

# Bra läkemedel på fel plats kan påverka naturen och ge resistens

Mer avancerad teknologi vid reningsverken, miljöpremier och ökad press på läkemedelsindustrin kan minska den mängd läkemedel som når naturen – och risken för miljöpåverkan och resistensutveckling.

**DG JOAKIM LARSSON**, professor i miljöfarmakologi, avdelningen för infektionssjukdomar, institutionen för biomedicin, Sahlgrenska akademien, Göteborg

joakim.larsson@fysiologi.gu.se  
**CHRISTINA GREKO**, laborator, enheten för djurhälsa och antibiotikafrågor, Statens veterinärmedicinska anstalt, Uppsala

Läkemedel räddar liv, minskar lidande och förebygger ohälsa för miljoner människor och djur varje dag. En framtid utan läkemedel är otänkbar för de flesta. Det är därför centralt att vi tillverkar och använder läkemedel på ett långsiktigt hållbart sätt, vilket inte bara innebär att patientnyttan optimeras, utan även att biverkningar bortom patienten hålls till ett minimum. Aktiva läkemedelssubstanser hamnar nämligen ganska ofta i miljöö utanför våra kroppar, där de kan ge oönskade effekter.

I Sverige har vi ett väl utvecklat system för att samla in och destruera överblivna läkemedel. Dessutom förbränns våra hushållssopor i nästan alla kommuner, vilket minimerar risken att slängda läkemedel hamnar i naturen. Betydligt svårare är att begränsa utsläpp av aktiva substanser via urin och fekalier. Reningsverken är inte anpassade för att rena bort läkemedelsrester, som därför hamnar i vattendrag eller rötslam. Både slam från kommunala reningsverk och gödsel från djur sprids på jordar för att återföra näring till kretsloppet. Halterna som når miljön via exkretion är vanligen låga, i storleksordningen ng/l [1].

## Läkemedel kan ge miljöeffekter

Många läkemedel är potenta och kan ge effekter även vid mycket låg exponering. Målmolekylerna för läkemedel är dessutom ofta konserverade i vilda arter. Därför är det inte förvånande att syntetiskt östrogen (etinylöstradiol) och gestagen (levonorgestrel) kan hämma fortplantningen hos fisk, vars hormonsystem till stor del liknar vårt. Att dessa effekter uppstår redan vid så låg exponering som runt 1 ng/l beror sannolikt också på en exceptionell förmåga hos dessa molekyler att biokoncentreras i fisk, som ju andas vatten. Nyligen lärde vi oss att bensodiazepinen oxazepam påverkar beteendet hos abborrar redan vid koncentrationer nära dem man finner i vissa svenska vattendrag [2].



Foto: Colourbox

Ibland blir en biverkan hos människa den huvudsakliga effekten hos en annan art. Den vitryggade gamen var tidigare en av världens vanligaste rovfåglar, men står i dag på randen till utrotning, då gamarnas njurfunktion slås ut efter exponering för diklofenak. I Indien och Pakistan, där gamarna lever, behandlas nötkreatur ofta med diklofenak, och rester av läkemedel finns ofta kvar i de kadaver som gamarna lever på. Diklofenak har förbjudits i området, men den illegala användningen är fortfarande omfattande [3].

## Mycket små risker med läkemedel i dricksvatten

Många är oroad över att man finner läkemedel i vanligt kranvatten. Även i Sverige kan man ibland uppmäta något enstaka ng/l av en del särskilt stabila läkemedel, såsom tramadol och karbamazepin. Till dags dato har dock ingen kunnat påvisa någon betydande risk med läkemedel i dricksvatten. Exponeringen ligger vanligen minst 10 000 gånger lägre än terapeutiska doser, oftast betydligt lägre.

Läkemedel må vara biologiskt aktiva molekyler, men doserna är extremt små, och jämfört med alla andra kemikalier har de genomgått en unikt rigorös säkerhetstestning. Vår kunskap kring effekter och biverkningar på människor är således mycket god. Man kan argumentera att en del läkemedel är kontraindicerade vid tex graviditet, och för foster är därför osäkerheten något större. Vetenskapssamhällets sammanlagda bedömning i dag är ändå att riskerna är försumbara.

## Antibiotikaresistens i vår omgivning

Det finns emellertid en annan risk för vår hälsa som handlar om indirekt exponering, nämligen att exponerade mikroorganismer i miljön förvärvar resistens mot läkemedel (främst antibiotika). Om dessa bakterier har förmåga att framkalla sjukdom och de infekterar oss, kan det leda till mer svårbehandlade infektioner. En snarlik riskbild är att ofarliga miljöbakterier som naturligt bär på resistensfaktorer anrikas genom ett selektionstryck i kontaminerade miljöer, och att denna anrikning underlättar för miljöbakterierna att sprida sina resistensgener horisontellt till bakterier som kan kolonisera eller infektera människor eller djur.

Nästan alla våra antibiotika har en grund i molekyler som produceras naturligt av mikroorganismer. Det är därför inte förvånande att motsvarande resistensmekanismer går att finna i miljöbakterier, och de fanns där långt innan vi började använda antibiotika. I DNA från 30 000 år gammal permagrost återfinns gener som ger bakteriell resistens mot vancomycin, betalaktamer och tetracyklin [4], och även i helt isolerade grottor förekommer resistent bakterier [5].

Det framstår nu allt tydligare att många av de resistensge-

## SAMMANFATTAT

**Många läkemedel** kommer ut i naturen via användning och exkretion samt vid utsläpp från tillverkningsindustrier.

**Vissa av dessa** läkemedel kan påverka tex fisk redan vid mycket låga koncentrationer.

**En del läkemedel** återfinns i dricksvatten i mycket låga halter, men inget tyder på risker för

direktpåverkan på människor. **Antibiotika i miljön** kan leda till anrikning av resistent miljöbakterier och risk för genöverföring till humanpatogener.

**Incitamentsskapande** åtgärder som leder till en begränsad exponering av mikrobiella samhällen för antibiotika är nödvändiga på flera områden.

## »Eftersom det teoretiskt kan räcka med att en resistensfaktor tar sig in i en patogen vid ett enda tillfälle på en enda plats ...«

ner vi måste hantera i vården i dag har sitt ursprung i harmfulösa bakterier i och omkring oss. Bakteriesläktet *Shewanella* är sannolikt ursprunget till mobila qnr-gener som ger nedsatt känslighet för fluorokinoloner, och *Kluyvera* är på motsvarande sätt sannolikt ursprunget till mobila CTX-M-betalaktamaser. Vid en jämförelse fann man identiska resistensgener i jordbakterier och patogener, vilket tyder på att det finns ett pågående flöde av genetiskt material mellan den humana florans och bakterier i den yttre miljön [6]. Eftersom den yttre miljön härbärgerar en mycket större diversitet av bakterier än vår egen flora, kan den förra sannolikt tjäna som en källa för nya resistensfaktorer – även mot morgondagens antibiotika.

Det finns dock stora kunskapsluckor kring var och under vilka omständigheter resistensgener tar sig in i bakterier som kan orsaka sjukdom, och därmed också hur man ska bedöma och hantera risker. En sådan genöverföring kan vara en engångshändelse, och risken för sådana skeenden är alltid svåra att kvantifiera. Riskfaktorer går dock att identifiera, tex ett högt och långvarigt selektionstryck av antibiotika som ökar förekomsten av annars ganska ovanliga resistensgener samt tät fysisk kontakt mellan en rik flora av miljöbakterier och bakterier som har förmågan att etablera sig i eller på våra kroppar [7]. Det är uppenbart att våra egna mikrobiella samhällen, särskilt vår tarmflora, utgör en miljö där selektionstrycket ofta är högt och sjukdomsframkallande bakterier vanliga. Samtidigt är mångfalden hos potentiella givarbakterier sannolikt begränsad.

### Viktigt att inte skapa riskmiljöer för resistensutveckling

En annan miljö där det finns stora möjligheter för genöverföring är tarmfloran hos djur som i stor skala behandlas med antibiotika, tex i tillväxtstimulerande syfte. Sådan användning förbjöds i Sverige 1986 och i EU 2006, men i många länder världen över är det fortfarande praxis. I Sverige är också användningen av antibiotika för djur i veterinärmedicinskt syfte begränsad jämfört med i många andra länder. Omfattande användning av antibiotika i djuruppfödning leder inte bara till en exponering av djurens egna mikrobiella flora, utan ibland också till betydande antibiotikaexponering av jord och vatten, vilket är särskilt bekymmersamt inom akvakultur.

Våra kommunala reningsverk kan utgöra en riskmiljö med en stor artrikedom av bakterier. Effekten av de relativt låga koncentrationer av antibiotika som finns i kommunalt avlopp är ännu oklar, men det finns forskning som tyder på att även låga koncentrationer kan gynna både överföring av gener och uppkomst av mutationer [8]. Tydligare är riskerna med avlopp från läkemedelstillverkning. I reningsverk som tar hand om avloppsvatten från tillverkning av antibiotika kan selektionstrycket vara exceptionellt högt och långvarigt, och ofta blandas det industriella avloppsvattnet med humana fekalier. I linje med det är bakterier från sådana reningsverk multiresistenta i mycket hög utsträckning [9, 10].

Eftersom det teoretiskt kan räcka med att en resistensfaktor tar sig in i en patogen vid ett enda tillfälle på en enda plats för att sedan förökas och spridas vidare bland människor, är det viktigt att undvika att skapa högriskmiljöer oavsett var på jorden de finns.

### Det går att minska utsläpp utan att riskera patientnyttan

Vad gör man i dag och vad kan man göra för att minska utsläpp

av läkemedel till miljön och därmed risker för såväl miljöpåverkan som resistensutveckling?

I Schweiz pågår omfattande initiativ till att installera mer avancerad reningsteknologi vid kommunala reningsverk, en strategi som kan hantera problem med spridning av många olika kemikalier. Det är också ett av de spår som diskuteras i Sverige, utöver sk uppströmsarbete som bl a rör regelverket kring godkännande av nya produkter. Alla läkemedel ska användas rationellt och behovsprövat, men att reducera vår användning av miljöfarliga läkemedelssubstanser är oftast inte genomförbart utan eftergifter. Patientnyttan måste stå i centrum, och vi bör inte avstå från läkemedel om inte fullt likvärdiga behandlingsalternativ finns att tillgå.

Det finns emellertid goda möjligheter att minska utsläpp från tillverkning utan risk för patientnyttan, eftersom det ofta finns flera, kliniskt helt utbytbara produkter (samma substans, olika tillverkare) på marknaden. Tyvärr är miljöpåverkan kopplad till produktionsutsläpp från individuella produkter ännu svår att bedöma. Flera incitamentsskapande åtgärder har just införts eller övervägs i Sverige, däribland miljökrav vid landstingens upphandling av läkemedel. Regeringen har just föreslagit införande av en miljöpremie vid anbudsörfarandet när Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket utser »periodens vara«, dvs den produkt som subventioneras inom ramen för högkostnadsskyddet. Att enbart premiera lägsta pris, som fallet är i dag, bedöms som kontraproduktivt avseende investeringar i grön tillverkningsteknologi.

En ökad transparens kring var, och av vem, de aktiva substanserna i läkemedel tillverkas skulle också kunna sätta ökad press på industrin [11].

På resistenssidan är det centralt att agera tvärsektoriellt både nationellt och internationellt. Ett aktivt arbete för att begränsa selektion och spridning av resistent bakterier inom alla sektorer i sjukvården, samhället, djurhållningen och den yttre miljön (via utsläpp till jord och vatten) är nödvändigt [12].

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

### REFERENSER

- Larsson DGJ, Löf L. Läkemedel i miljön. I: Läkemedelsboken 2014. Uppsala: Läkemedelsverket; 2014. p. 1267-79. www.lakemedelsboken.se
- Brodin T, Fick J, Jonsson M, et al. Dilute concentrations of a psychiatric drug alter behavior of fish from natural populations. *Science*. 2013;339:814-5.
- Prakash V, Bishwakarma MC, Chaudhary A, et al. The population decline of Gyps vultures in India and Nepal has slowed since veterinary use of diclofenac was banned. *PLoS One*. 2012;7(11):e49118.
- D'Costa VM, King CE, Kalan L, et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature*. 2011;477:457-61.
- Bhullar K, Waglechner N, Pawlowski A, et al. Antibiotic resistance is prevalent in an isolated cave microbiome. *PLoS One*. 2012;7(4):e34953.
- Forsberg KJ, Reyes A, Wang B, et al. The shared antibiotic resistome of soil bacteria and human pathogens. *Science*. 2012;337:1107-11.
- Ashbolt NJ, Amézquita A, Backhaus T, et al. Human health risk assessment (HHRA) for environmental development and transfer of antibiotic resistance. *Environ Health Perspect*. 2013;121:993-1001.
- Gullberg E, Cao S, Berg OG, et al. Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations. *PLoS Pathog*. 2011;7(7):e1002158.
- Marathe NP, Regina VR, Walujkar SA, et al. A treatment plant receiving waste water from multiple bulk drug manufacturers is a reservoir for highly multi-drug resistant integron-bearing bacteria. *PLoS One*. 2013;8(10):e77310.
- Larsson DGJ. Utsläpp från läkemedelsindustri påverkar miljön. Antibiotikaetsläpp riskerar också vår egen hälsa. *Läkartidningen*. 2012;109:750-3.
- Larsson DGJ, Fick J. Transparency throughout the production chain – a way to reduce pollution from the manufacturing of pharmaceuticals. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2009;53:161-3.
- Pruden A, Larsson DGJ, Amézquita A, et al. Management options for reducing the release of antibiotics and antibiotic resistance genes to the environment. *Environ Health Perspect*. 2013;121:878-85.

---

**SUMMARY**

Low concentrations of pharmaceuticals reach the environment through usage and excretion. Most of these do probably not reach sufficient levels to affect wildlife, but a few do. Some drugs are consequently also detected in tap water, but given the extremely low concentrations, risks for direct effects on humans are currently considered negligible. Much higher environmental discharges of pharmaceuticals are found at certain manufacturing sites. Of particular concern for human health are environmental pollution with antibiotics that can promote the development and spread of antibiotic-resistant bacteria. More effective effluent treatment is in many cases an option for management, but economic incentives are key for sparking initiatives. For the management of antibiotic resistance a »one-health-concept« is advised, including prudent use in human and veterinary medicine, as well as minimizing environmental discharges.