neinu sýni [17].

Hormónin eru vatnsfælin, sem endurspeglast í háu log P gildi þeirra og finnast oft í hærra styrk í föstu efni (svo sem seyru) samanborið við í vatnsfasa [7]. Í ljósi vatnssækni (byggt á logK_{ow}) hjá súlfat- og glúkúróníð samtengdum sameindum, er búist við að þau finnist mest megnis í vatnsfasanum í skólpi [159]. Þrátt fyrir að samtengdu estrogenin hafi mjög litla estrogenvirkni, geta þau auðveldlega umbreytt í mjög virk frí estrogen [152, 153, 160, 161]. Því virðist einmitt sem hlutfall fría estrogena aukist í frárennslisvatni úr skólphreinsistöðvum, sem bendir til þess að ensím og efnavirkni hvati rof á samtenginguna eftir útskilnað [155, 162-167].

Umhverfisáhætta hefur verið metin sem há fyrir ethinylestradiol og miðlungshá fyrir estradiol [5]. Þetta endurspeglast einnig af PNEC-gildum þeirra; 0,02 ng/L [7], 0,0035 ng/L [13] og 0,002 ng/L [168] fyrir ethinylestradiol og 0,02 ng/L [7], 0,4 ng/L [13] og 1 ng/L [168] fyrir estradiol.

3.1.2. Lyf ætluð dýrum

3.1.2.1. Emamectin benzoat

Emamectin benzoat er virka innihaldsefnið í dýralyfinu Slice[®] sem er notað til að halda niðri sjávarlús (*Lepeophtheirus* sp. og *Caligus* sp.) í Atlantshafslaxi (*Salmo salar*) í sjókvíaelði [169].

Emamectin er skordýraeitur [170] sem tilheyrir flokki avermektíns sem samanstendur af 16 stökum makrósýklískum laktónum sem eru framleidd af sveppinum *Streptomyces avermitilis*

og sýnir víðtæka virkni gegn nematóðum og liðdýrum [171]. Emamectin benzoat er torleyst í vatni (5,5 mg/L) og tiltölulega hátt $\log K_{ow}$ (5000) gildi þess gefur til kynna að það sé fitusækið og hefur því tilhneigingu til að aðsogast á yfirborð agna [172, 173]. Aðaluppsöfnunarstaður þess í umhverfinu er í sjávarseti, þar sem það er fastbundið með litlum eða engum hreyfanleika og brotnar hægt niður [173]. Árið 1999 gerði SEPA (Scottish Environment Protection Agency) áhættumat á emamectin benzoati og reiknuð PNEC-gildi til að vernda sjávarlífríki voru skilgreind sem 7,76 ng/g þurrvigt í seti innan við 25 metrar frá kvíunum (leyfilegt áhrifasvæði) og 0,763 ng/g þurrvigt í seti utan leyfilegs áhrifasvæðis [172]. Þessi PNEC-gildi voru endurskoðuð og staðfest aftur 2004 [174]. Hins vegar eiga upplýsingar um vistfræðileg eituráhrif til þess að reikna út PNEC að byggjast á grundvelli aðstæðna á hverjum stað, þar sem lengd hugsanlegrar útsetningar og viðkvæmni viðtakans hafa áhrif á PNEC [169, 172, 173]. Eftir endurskoðun upplýsinga, og miðað við tölur fyrir viðkvæmustu lífverurnar í sjó eða seti voru gerðar tillögur um eftirfarandi PNEC-gildi árið 2017 [169]; skammtíma í sjó: 0,8 ng/L, langtíma í sjó: 0,435 ng/L og langtíma í sjávarseti: 12 ng/kg (þurrvigt).

3.1.2.2. Benzylpenicillinprokain

Prokain benzylpenicillin (Penovet) er beta-laktam sýklalyf sem er gagnlegt til að meðhöndla fjölda mismunandi bakteríusýkinga og er notað fyrir nautgripi, svín, hesta, sauðfé, geitur, hunda og ketti [175]. Það er stungulyf sem er sprautað undir húð og losnar hægt út í blóðrásina sem gefur langtímaverkun (12 klst upp í nokkra daga) [176]. Byggt á notkun, möguleikum þess til að komast út í umhverfið og valda óbeinni útsetningu fyrir menn og hugsanlegum eituráhrifum, þá hefur benzylpenicillinprokain verið flokkað í 'háan' forgang fyrir nánara áhættumat [177, 178]. Það hefur þó ekki enn verið hægt að ákvarða hversu mikilli hættu heilsu manna stafar af beta-laktam lyfjum í umhverfinu [177]. Ein af ástæðunum fyrir því er að beta-laktam hringurinn í efnabyggingu β -laktam lyfja, stuðlar að óstöðugleika þessa hóps í umhverfinu. Beta-laktam hringurinn getur opnast fyrir tilstilli β -laktamasa (ensím sem finnst í fjölda baktería), eða með vatnsrofi [179] og óbreytt penicillin finnst þess vegna yfirleitt ekki í umhverfinu [180]. En gramm-neikvæðar bakteríur með breiðvirka β -laktamasa og fjölonæmar pneumókokka bakteríur hafa verið einangraðar frá sjúkrahúsum um allan heim og skapa þær alvarleg vandamál fyrir heilsu manna [181, 182]. Bann við notkun sýklalyfja til að hvata vöxt dýra var sett í Evrópu árið 2006 sem varúðarráðstöfun þar sem notkun sýklalyfja í landbúnaði gæti verið mikilvæg uppspretta sýklalyfjaónæmis í bakteríum sem gætu smitað menn [183].

Þegar skoðaðar eru sýklalyfjaónæmar bakteríur í jarðvegi og vatni þá virðast sýklalyfjaónæmar bakteríur finnast í marktækt meira magni í dýramykju en annars staðar [184]. Einnig virðast helstu niðurbrotsefni benzylpenisillins sem myndast t.d. við hitun, í skólphreinsunarferlum og í yfirborðsvatni geta verið mun meira eitruð en forlyfið [185-187]. Gögn frá erlendum rannsóknum um áhrif á heilsu manna hafa verið notuð til þess að finna PNEC-gildið 0,97 mg/L [178].

3.2. Val á hreinsistöðvum, fiskeldistöðvum og býlum

3.2.1. Hreinsistöðvar

Hreinsistöðvar voru valdir út frá hreinsikerfi þeirra, Akureyri er einungis með dælustöð, Reykjavík er með eins þrepa kerfi og Hveragerði með tveggja þrepa kerfi. Einnig voru mælingar framkvæmdar á ákveðnum lyfjaleifum á þessum stöðvum árið 2012 í rannsókn um lyfjaleifar í umhverfið á Norðurlöndin [3, 17].

3.2.2. Fiskeldisstöðvar

Samkvæmt upplýsingum frá Matvælastofnun yrði mjög ómarktækt að taka eitt fiskeldisfyrirtæki út sem dæmi, þar sem framleiðslan er ekki einsleit, stöðvarnar fáar og sníkjudýralyfjanotkun eða sveppalyfjanotkun eins fyrirtækis er ekki dæmigerð fyrir alla framleiðsluna. Ákveðið var því að skoða laxeldi í heild sinni. Tafla 2 sýnir heildarmagn lyfja notuð í fiskeldi á Íslandi árið 2017 samkvæmt upplýsingum frá sérgreinadýralækni hjá Matvælastofnun.

Tafla 2. Heildarmagn lyfja notuð í fiskeldi á Íslandi árið 2017 [188].

Lyfjategund	Heiti (virkt efni)	Tegund eldis	Magn
Sýklalyf	Aquatet (oxytetracycline)	Landeldi (villtur lax)	3070 gr
Sníkjudýralyf	Alphamax (deltametrin)	Sjókvíaeldi	50 L
	Slice (emamectin benzoat)	Sjókvíaeldi	100 kg
Sveppalyf	Pyceze vet (bronopol)	Landeldi	84 L
Svefnlyf	Finquel vet. (tricainmesylat)	Sjókvíaeldi og landeldi	63 kg
	Tricaine (tricaine methansulphonate)	Landeldi	46 kg
	Aqui-S (isoeugenol)	Landeldi	1 L
Sóttahreinsilyf	Ovadine (PVP iodine)	Landeldi	374 L

Eins og fram kemur í Töflu 2 var mest notað af Slice® (emamectin benzoat) í sjókvíalaxeldi árið 2017 og varð það sníkjudýralyf fyrir valinu fyrir áhættumatið í þessari skýrslu. Þar sem að þetta lyf er gefið í sjókvím þá endar virka efnið að mestu leyti beint í viðtakanum.

3.2.3. Býli

Umhverfisstofnun er með eftirlit og gefur út leyfi fyrir mengandi starfsemi og þar með talið þauleldi á dýrum. Svínabú sem var valið til skoðunar í þessari skýrslu byggðist á upplýsingum frá Umhverfisstofnun. Samkvæmt upplýsingum frá íslensku svínabúi og sölutölum frá Lyfjastofnun er fyrir utan bóluefni mest notað af Penovet. Hér var einungis gert umhverfisáhættumat fyrir Penovet þar sem umhverfisáhætta vegna lyfjaleifa af bóluefnum er talin vera óveruleg.

3.3. Mat á umhverfisáhættu

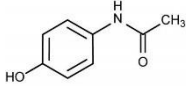
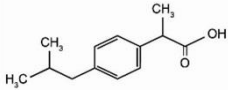
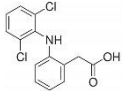
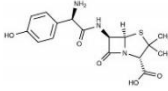
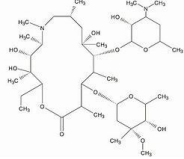
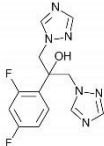
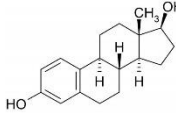
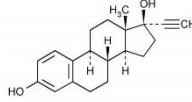
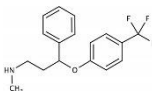
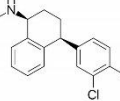
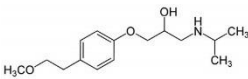
3.3.1. Umhverfisáhætta af lyfjum sem eru notuð fyrir menn

Tafla 3 sýnir samantekt fyrir 11 lyf sem voru skoðuð í þessari skýrslu með tilliti til umhverfisáhættu í íslensku umhverfi. Útreikningarnar á PEC voru byggðar á seldu magni af virka efninu árið 2017. Ef nægjanlegar vöktunarpplýsingar liggja fyrir, getur mælt umhverfis magn (Measured Environmental Concentration, MEC) komið í stað áætlaðra gilda (PEC). Áhættuhlutfallið (RQ) gefur til kynna líkurnar á að skaðleg áhrif komi fram. $RQ < 1$ = engin/lítill áhætta, $1 < RQ < 10$ = miðlungsáhætta og $RQ > 10$ = mikil áhætta (rauðmerkt í töflu).

Samkvæmt Evrópskum tæknilegum leiðbeiningum um áhættumat (European Technical Guidance Document) [11] er mælt með að nota meðalþynningarstaðallinn 10 fyrir efni sem eru losuð með skólpi frá skólphreinsistöðvum og er litið á það sem sjálfgefið (e. default) þynningargildi nema frekari upplýsingar liggi fyrir. Fyrir losun á strandsvæði verður staðbundin þynning meiri en í ferskvatnsám en upphaflegi þynningarstuðullinn er samt yfirleitt í kringum 10. Gera má ráð fyrir meiri þynningu lengra frá losunarstað [11].

Í þessari úttekt var þynningarstuðullinn 10 notaður í útreikningunum þar sem að áætlaður styrkur lyfjaleifanna miðast við losunarstað.

Tafla 3. Metin umhverfisáhætta (RQ) í íslensku umhverfi fyrir 11 virk innihaldsefni í lyfjum

Flokkur	Virkt efni	MW (g/mol)	Bygging	Selt magn 2017 (kg)	PEC (ng/L)	PNEC (ng/L)	RQ (PEC/PNEC)
Verkjalyf	Paracetamol	151,16		16548	24.194-38.507	9200	3-4,2
	Ibuprofen	206,29		6252	9.140-14.548	1000	9,1-15
	Diclofenac	296,15		150	219-349	50	4,4-7,0
Sýklalyf	Amoxicillin	365,40		1042	1.524-2.425	78	20-31
	Azithromycin	748,98		46	68-107	19	3,6-5,7
	Fluconazole	306,27		14	20-31	250	0,08-0,13
Hormón	Estradiol	272,38		561 mg	0,0008-0,0013	0,4	0,0021-0,0032
	Ethinylestradiol	296,40		35 mg	5,1e ⁻⁵ -8,0e ⁻⁵	0,0035	0,015-0,023
Geðlyf	Fluoxetin	309,33		47	69-110	4	17-28
	Sertralin	306,23		250	365-582	56	6,5-10
Hjartalyf	Metoprolol	267,37		374	547-871	7300	0,075-0,12

Niðurstöður úr mati á umhverfisáættingu, þ.e.a.s. RQ-gildið, benda til þess að ástæða sé til að skoða nánar efnin sem eru rauðmerkt, þ.e.a.s. ibuprofens, amoxicillins og fluoxetins eða afleiður þeirra í sjó/ám, einkum í nágrenni skólphreinsistöðvar, þar sem talið er að þau geti mögulega fundist í íslensku umhverfi í styrk sem veldur áhrifum á vistkerfið. Eins þyrfti að skoða betur efnin sem falla í miðlungsáættinguflokkinn þ.e. paracetamol, diclofenac, azithromycin og sertralin og hvort þau finnist í viðtaka skólphreinsistöðva.

3.3.2. Umhverfisáætting af lyfjum sem eru notuð í fiskeldi

Viðtakinn fyrir lyfjaleifar frá fiskeldi er í öllum tilfellum ýmist sjór eða ferskvatn, þar sem landeldisstöðvar eru oft með frárennsli út í sjó. Heildarnotkunin á emamectin benzoati árið 2017 var 100 kg samtals. Heildarframleiðsla á laxi árið 2017 var 11.265 tonn af óslægðum fiski [188]. Af því voru um 1000 tonn framleidd í landeldi [189]. Inni í þessari framleiðslutölu er ekki sá fiskur sem ræktaður eða alinn er til sleppinga, í veiði, svokölluð fiskrækt.

Á Íslandi er mikil áhersla lögð á forvarnir gegn fisksjúkdómum og allt gert til þess að lágmarka notkun lyfja í fiskeldi og árið 2017 var 6. árið í röð sem engin sýklalyf voru notuð í hefðbundnu fiskeldi. Undanfarin ár hafa laxeldisfyrirtækin viðhaft eftirlit með laxalús í sjókvíum og gáfu niðurstöður allt þar til í lok árs 2016 til kynna að lúsín væri ekki ógnandi við ríkjandi aðstæður. Hins vegar reyndist nauðsynlegt í fyrsta sinn í tæp 30 ár að meðhöndla lax á einu sjókvíaeldissvæði á Vestfjörðum árið 2017 gegn laxalús. Lax í sjó kvíum við Gemlufall (Dýrafirði) voru fóðruð með SLICE®-fóðri (emamectin benzoat) í vikutíma seinnipartinn í nóvember 2017 [188]. Í Dýrafirði eru þrjú eldissvæði þ.e. Eyrarhlíð, Gemlufall og Haukadalsbót. Í Gemlufall og Haukadalsbót er u.þ.b. 2.000 tonna eldi [190]. Miðað við þessar upplýsingar var magn emamectin benzoats á kg lífmassa í kringum 50 µg/kg lífmassa á ári á þessum tiltekna stað, en ef tekið yrði meðaltal fyrir allt landið yrði þessi tala 9,7 µg/kg lífmassa á ári. Til samanburðar hefur SEPA frá árinu 2002 birt mánaðarlega notkun emamectin benzoat og miðað við lífmassa fiskeldis í Skotlandi til þess að bera kennsl á hvort aukning hefur orðið á notkun emamectin benzoats frá árinu 2002. Samkvæmt þeirra útreikningum hefur meðalmagn emamectin benzoats á hvert kg lífmassa fyrir fiskeldi í heild sinni í Skotlandi aukist frá um það bil 26 µg/kg lífmassa/ár árið 2002 í að hámarki 67 µg/kg lífmassa/ár árið 2015.

Í SEPA fiskeldisgagnagrunninum er að finna eftirlitsgögn fyrir sýni úr seti frá hverri fiskeldisstöð í Skotlandi frá árinu 2001. Þar er m.a. hægt að finna upplýsingar um magn emamectin benzoats í seti í 0, 25, 100 eða 150 metra fjarlægð frá sjókvíunum. Meðalstyrkur emamectin benzoats í

seti var í flestum tilvikum yfir settum viðmiðunarmörkum (0,012 og 0,12 µg/kg) og þegar skoðuð voru gögn um tilvist emamectin benzoats í skosku og bresku seti var styrkur emamectin benzoats á bilinu 0,25 til 366 µg/kg. Meðhöndlunartíðnin (meðhöndlun/stað/ár) hefur líka aukist í Skotlandi frá um 1,4 (ár 2002) í 2,68 (ár 2016) [169].

Til þess að minnka óvissu og bæta gæði umhverfisáættumats fyrir emamectin benzoat í viðtaka er þörf á viðbótarupplýsingum, t.d. set-vatn dreifingarstuðli (K_d) og þéttleika sets (d) [16]. Áætlaður umhverfisstyrkur efnis í seti (PEC_{sed} , sediment) byggist á áætluðum styrk efnis í yfirborðsvatni (PEC_{sw} , surface water), sem fæst úr áfanga I matinu og jafnvægisstuðli (Equilibrium Partitioning, EqP) milli vatns og sets, sem byggist á leiðréttu (e. normalised) lífrænu kolefnisinnihaldi setsins á þurrvigtsgrunni [10]. Dreifingarstuðullinn (K_d) er skilgreindur sem hlutfall efnisins milli sets og vatns, þegar jafnvægi hefur verið náð. Lífrænn kolefnis aðsogsstuðull (K_{oc}) tengir dreifingarstuðulinn K_d við lífrænt kolefnisinnihald setsins. Áætlaður styrkur virka efnisins í seti (PEC_{sed}) er reiknaður sem hlutfall dreifingarstuðuls og þéttleika dreifðra agna (RHO) [10]:

$$PEC_{sed} \text{ (mg/kg}_{ww}) = \frac{K_d}{RHO} \times PEC_{sw} \times 1000 \quad (6)$$

3.3.3. Umhverfisáætla af lyfjum sem eru notuð í þaueldi

Samkvæmt upplýsingum frá Matvælastofnun eru helstu lyfin sem er almennt verið að nota á svínabúum bóluafni og sýklalyf, Penovet (Benzylpenicillin prokain) og Tribriksen (TMP Sulfa). Samkvæmt sölutölum frá Lyfjastofnun er Penovet það dýralyf sem er söluhæst og var heildarmagnið af virka efninu benzylpenicillinprokain sem var selt árið 2018 um 209 kg/ár á Íslandi. Í þaueldi þar sem svín eru einungis hýst innandyrá er svínamykju safnað og geymd í safnþróum undir búinu sem skv. starfsleyfi skulu vera yfirbyggðar, þéttar og gengið þannig frá þeim að ekki leki úr þeim út í umhverfið. Gera má því ráð fyrir að benzylpenicillinprokainið frá svínabúinu endi að mestu leyti í mykjunni. Svínamykjan er svo felld í svörðinn og dreift á tún. Þær upplýsingar sem lágu fyrir frá íslensku svínabúi voru notaðar til að reikna út PEC sem meðaltal fyrir heildar lífmassann og heildarnotkun benzylpenicillinprokains fyrir allt árið 2018. Magn köfnunarefnis myndað per kg lifandi svína á ári er samkvæmt tölum frá EMA [20] 0,04 kg_N /kg_{bw} *year. Á viðkomandi svínabúi var heildarmagn af benzylpenicillinprokain sem notað var árið 2018 um 20.160.000 mg og heildar lífmassinn var 3.960.000 kg_{bw}. Jafna 3 (bls. 10) var

notuð til að reikna út áætlaðan styrk benzylpenicillinprokain (PEC_{wwmanure_N}) á blautvigtsgrunni mykju miðað við köfnunarefnisinnihald áburðar (mg/kg_N):

$$PEC_{\text{wwmanure}_N} = \frac{20.160.000}{3.960.000 \times 0,04} = 127 \text{ mg/kg}_N$$

Eftir það var hægt að reikna út áætlaðan styrk benzylpenicillinprokain í jarðvegi ($PEC_{\text{soil-initial}}$) samkvæmt jöfnum 4 og 5 (bls. 11):

$$PEC_{\text{soil initial}} = \frac{127 \times 170}{1500 \times 10000 \times 0,05} = 28 \text{ } \mu\text{g/kg}_{\text{dw}}$$

Ef áætlaður umhverfisstyrkur efnis í jarðvegi ($PEC_{\text{soil_initial}}$) er hærri en viðvörunargildið 100 $\mu\text{g/kg}_{\text{dw}}$ í 1. stigs umhverfisáættumati (áfangi 1) [191], þá þarf að framkvæma frekari rannsóknir á efnasambandinu í umhverfinu og áhrifum þess á valdar lífverur í jarðvegi og áburði í fasa II mati [192]. PEC-gildið 28 $\mu\text{g/kg}_{\text{dw}}$ sem fæst fyrir þetta tiltekna íslenska svínabú er fyrir neðan viðvörunargildið 100 $\mu\text{g/kg}_{\text{dw}}$ og því ekki þörf á að framkvæma frekari rannsóknir í fasa II.

4. Umræða og ályktanir

Fræðilegt áhættumat var framkvæmt á losun lyfja út í umhverfið (viðtaka) á Íslandi, bæði fyrir lyf sem eru notuð fyrir menn og lyf sem eru notuð í landbúnaði og fiskeldi. Lagt var mat á mögulegan styrk lyfjanna í viðtaka (Predicted Environmental Concentration, PEC) og þessi gildi borin saman við væntanlega áhættu, þar sem umhverfismörk liggja fyrir. Lyfin sem voru skoðuð og metin voru ákveðin út frá íslenskum sölutölum og áherslulistu vatnatilskipunar Evrópusambandsins ásamt niðurstöðum fyrri rannsókna.

4.1. Lyf notuð fyrir menn

Niðurstöður fræðilega matsins í Töflu 3 á umhverfisáhættu af lyfjum sem eru notuð fyrir menn var notuð til þess að skipta þessum lyfjum upp í þrjá áhættuflokka (Tafla 4).

Tafla 4. Lyfjum sem notuð eru fyrir menn skipt upp eftir áhættuflokkun.

Mikil áhætta (RQ>10)	Miðlungs áhætta (1<RQ<10)	Lág áhætta (RQ<1)
Ibuprofen	Paracetamol	Fluconazole
Amoxicillin	Diclofenac	Estradiol
Fluoxetin	Azithromycin	Ethinylestradiol
	Sertralin	Metoprolol

Þessi áhættuflokkun bendir til þess að ástæða sé til að rannsaka sem fyrst styrk efnanna ibuprofens, amoxicillins og fluoxetins eða afleiður þeirra í viðtaka þar sem talið er að þau geti mögulega fundist í íslensku umhverfi í styrk sem veldur áhrifum á vistkerfið. Eins þarf að skoða betur efnin sem falla í miðlungsáhættuflokkinn þ.e. paracetamol, diclofenac, azithromycin og sertralin, sérstaklega með tilliti til samverkandi áhrifa þeirra og sýklalyfjaónæmis.

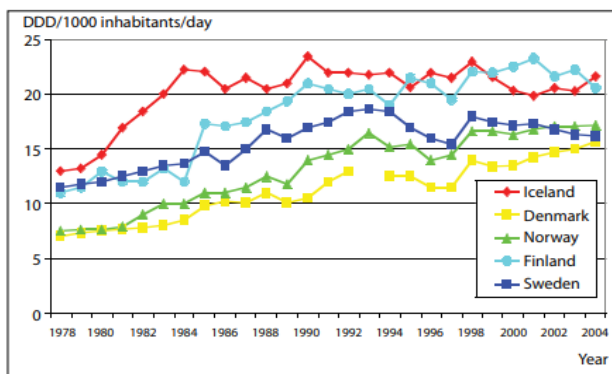
Samkvæmt Veitum miðast hreinsunarferli skólps í Reykjavík við að gera náttúrunni sjálfri kleift að taka við frárennslinu og brjóta það niður án þess að skaða vistkerfið [6] en vert er að benda á að ekki er tekið með í reikninginn að þrávirk efni eða lyfjaleifar séu til staðar í skólpi. Á nokkurra ára fresti eru gerðar viðtakarannsóknir til að kanna áhrif skólpsins á viðtakann og sýna þær að losun skólps hefur lítil sem engin áhrif á gæði sjávar, en lyfjaleifar eru ekki hluti af þeim rannsóknum. Eins búa fráveitur á Íslandi ekki yfir búnaði til að hreinsa lyfjaleifar úr fráveituvatninu og niðurstöður úr mælingum sem Umhverfisstofnun stóð fyrir sumarið 2018 [193] benda til þess að töluvert magn lyfja berist út í umhverfið með frárennslu. Umhverfisstofnun tók vatnssýni á Íslandi í þeim tilgangi að kortleggja útbreiðslu efna sem talin eru ógn við vatnaumhverfi í Evrópu og eru á vöktunarlista ESB. Sýni voru tekin í hafinu við

Klettagarða þar sem er að finna stærstu skólþútrásir höfuðborgarsvæðisins, í Varmá neðan Hveragerðis og við bakka Mývatns við Reykjavílið. Í þessum mælingum fundust fjögur efni af 16 á vöktunarlista ESB í íslensku umhverfi og voru það clarithomycin, diclofenac og erythromycin sem eru efni sem finnast í sýkla- og bólgueyðandi lyfjum. Að auki fannst kynhormónið estrogen í sýnunum sem voru tekin. Engin varnarefni (skordýra eða plöntuvarnarefni) af vöktunarlista ESB var að finna í íslensku sýnunum.

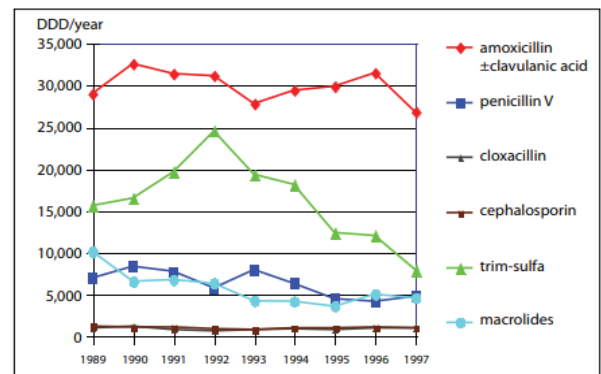
Niðurstöðurnar frá Umhverfisstofnun eru í samræmi við fræðilega matið á umhverfisáhættu sem gert er í þessari skýrslu og styður þær niðurstöður. Azithromycin er í sama lyfjaflokki og lyfin clarithromycin og erythromycin sem eru bæði á vöktunarlista ESB. Það er söluhæsta lyfið m.t.t. fjölda seldra pakkninga á Íslandi í þessum flokki en virðist ekki skila sér í mælanlegu magni út í viðtakann og er hér metið með miðlungsáhættu (Tafla 4).

Estradiol og ethinylestradiol eru lyf sem eru á vöktunarlista ESB. En samkvæmt áhættumatinu sem framkvæmt var hér sem og niðurstöðum rannsóknar á þessum efnum í norrænu verkefni um lyfjaleifar í umhverfinu [164] virðast þau ekki vera verulegt áhyggjuefni á Íslandi. Estrogen mældist í sýnum sem voru tekin af Umhverfisstofnun þó svo ekki hafi komið fram um hvaða form estrogens var að ræða. En í skýrslu um lyfjaleifar í Norrænu umhverfinu [164] var estriol (náttúrulegt kvenhormón) eitt fárra efna í þeirri skýrslu sem mældist með MEC (Measured Environmental Concentration)/PNEC>10 í Reykjavík.

Amoxicillin er eitt þeirra lyfja sem er metið með mikla umhverfisáhættu skv. Töflu 4. Ástæðan fyrir þessu er fyrst og fremst mikil notkun á þessu lyfi, en Íslendingar hafa lengi verið með met í sýklalyfjanotkun á Norðurlöndunum, þá sérstaklega amoxicillin, eins og sjá má á mynd 3a og 3b [194].



Mynd 3a. Sýklalyfjaneysla á Norðurlöndunum, heildarsölutölur fengnar frá heilbrigðisráðuneyti Íslands og Norræna lyfjaráðinu.



Mynd 3b. Heildarsala sýklalyfja á Íslandi 1989-1997, byggt á sölutölum frá heilbrigðisráðuneytinu.

Amoxicillin er talið uppfylla viðmiðin til þess að vera sett á vöktunarlista ESB í rammaáætlun um vatn, sérstaklega vegna þess að gæði gagna fyrir þetta efni teljast ófullnægjandi (PNEC = 78 ng/L) en einnig í tengslum við vaxandi áhyggjur manna af sýklalyfjaónæmi.

4.2. Lyf notuð fyrir dýr

Miðað við mannalyf er notkun á dýralyfjum lítil þegar litið er á meðaltalsdreifingu yfir allt landið. En aftur á móti getur staðbundinn styrkur orðið mjög hár yfir stuttan tíma eða verið lágur yfir langan tíma.

Með þeim gögnum sem var aflað í þessari skýrslu er varðar íslenskt svínabú og notkun á þessu tiltekna svínabúi af benzylpenicillinprokain, þá er niðurstaðan að PEC í jarðvegi er langt undir viðvörunargildinu 100 µg/kg sem EMA hefur sett, en í þessum útreikningum var ekki gert ráð fyrir neinu niðurbroti á efnasambandinu og að allt lyfið skiljist út óbreytt í mykjuna. Þessir útreikningar voru byggðar á tölum frá einu svínabúi en nákvæmara væri að greina notkun á mismunandi búum til þess að geta betur sagt til um heildaráhrifin. Aðaláhyggjuefnið er engu að síður áhættan á myndun sýklalyfjaónæmis hjá bakteríum í búinu eða dýrunum [184] og að mykju sem inniheldur sýklalyfjaónæmar bakteríur sé svo dreift á tún og ræktunarland og þær geti þannig komist í fæðukeðjuna.

Svo virðist sem notkun lyfja í fiskeldi á Íslandi sé almennt mjög lítil [188]. Miðað við þau gögn sem liggja fyrir er ekki hægt að áætla hversu mikið af emamectin gæti fundist í seti fyrir neðan fiskeldið þar sem erfitt er að áætla magn sets, sem og inn- og útstreymis af sjó. Til þess að geta reiknað RQ-gildi þarf PNEC-gildið að taka mið af notkunarmynstri emamectin benzoats til að tryggja fullnægjandi verndun sjávarumhverfisins [169], þ.e. emamectin benzoat má nota með reglulegu millibili (t.d. skammtað í eina viku, en engin frekari notkun í 12 mánuði) eða langvarandi (t.d. skammtað í hverri viku í langan tíma). Það er því augljóst að ef meðhöndlunartíðnin eykst t.d. vegna hlýnunar sjávar við Ísland þá þyrfti að fara að fylgjast með magni emamectin benzoats í seti fyrir neðan og í nánd við sjókvíarnar í samræmi við alþjóðlega gæðastaðla (EQS) [169]. Sérstaklega með tilliti til mikillar lækkunar (úr 0,763 og 7,76 µg/kg í 0,012 og 0,12 µg/kg) á PNEC-gildi efnasambandsins og að það getur safnast fyrir í setinu og haft áhrif á lífríkið þar.

4.3. Óvissupættir

Í þessari skýrslu byggist áhættumatið eingöngu á áætluðum gögnum og miðast óvissan í matinu út frá því. En í fræðilegu mati er oft notast við versta tilfelli (e. worst case scenario) sem hefur í för með sér ákveðið ofmat. Sem dæmi má nefna þá eru útreikningar á PEC í vatnsumhverfi byggðir á því að lyfjaleifar skiljast að fullu og óbreyttar (þ.e. engin umbreyting í mönnum, ekkert niðurbrot og engin hreinsun í skólphreinsistöð) út í umhverfið. Þessi aðferðarfræði er nokkuð íhaldssöm þar sem flest lyf fara í fasa I og/eða fasa II umbrot í mönnum og einungis hluti af virka efnasambandinu skilar sér óbreytt út í umhverfið. Það er hins vegar möguleiki að lyf sem eru umbreytt í mönnum í óvirkt efnasamband geti endurheimt líffræðilega virkni sína í umhverfinu.

Val á PNEC-gildi hefur líka áhrif á áhættumatið þar sem upplýsingar um eituráhrif eru valdar á grundvelli vistkerfisins hverju sinni. Í Hveragerði þar sem viðtakinn er ferskvatn gæti t.d. verið mikilvægt að horfa til ferskvatnslífvera sem skipta máli, sérstaklega ef lyfjaleifarnar hafa tilhneigingu til að setjast í setið.

Þekking á því hvað verður um lyf/lyfjaleifar sem enda í frárennslisvatni og/eða seyru/mykju sem endar í jarðvegi og eru síðar tekin upp í lífríkinu er takmörkuð. Þar af leiðandi eru umhverfisáhrif og áhætta þessara lyfjaleifa á vistkerfið lítt þekkt og þá sérstaklega langtíma áhrif eða samverkandi áhrif af blöndu mismunandi lyfja [9, 195]. En vaxandi fjöldi rannsókna sýna að lyf valda víðtækum umhverfisáhrifum, sérstaklega í vatni. Erfitt er að meta fræðilega hversu mikið af ákveðnum lyfjum er losað út í umhverfið en til að sannreyna áhættuna þarf að mæla styrk þessara efna í viðtakanum þannig að hægt væri að meta hvort þurfi að fylgjast reglulega með þeim, t.d. í vöktunarverkefni.

4.4. Tillögur

- Lagt er til að skipuleggja og setja fram verkáætlun fyrir tímabundið vöktunarverkefni til að sannreyna matið á umhverfisáhættunni (RQ) í íslensku umhverfi samkvæmt Töflu 3 og mæla styrk lyfjanna sem metin eru með mikla og miðlungsáhættu í viðtökum frá tveimur ólíkum skólphreinsistöðva, þ.e. ibuprofen, amoxicillin, fluoxetin, paracetamol, diclofenac, azithromycin og sertralin. Nauðsynlegt er að mæla styrk þessara 7 lyfja/lyfjaleifa í ákveðinn tíma, og að tekið sé safnsýni til að útiloka t.d. dags sveiflur, þannig að betri mynd fái af hugsanlegum sveiflum í styrk eftir t.d. árstíma. Þessar

niðurstöður yrði síðan hægt að nota til að meta hvort það þurfi að fylgjast reglulega með einhverju þessara efna yfir lengri tíma, t.d. árlega í 5-10 ár.

- Lagt er til að lögbær eftirlitsaðili fylgist með mögulegri aukningu í notkun á lúsalyfja í sjókvíaeldi. Ef aukning verður í notkun þessara lyfja þá er lagt til að safnað verði gögnum um styrk lúsalyfjaleifa í seti í grennd við sjókvíaeldi. Niðurstöður fræðilegs mats sem framkvæmt var í þessari skýrslu benda ekki til að hætta stafi af lyfinu í dag.

Þakkarorð

Þessi skýrsla er unnin fyrir Umhverfis- og auðlindaráðuneytið.

Heimildir

1. Lyfjalög. (1994 nr. 93).
2. Ebele, A.J., et al. (2017). Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in the freshwater aquatic environment. *Emerging Contaminants*, 3(1):1-16.
3. *PPCP monitoring in the Nordic Countries – Status Report*. TemaNord 2012:519.
4. Luo, Y., et al. (2014). A review on the occurrence of micropollutants in the aquatic environment and their fate and removal during wastewater treatment. *Science of The Total Environment*, 473-474:619-641.
5. *Environmentally Classified Pharmaceuticals 2014-2015*. Stockholm County Council.
6. Veitur, Fráveita. 2018, www.veitur.is/fraveita.
7. *Human and veterinary pharmaceuticals, narcotics, and personal care products in the environment*. 2007: Klif TA 2325.
8. Mezzelani, M., et al. (2018). Pharmaceuticals in the aquatic environments: Evidence of emerged threat and future challenges for marine organisms. *Marine Environmental Research*, 140:41-60.
9. Peake, B.M., et al., *5 - Impact of pharmaceuticals on the environment*, in *The Life-Cycle of Pharmaceuticals in the Environment*, B.M. Peake, et al., Editors. 2016, Woodhead Publishing. p. 109-152.
10. EMA. (2018). Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use.
11. *European Commission (2003). Technical Guidance Document in Support of Commission Directive 93/67/EEC on Risk Assessment for New Notified Substances and Commission Regulation (EC) No 1488/94 on Risk Assessment for Existing Substances, Part II*. Brussels, Belgium
12. Barbosa, M.O., et al. (2016). Occurrence and removal of organic micropollutants: An overview of the watch list of EU Decision 2015/495. *Water Research*, 94:257-279.
13. Loos, R., et al., *Review of the 1st Watch List under the Water Framework Directive and recommendations for the 2nd Watch List*. 2018: Publications Office of the European Union.
14. Tarpani, R.R.Z. and Azapagic, A. (2018). A methodology for estimating concentrations of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in wastewater treatment plants and in freshwaters. *Science of The Total Environment*, 622-623:1417-1430.
15. EMA. (2006). Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use.
16. Hernando, M.D., et al. (2006). Environmental risk assessment of pharmaceutical residues in wastewater effluents, surface waters and sediments. *Talanta*, 69(2):334-342.
17. *Pharmaceuticals and additives in personal care products as environmental pollutants – Faroe Island, Iceland and Greenland*. TemaNord 2013:541.
18. Stuer-Lauridsen, F., et al. (2000). Environmental risk assessment of human pharmaceuticals in Denmark after normal therapeutic use. *Chemosphere*, 40(7):783-793.
19. EMA. (2011). Guideline on determining the fate of veterinary medicinal products in manure.
20. EMA. (2016). Guideline on environmental impact assessment for veterinary medicinal products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38.
21. Menz, J., et al. (2015). Usage pattern-based exposure screening as a simple tool for the regional priority-setting in environmental risk assessment of veterinary antibiotics: A case study of north-western Germany. *Chemosphere*, 127:42-48.
22. Wohde, M., et al. (2016). Occurrence and transformation of veterinary pharmaceuticals and biocides in manure: a literature review. *Environmental Sciences Europe*, 28(1):23.
23. Läkemedelsverket. (2015). Miljöindikatorer inom ramen för nationella läkemedelsstrategin (NLS). *Rapport från CBL-kansliet*,

24. Bessems, J.G.M. and Vermeulen, N.P.E. (2001). Paracetamol (Acetaminophen)-Induced Toxicity: Molecular and Biochemical Mechanisms, Analogues and Protective Approaches. *Critical Reviews in Toxicology*, 31(1):55-138.
25. Zhou, C., et al. (2019). Transformation of acetaminophen in natural surface water and the change of aquatic microbes. *Water Research*, 148:133-141.
26. De Laurentiis, E., et al. (2014). Assessing the photochemical transformation pathways of acetaminophen relevant to surface waters: Transformation kinetics, intermediates, and modelling. *Water Research*, 53:235-248.
27. Lin, A.Y.-C., et al. (2010). Fate of selected pharmaceuticals and personal care products after secondary wastewater treatment processes in Taiwan. *Water Science and Technology*, 62(10):2450-2458.
28. Yu, T.-H., et al. (2011). Biodegradation and bio-sorption of antibiotics and non-steroidal anti-inflammatory drugs using immobilized cell process. *Chemosphere*, 84(9):1216-1222.
29. Gheorghe, S., et al. (2016). Risk screening of pharmaceutical compounds in Romanian aquatic environment. *Environmental Monitoring and Assessment*, 188(6):379.
30. Paíga, P., et al. (2016). Presence of pharmaceuticals in the Lis river (Portugal): Sources, fate and seasonal variation. *Science of The Total Environment*, 573:164-177.
31. Fairbairn, D.J., et al. (2016). Sources and transport of contaminants of emerging concern: A two-year study of occurrence and spatiotemporal variation in a mixed land use watershed. *Science of the Total Environment*, 551-552:605-613.
32. Chen, Y., et al. (2015). Pharmaceutical compounds in aquatic environment in China: locally screening and environmental risk assessment. *Frontiers of Environmental Science & Engineering*, 9(3):394-401.
33. Mogensen, B., et al. (2008). NOVANA-Screeningsundersøgelse af det akvatiske miljø, Faglig rapport fra DMU nr. 638, 2347: Lægemidler og triclosan i punktkilder og vandmiljøet.
34. Fick, J., et al., *Preliminary report: Results from the Swedish National Screening Programme 2010 – Subreport 3. Pharmaceuticals*. 2011: Swedish Environmental Research Institute (IVL)
35. Remberger, M., et al., *IVL B1810: Anti-inflammatory and analgesic drugs in WWTP influent and effluent streams and the occurrence in the aquatic environment*. 2009.
36. Langford, T., et al., *SFT report TA-2246/2207. Occurrence of selected pharmaceuticals in wastewater effluents from hospitals (Ullevål and Rikshospitalet) and VEAS wastewater treatment works*. 2007, NIVA-rapport;5376 Overvåkningsrapport;2246/2007: Norsk institutt for vannforskning.
37. Stamatis, N., et al. (2013). Occurrence and distribution of selected pharmaceutical compounds on sewage-impacted section of River Acheloos, Western Greece. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 93(15):1602-1619.
38. Kim, Y., et al. (2007). Aquatic toxicity of acetaminophen, carbamazepine, cimetidine, diltiazem and six major sulfonamides, and their potential ecological risks in Korea. *Environment International*, 33(3):370-375.
39. Grung, M., et al. (2008). Environmental assessment of Norwegian priority pharmaceuticals based on the EMEA guideline. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 71(2):328-340.
40. Bouissou-Schurtz, C., et al. (2014). Ecological risk assessment of the presence of pharmaceutical residues in a French national water survey. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 69(3):296-303.
41. Lienert, J., et al. (2007). Screening Method for Ecotoxicological Hazard Assessment of 42 Pharmaceuticals Considering Human Metabolism and Excretory Routes. *Environmental Science & Technology*, 41(12):4471-4478.
42. Alexy, R., et al. (2004). Assessment of degradation of 18 antibiotics in the Closed Bottle Test. *Chemosphere*, 57(6):505-512.
43. Androozzi, R., et al. (2004). Antibiotics in the Environment: Occurrence in Italian STPs, Fate, and Preliminary Assessment on Algal Toxicity of Amoxicillin. *Environmental Science & Technology*, 38(24):6832-6838.

44. Le-Minh, N., et al. (2010). Fate of antibiotics during municipal water recycling treatment processes. *Water Research*, 44(15):4295-4323.
45. Morse, A. and Jackson, A. (2004). Fate of amoxicillin in two water reclamation systems. *Water, Air, and Soil Pollution*, 157(1-4):117-132.
46. Laville, N., et al. (2004). Effects of human pharmaceuticals on cytotoxicity, EROD activity and ROS production in fish hepatocytes. *Toxicology*, 196(1):41-55.
47. Turkdogan, F.I. and Yetilmezsoy, K. (2009). Appraisal of potential environmental risks associated with human antibiotic consumption in Turkey. *Journal of Hazardous Materials*, 166(1):297-308.
48. Sodré, F., et al., *Pharmaceuticals and personal care products as emerging micropollutants in Brazilian surface waters: a preliminary snapshot on environmental contamination and risks*. Vol. 43. 2018. 22.
49. Carvalho, I.T. and Santos, L. (2016). Antibiotics in the aquatic environments: A review of the European scenario. *Environment International*, 94:736-757.
50. Alygizakis, N.A., et al. (2016). Occurrence and spatial distribution of 158 pharmaceuticals, drugs of abuse and related metabolites in offshore seawater. *Science of The Total Environment*, 541:1097-1105.
51. Lützhøft, H.-C.H., et al. (1999). Algal Toxicity of Antibacterial Agents Applied in Danish Fish Farming. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 36(1):1-6.
52. Bengtsson-Palme, J. and Larsson, D.G.J. (2016). Concentrations of antibiotics predicted to select for resistant bacteria: Proposed limits for environmental regulation. *Environment International*, 86:140-149.
53. EC, *A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR)*. 2017, https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_action_plan_2017_en.pdf.
54. Negro de carvalho, R., et al., *Development of the First Watch List under the Environmental Quality Standards Directive*. 2015, EUR - Scientific and Technical Research Reports: Publications Office of the European Union.
55. Vermillion Maier, M.L. and Tjeerdema, R.S. (2018). Azithromycin sorption and biodegradation in a simulated California river system. *Chemosphere*, 190:471-480.
56. WHO, *WHO model list of essential Medications*. p. 47. 2013.
57. Verlicchi, P., et al. (2012). Occurrence of pharmaceutical compounds in urban wastewater: Removal, mass load and environmental risk after a secondary treatment—A review. *Science of The Total Environment*, 429:123-155.
58. Harada, A., et al. (2008). Biological effects of PPCPs on aquatic lives and evaluation of river waters affected by different wastewater treatment levels. *Water Science and Technology*, 58(8):1541-1546.
59. Sidhu, H., et al. (2019). Retention-release of ciprofloxacin and azithromycin in biosolids and biosolids-amended soils. *Science of the Total Environment*, 650:173-183.
60. Grabicova, K., et al. (2015). Presence of pharmaceuticals in benthic fauna living in a small stream affected by effluent from a municipal sewage treatment plant. *Water Research*, 72:145-153.
61. Yan, Z., et al. (2019). Macrolides induce severe cardiotoxicity and developmental toxicity in zebrafish embryos. *Science of The Total Environment*, 649:1414-1421.
62. Kirn, R.B., et al. (1999). Interrelationship Between Substrates and Inhibitors of Human CYP3A and P-Glycoprotein. *Pharmaceutical Research*, 16(3):408-414.
63. Sidhu, H., et al. (2019). Bioavailability of biosolids-borne ciprofloxacin and azithromycin to terrestrial organisms: Microbial toxicity and earthworm responses. *Science of The Total Environment*, 650:18-26.
64. Ventola, C.L. (2015). The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management*, 40(4):277-283.
65. Kahle, M., et al. (2008). Azole fungicides: Occurrence and fate in wastewater and surface waters. *Environmental Science and Technology*, 42(19):7193-7200.

66. Lindberg, R.H., et al. (2010). Screening of antimycotics in Swedish sewage treatment plants - Waters and sludge. *Water Research*, 44(2):649-657.
67. Peng, X., et al. (2012). Distribution, behavior and fate of azole antifungals during mechanical, biological, and chemical treatments in sewage treatment plants in China. *Science of The Total Environment*, 426:311-317.
68. JRC. (2012). EU Wide Monitoring Survey on Waste Water Treatment Plant Effluents. JRC Scientific and Policy Reports.
69. Casado, J., et al. (2014). Selective determination of antimycotic drugs in environmental water samples by mixed-mode solid-phase extraction and liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1339:42-49.
70. Paíga, P., et al. (2019). Assessment of 83 pharmaceuticals in WWTP influent and effluent samples by UHPLC-MS/MS: Hourly variation. *Science of The Total Environment*, 648:582-600.
71. Velázquez, Y.F. and Nacheva, P.M. (2017). Biodegradability of fluoxetine, mefenamic acid, and metoprolol using different microbial consortiums. *Environmental Science and Pollution Research*, 24(7):6779-6793.
72. Sánchez-Argüello, P., et al. (2009). Assessing the effects of fluoxetine on *Physa acuta* (Gastropoda, Pulmonata) and *Chironomus riparius* (Insecta, Diptera) using a two-species water-sediment test. *Science of The Total Environment*, 407(6):1937-1946.
73. Vasskog, T., et al. (2006). Selective serotonin reuptake inhibitors in sewage influents and effluents from Tromsø, Norway. *Journal of Chromatography A*, 1115(1):187-195.
74. Zhao, Y., et al. (2017). Ozonation of antidepressant fluoxetine and its metabolite product norfluoxetine: Kinetics, intermediates and toxicity. *Chemical Engineering Journal*, 316:951-963.
75. Wawryniuk, M., et al. (2018). Influence of photolabile pharmaceuticals on the photodegradation and toxicity of fluoxetine and fluvoxamine. *Environmental Science and Pollution Research*, 25(7):6890-6898.
76. Kwon, J.-W. and Armbrust, K.L. (2006). Laboratory persistence and fate of fluoxetine in aquatic environments. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 25(10):2561-2568.
77. Redshaw, C.H., et al. (2008). Low biodegradability of fluoxetine HCl, diazepam and their human metabolites in sewage sludge-amended soil. *Journal of Soils and Sediments*, 8(4):217.
78. Bi, R., et al. (2018). Sensitivities of seven algal species to triclosan, fluoxetine and their mixtures. *Scientific reports*, 8(1):15361-15361.
79. Robert, A., et al. (2017). Toxicokinetics, disposition and metabolism of fluoxetine in crabs. *Chemosphere*, 186:958-967.
80. Parrott, J.L. and Metcalfe, C.D. (2019). Assessing the effects of environmentally relevant concentrations of antidepressant mixtures to fathead minnows exposed over a full life cycle. *Science of The Total Environment*, 648:1227-1236.
81. Hazelton, P.D., et al. (2014). Chronic fluoxetine exposure alters movement and burrowing in adult freshwater mussels. *Aquatic Toxicology*, 151:27-35.
82. El-Bassat, R.A., et al. (2012). Toxicity of four pharmaceuticals from different classes to isolated plankton species. *African Journal of Aquatic Science*, 37(1):71-80.
83. Brooks, B.W., et al. (2005). Determination of select antidepressants in fish from an effluent-dominated stream. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 24(2):464-469.
84. Weinberger, J. and Klaper, R. (2014). Environmental concentrations of the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine impact specific behaviors involved in reproduction, feeding and predator avoidance in the fish *Pimephales promelas* (fathead minnow). *Aquatic Toxicology*, 151:77-83.
85. Painter, M.M., et al. (2009). Antidepressants at environmentally relevant concentrations affect predator avoidance behavior of larval fathead minnows (*Pimephales promelas*). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 28(12):2677-2684.

86. Fursdon, J.B., et al. (2019). The pharmaceutical pollutant fluoxetine alters reproductive behaviour in a fish independent of predation risk. *Science of The Total Environment*, 650:642-652.
87. Stanley, J.K., et al. (2007). Enantiospecific sublethal effects of the antidepressant fluoxetine to a model aquatic vertebrate and invertebrate. *Chemosphere*, 69(1):9-16.
88. Brooks, B.W. (2014). Fish on Prozac (and Zoloft): Ten years later. *Aquatic Toxicology*, 151:61-67.
89. Pharmaceuticals in the environment - Results of an EEA workshop. European Environmental Agency Technical report No 1/2010
90. Estévez-Calvar, N., et al. (2017). Adverse effects of the SSRI antidepressant sertraline on early life stages of marine invertebrates. *Marine Environmental Research*, 128:88-97.
91. Hemeryck, A. and Belpaire, F.M. (2002). Selective serotonin reuptake inhibitors and cytochrome P-450 mediated drug-drug interactions: an update. *Curr Drug Metab*, 3(1):13-37.
92. Woldegiorgis, A., et al., *Results from the Swedish screening 2006*. 2018.
93. Weigel, S., et al. (2004). Determination of selected pharmaceuticals and caffeine in sewage and seawater from Tromsø/Norway with emphasis on ibuprofen and its metabolites. *Chemosphere*, 56(6):583-92.
94. Johnson, D.J., et al. (2007). Toxicity and hazard of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants fluoxetine, fluvoxamine, and sertraline to algae. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 67(1):128-139.
95. Henry, T.B., et al. (2004). Acute and chronic toxicity of five selective serotonin reuptake inhibitors in *Ceriodaphnia dubia*. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 23(9):2229-2233.
96. Minguez, L., et al. (2014). Acute toxicity of 8 antidepressants: What are their modes of action? *Chemosphere*, 108:314-319.
97. Christensen, A.M., et al. (2007). Mixture and single-substance toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors toward algae and crustaceans. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 26(1):85-91.
98. Pounds, N., et al. (2008). Acute and chronic effects of ibuprofen in the mollusc *Planorbis carinatus* (Gastropoda: Planorbidae). *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 70(1):47-52.
99. Marchlewicz, A., et al. (2017). Toxicity and biodegradation of ibuprofen by *Bacillus thuringiensis* B1(2015b). *Environmental Science and Pollution Research*, 24(8):7572-7584.
100. Jones, O.A.H., et al. (2002). Aquatic environmental assessment of the top 25 English prescription pharmaceuticals. *Water Research*, 36(20):5013-5022.
101. Lin, K. and Gan, J. (2011). Sorption and degradation of wastewater-associated non-steroidal anti-inflammatory drugs and antibiotics in soils. *Chemosphere*, 83(3):240-246.
102. Radke, M. and Maier, M.P. (2014). Lessons learned from water/sediment-testing of pharmaceuticals. *Water Research*, 55:63-73.
103. Møskeland, T., et al. (2006). Kartlegging av utvalgte forbindelser i legemidler og kosmetikk. Klif TA-2156.
104. (2006). Results from the Swedish National Screening Programme 2005 Subreport 1: Antibiotics, Anti-inflammatory substances, and Hormones. IVL report B1689.
105. Ashton, D., et al. (2004). Investigating the environmental transport of human pharmaceuticals to streams in the United Kingdom. *Science of the Total Environment*, 333(1-3):167-184.
106. Huang, Q., et al. (2018). Derivation of aquatic predicted no-effect concentration (PNEC) for ibuprofen and sulfamethoxazole based on various toxicity endpoints and the associated risks. *Chemosphere*, 193:223-229.
107. Flippin, J.L., et al. (2007). Changes in the timing of reproduction following chronic exposure to ibuprofen in Japanese medaka, *Oryzias latipes*. *Aquatic Toxicology*, 81(1):73-78.
108. Cleuvers, M. (2003). Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects. *Toxicology Letters*, 142(3):185-194.

109. Farré, M., et al. (2001). Determination of drugs in surface water and wastewater samples by liquid chromatography-mass spectrometry: Methods and preliminary results including toxicity studies with *Vibrio fischeri*. *Journal of Chromatography A*, 938(1-2):187-197.
110. Yin, L., et al. (2017). Pay special attention to the transformation products of PPCPs in environment. *Emerging Contaminants*, 3(2):69-75.
111. Natali Sora, I. and Fumagalli, D. (2017). Fast photocatalytic degradation of pharmaceutical micropollutants and ecotoxicological effects. *Environmental Science and Pollution Research*, 24(14):12556-12561.
112. Ruggeri, G., et al. (2013). Photochemical transformation of ibuprofen into harmful 4-isobutylacetophenone: Pathways, kinetics, and significance for surface waters. *Water Research*, 47(16):6109-6121.
113. fass.se. 2018.
114. Bu, Q., et al. (2013). Pharmaceuticals and personal care products in the aquatic environment in China: A review. *Journal of Hazardous Materials*, 262:189-211.
115. Brun, G.L., et al. (2006). Pharmaceutically active compounds in atlantic canadian sewage treatment plant effluents and receiving waters, and potential for environmental effects as measured by acute and chronic aquatic toxicity. *Environ Toxicol Chem*, 25(8):2163-76.
116. aus der Beek, T., et al., *Pharmaceuticals in the environment: Global occurrence and potential cooperative action under the Strategic Approach to International Chemicals Management (SAICM)*. 2016: Umweltbundesamt.
117. He, B.-s., et al. (2017). Eco-pharmacovigilance of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Necessity and opportunities. *Chemosphere*, 181:178-189.
118. Comeau, F., et al. (2008). The occurrence of acidic drugs and caffeine in sewage effluents and receiving waters from three coastal watersheds in Atlantic Canada. *Science of The Total Environment*, 396(2):132-146.
119. Vystavna, Y., et al. (2012). Pharmaceuticals in Rivers of Two Regions with Contrasted Socio-Economic Conditions: Occurrence, Accumulation, and Comparison for Ukraine and France. *Water, Air, & Soil Pollution*, 223(5):2111-2124.
120. Kozisek, F., et al. (2013). Survey of human pharmaceuticals in drinking water in the Czech Republic. *Journal of Water and Health*, 11(1):84-97.
121. Lindqvist, N., et al. (2005). Occurrence of acidic pharmaceuticals in raw and treated sewages and in receiving waters. *Water Research*, 39(11):2219-2228.
122. KołECKA, K., et al. (2019). Spatial distribution of pharmaceuticals in conventional wastewater treatment plant with Sludge Treatment Reed Beds technology. *Science of The Total Environment*, 647:149-157.
123. Vieno, N. and Sillanpää, M. (2014). Fate of diclofenac in municipal wastewater treatment plant — A review. *Environment International*, 69:28-39.
124. Lee, H.-J., et al. (2012). Enzymatic and microbial transformation assays for the evaluation of the environmental fate of diclofenac and its metabolites. *Chemosphere*, 87(8):969-974.
125. González-Pérez, D.M., et al. (2017). Behaviour of the main nonsteroidal anti-inflammatory drugs in a membrane bioreactor treating urban wastewater at high hydraulic- and sludge-retention time. *Journal of Hazardous Materials*, 336:128-138.
126. Pedrouzo, M., et al., *Presence of Pharmaceuticals and Hormones in Waters from Sewage Treatment Plants*. Vol. 217. 2011. 267-281.
127. Lacey, C., et al., *Occurrence of pharmaceutical compounds in wastewater process streams in Dublin, Ireland*. Vol. 184. 2011. 1049-62.
128. Bonnefille, B., et al. (2018). Diclofenac in the marine environment: A review of its occurrence and effects. *Marine Pollution Bulletin*, 131:496-506.
129. Kallio, J.-M., et al. (2010). Metabolites of the Aquatic Pollutant Diclofenac in Fish Bile. *Environmental Science & Technology*, 44(19):7213-7219.

130. Brozinski, J.-M., et al. (2013). The Anti-Inflammatory Drugs Diclofenac, Naproxen and Ibuprofen are found in the Bile of Wild Fish Caught Downstream of a Wastewater Treatment Plant. *Environmental Science & Technology*, 47(1):342-348.
131. Liu, Y., et al. (2017). Toxic effects of diclofenac on life history parameters and the expression of detoxification-related genes in *Daphnia magna*. *Aquatic Toxicology*, 183:104-113.
132. Stepanova, S., et al. (2013). The effects of diclofenac on early life stages of common carp (*Cyprinus carpio*). *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 35(3):454-460.
133. Balbi, T., et al. (2018). Diclofenac affects early embryo development in the marine bivalve *Mytilus galloprovincialis*. *Science of The Total Environment*, 642:601-609.
134. Oaks, J.L., et al. (2004). Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature*, 427(6975):630-3.
135. Naidoo, V., et al. (2009). Veterinary diclofenac threatens Africa's endangered vulture species. *Regul Toxicol Pharmacol*, 53(3):205-8.
136. Khan, B., et al. (2018). Cellular responses to in vitro exposures to β -blocking pharmaceuticals in hard clams and Eastern oysters. *Chemosphere*, 211:360-370.
137. Daughton, C.G. and Ternes, T.A. (1999). Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change? *Environmental health perspectives*, 107 Suppl 6(Suppl 6):907-938.
138. Zuccato, E., et al. (2000). Presence of therapeutic drugs in the environment. *Lancet*, 355(9217):1789-1790.
139. Cleuvers, M. (2005). Initial risk assessment for three β -blockers found in the aquatic environment. *Chemosphere*, 59(2):199-205.
140. AstraZeneca. (2003). Metoprolol Succinate: Toxicity to the green alga *Selenastrum capricornutum*. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL7587. October 2003.
141. Buchberger, A.-K., et al. (2018). Effects of metoprolol on aquatic invertebrates in artificial indoor streams. *Journal of Environmental Science and Health, Part A*, 53(8):728-739.
142. Jungmann, D., et al. (2017). Health effects of metoprolol in epibenthic and endobenthic invertebrates—A basis to validate future in vitro biotests for effect-based biomonitoring. *Journal of Environmental Science and Health, Part A*, 52(3):189-200.
143. Steele, S.L., et al. (2011). *In vivo* and *in vitro* assessment of cardiac β -adrenergic receptors in larval zebrafish (*Danio rerio*). *The Journal of Experimental Biology*, 214(9):1445-1457.
144. Triebkorn, R., et al., *Ultrastructural Effects of Pharmaceuticals (Carbamazepine, Clofibrilic Acid, Metoprolol, Diclofenac) in Rainbow Trout (Oncorhynchus mykiss) and Common Carp (Cyprinus carpio)*. Vol. 387. 2007. 1405-16.
145. Routledge, E.J., et al. (1998). Identification of Estrogenic Chemicals in STW Effluent. 2. In Vivo Responses in Trout and Roach. *Environmental Science & Technology*, 32(11):1559-1565.
146. Jobling, S., et al. (2006). Predicted exposures to steroid estrogens in U.K. Rivers correlate with widespread sexual disruption in wild fish populations. *Environmental Health Perspectives*, 114(SUPPL.1):32-39.
147. Kidd, K.A., et al. (2007). Collapse of a fish population after exposure to a synthetic estrogen. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(21):8897-8901.
148. Pelissero, C., et al. (1993). Vitellogenin synthesis in cultured hepatocytes; an in vitro test for the estrogenic potency of chemicals. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 44(3):263-272.
149. Jobling, S., et al. (1998). Widespread sexual disruption in wild fish. *Environmental Science and Technology*, 32(17):2498-2506.
150. Irwin, L.K., et al. (2001). Vitellogenin induction in painted turtle, *Chrysemys picta*, as a biomarker of exposure to environmental levels of estradiol. *Aquatic Toxicology*, 55(1-2):49-60.
151. Thorpe, K.L., et al. (2003). Relative potencies and combination effects of steroidal estrogens in fish. *Environmental Science and Technology*, 37(6):1142-1149.

152. Hanselman, T.A., et al. (2003). Manure-Borne Estrogens as Potential Environmental Contaminants: A Review. *Environmental Science and Technology*, 37(24):5471-5478.
153. Duong, C.N., et al. (2011). Biodegradation of estrogen conjugates by bacteria isolated from river sediments. *Water Science and Technology*, 64(8):1750-1758.
154. Ternes, T.A., et al. (1999). Behavior and occurrence of estrogens in municipal sewage treatment plants - I. Investigations in Germany, Canada and Brazil. *Science of the Total Environment*, 225(1-2):81-90.
155. Kolodziej, E.P., et al. (2003). Quantification of steroid hormones with pheromonal properties in municipal wastewater effluent. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 22(11):2622-2629.
156. Reddy, S., et al. (2005). Analysis of steroid conjugates in sewage influent and effluent by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytical Chemistry*, 77(21):7032-7038.
157. Hamid, H. and Eskicioglu, C. (2012). Fate of estrogenic hormones in wastewater and sludge treatment: A review of properties and analytical detection techniques in sludge matrix. *Water Research*, 46(18):5813-5833.
158. Ma, L. and Yates, S.R. (2018). Degradation and metabolite formation of 17 β -estradiol-3-glucuronide and 17 β -estradiol-3-sulphate in river water and sediment. *Water Research*, 139:1-9.
159. Brown, A.K. and Wong, C.S. (2018). Distribution and fate of pharmaceuticals and their metabolite conjugates in a municipal wastewater treatment plant. *Water Research*, 144:774-783.
160. D'Ascenzo, G., et al. (2003). Fate of natural estrogen conjugates in municipal sewage transport and treatment facilities. *Science of the Total Environment*, 302(1-3):199-209.
161. Liu, Z.H., et al. (2010). Deconjugation characteristics of natural estrogen conjugates by acid-catalyzed solvolysis and its application for wastewater samples. *Journal of Environmental Monitoring*, 12(8):1594-1600.
162. Baronti, C., et al. (2000). Monitoring natural and synthetic estrogens at activated sludge sewage treatment plants and in a receiving river water. *Environmental Science and Technology*, 34(24):5059-5066.
163. Gentili, A., et al. (2002). Analysis of free estrogens and their conjugates in sewage and river waters by solid-phase extraction then liquid chromatography-electrospray-tandem mass spectrometry. *Chromatographia*, 56(1-2):25-32.
164. Chang, H., et al. (2011). Occurrence of androgens and progestogens in wastewater treatment plants and receiving river waters: Comparison to estrogens. *Water Research*, 45(2):732-740.
165. Zheng, W., et al. (2013). Fate of estrogen conjugate 17 α -estradiol-3-sulfate in dairy wastewater: Comparison of aerobic and anaerobic degradation and metabolite formation. *Journal of Hazardous Materials*, 258-259:109-115.
166. Gomes, R.L., et al. (2009). Fate of conjugated natural and synthetic steroid estrogens in crude sewage and activated sludge batch studies. *Environmental Science and Technology*, 43(10):3612-3618.
167. Goeppert, N., et al. (2015). Fate and transport of free and conjugated estrogens during soil passage. *Environmental Pollution*, 206:80-87.
168. Li, J., et al. (2013). Adsorption and aerobic biodegradation of four selected endocrine disrupting chemicals in soil-water system. *International Biodeterioration and Biodegradation*, 76:3-7.
169. SEPA. (2017). Review of Environmental Quality Standard for Emamectin Benzoate. Report Reference: UC12191.03.
170. Walsham, P. and Webster, L., *Determination of the semi-synthetic avermectin, emamectin benzoate, by liquid chromatography - atmospheric pressure chemical ionisation mass spectrometry (LC-APCI-MS) in sediment from Loch sunart and Loch kishorn. Fisheries Research Services Contract Report No 01/04. 2004.*

171. Korystov, Y., et al., *A Comparative Study of the Effects of Aversectin C, Abamectin and Ivermectin on Apoptosis of Rat Thymocytes Induced by Radiation and Dexamethasone*. Vol. 68. 1999.
172. SEPA, *Scottish Environment Protection Agency, Fish Farm Advisory Group. Emamectin Benzoate use in Marine Fish Farms: An Environmental Risk Assessment*. SEPA Board Paper 65/99. 1999.
173. UMA, *Use of emamectin benzoate in the Canadian finfish aquaculture industry - A review of environmental fate and effects*. 2004: Environment Canada.
174. SEPA, *Regulation and Monitoring of Marine Cage Fish Farming in Scotland – A Procedures Manual Attachment XI Guidance on the use of emamectin benzoate at Marine Cage Fish Farms. Version 1 March 2004*. 2004.
175. Lyfjastofnun. (2018). www.lyfjastofnun.is.
176. WHO. (2008). Who Model Formulary.
177. Capleton, A.C., et al. (2006). Prioritising veterinary medicines according to their potential indirect human exposure and toxicity profile. *Toxicology Letters*, 163(3):213-223.
178. Kim, Y., et al. (2008). Prioritizing veterinary pharmaceuticals for aquatic environment in Korea. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 26(2):167-176.
179. Längin, A., et al. (2009). Deactivation and transformation products in biodegradability testing of β -lactams amoxicillin and piperacillin. *Chemosphere*, 75(3):347-354.
180. Myllyniemi, A.L., et al. (2000). Microbiological and chemical detection of incurred penicillin G, oxytetracycline, enrofloxacin and ciprofloxacin residues in bovine and porcine tissues. *Food Additives and Contaminants*, 17(12):991-1000.
181. Lee, M.H., et al. (2001). Public Health Risks: Chemical and Antibiotic Residues. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 14(3):402-413.
182. Morris, A.K. and Masterton, R.G. (2002). Antibiotic resistance surveillance: Action for international studies. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 49(1):7-10.
183. Kemper, N. (2008). Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment. *Ecological Indicators*, 8(1):1-13.
184. Esiobu, N., et al. (2002). Antibiotic resistance in soil and water environments. *International Journal of Environmental Health Research*, 12(2):133-144.
185. Li, D., et al. (2008). Determination of penicillin G and its degradation products in a penicillin production wastewater treatment plant and the receiving river. *Water Research*, 42(1-2):307-317.
186. Cui, C., et al. (2018). Acute and chronic toxicity assessment of benzylpenicillin G residue in heat-treated animal food products. *Chemosphere*, 202:757-767.
187. Cui, C., et al. (2018). A preliminary investigation of the toxic effects of Benzylpenicilloic acid. *Food and Chemical Toxicology*, 111:567-577.
188. Ársskýrsla dýralæknis fisksjúkdóma. (2017). <http://www.mast.is/library/Sk%C3%BDrslur/Arsskyrsla-dyralaeknis-fisksjukdoma-2017.pdf>.
189. Landsamband fiskeldisstöðva. (2018). <http://www.lf.is/is/fiskeldi-a-islandi-2/fyrirtaekin-i-fiskeldi-a-islandi/>.
190. Arctic Fish. Mat á umhverfisáhrifum – tillaga að matsáætlun. (2017). http://www.arcticfish.is/wp-content/uploads/bsk-pdf-manager/2017-07-26_7.pdf.
191. VICH. (2000). International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products - Environmental impact assessment (EIAs) for veterinary medicinal products (VMPs) - Phase I. VICH GL 6 (Ecotoxicity Phase I).
192. VICH. (2004). International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products - Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products Phase II Guidance. VICH GL 38 Ecotoxicity Phase II).
193. UST. (2018). www.ust.is/einstaklingar/frettir/frett/2018/11/27/Lyfjaleifar-finnast-i-umhverfinu-a-Islandi/.

194. Arason, V.A. (2006). Use of Antimicrobials and Carriage of Penicillin-Resistant Pneumococci in Children Repeated cross-sectional studies covering 10 years. PhD Thesis. University of Iceland.
195. Fent, K., et al. (2006). Ecotoxicology of human pharmaceuticals. *Aquatic Toxicology*, 76(2):122-159.