



# Litteraturstudie av veterinärmedicinska produkter inför screeningen 2006

Anna Hellström & Jenny Kreuger

Department of Environmental Assessment  
Swedish University of Agricultural Sciences  
Box 7050 SE 750 07 Uppsala

# SAMMANFATTNING

Naturvårdsverket genomför screeningundersökningar avseende förekomst av olika ämnen i miljön inom ramen för den nationella miljöövervakningen. Under år 2006 planerar man att genomföra en screening av veterinärmedicinska ämnen i miljön. Den här rapporten är sammanställd på uppdrag av Naturvårdsverket och är tänkt att utgöra ett underlag för screeningen. Den är ett urval av några prioriterade grupper av veterinärmedicinska ämnen, en sammanställning av data från litteraturen om dessa samt en prioritering av de som vore intressantast att analysera i miljön.

De huvudgrupper som valdes för vidare studier var de antimikrobiella och antiparasitära substanserna och bland dessa enbart ämnen som används till djur inom jordbruket samt till häst. Något som försvårade urvalet var bristen på tillgänglig statistik om försäljning och användning av veterinärmedicinska substanser.

Uppgifter från tillgänglig litteratur såsom kemisk-fysikaliska data, användning, utsläpp, omvandling, nedbrytning och förekomst i miljön samt ekotoxikologi, sammanställdes för varje ämne. Det visade sig vara en stor brist på relevant information om de veterinärmedicinska ämnernas egenskaper, uppträdande och effekter i miljön.

Följande ämnesgrupper föreslås få högst prioritet i screeningen 2006 är:

- **tetracykliner** p.g.a. sin stabilitet i miljön, att det används relativt mycket och delvis i koncentrerad form som gruppbehandling,
- **makrolider** eftersom de används i gruppbehandling och utsöndras i oförändrad form,
- **fluorokinoloner** främst eftersom de är mycket långlivade i naturen och att det även där sker en viss gruppbehandling,
- **makrocytiska laktoner (avermektiner)** p.g.a. de effekter man sett att ivermektin har,
- **benzimidazoler** p.g.a. hög användning, relativ stabilitet och risk för effekt på biota,
- **sulfonamider** p.g.a. den höga användningen,
- **trimetoprim** som används tillsammans med sulfonamiderna och har hittats i svenska avloppsreningsverk,
- **tetrahydropyrimidiner (pyrantel)** p.g.a. hög användning och avsaknad av information,

Vi förordar även studier av fler av ämnena i mån av resurser.

Förslagsvis bör ämnena främst analyseras i yt- och grundvatten men för vissa av ämnena bör man komplettera med jord- och sedimentprover. Man bör välja att provta områden med intensiv djurhållning.

Analysmetoder för miljömatriser finns eller bör kunna utvecklas från existerande metoder för alla prioriterade ämnen med undantag av pyrantel där inga metoder hittats. Detta ämne lyfts ändå fram bland de prioriterade eftersom användningen är hög och mycket lite data hittats för ämnet.

# INNEHÅLL

---

<b>1. UPPDRAGET .....</b>	<b>9</b>
<b>2. INTRODUKTION .....</b>	<b>9</b>
<b>3. UNDERLAGET .....</b>	<b>10</b>
3.1 Struktur och statistik.....	10
3.2 Källor och urval.....	11
3.3 Substansernas egenskaper .....	11
3.4 Ekotoxikologisk information .....	12
3.5 Användning och utsläpp.....	12
3.6 Spridning och förekomst i naturen .....	13
3.7 Analysmetodik.....	14
<b>4. GENOMGÅNG AV AKTUELLA SUBSTANSER .....</b>	<b>15</b>
4.1 Antibakteriella .....	15
4.1.1 Tetracykliner .....	15
4.1.1.1 Oxytetracyklin .....	15
4.1.1.1.1 Allmän information .....	15
4.1.1.1.2 Ekotoxikologiska data .....	15
4.1.1.1.3 Hantering/emissioner.....	16
4.1.1.1.4 Spridning/Omvandling i naturen .....	16
4.1.1.1.5 Förekomst i miljö.....	17
4.1.1.1.6 Bedömning av matris.....	17
4.1.1.1.7 Analysmöjligheter.....	18
4.1.1.2 Klortetracyklin.....	18
4.1.1.2.1 Allmän information .....	18
4.1.1.2.2 Ekotoxikologiska data .....	18
4.1.1.2.3 Hantering/emissioner.....	18
4.1.1.2.4 Spridning/Omvandling i naturen .....	19
4.1.1.2.5 Förekomst i miljö.....	19
4.1.1.2.6 Bedömning av matris.....	19
4.1.1.2.7 Analysmöjligheter.....	19
4.1.1.3 Doxycyklin .....	19
4.1.1.3.1 Allmän information .....	19
4.1.1.3.2 Ekotoxikologiska data .....	20
4.1.1.3.3 Hantering/emissioner.....	20
4.1.1.3.4 Spridning/Omvandling i naturen .....	20
4.1.1.3.5 Förekomst i miljö.....	20
4.1.1.3.6 Bedömning av matris.....	20
4.1.1.3.7 Analysmöjligheter.....	20
4.1.2 Makrolider .....	22
4.1.2.1 Tylosin.....	22
4.1.2.1.1 Allmän information .....	22
4.1.2.1.2 Ekotoxikologiska data .....	23
4.1.2.1.3 Hantering/emissioner.....	23
4.1.2.1.4 Spridning/Omvandling i naturen .....	23

4.1.2.1.5	Förekomst i miljö.....	24
4.1.2.1.6	Bedömning av matris.....	24
4.1.2.1.7	Analysmöjligheter.....	24
4.1.2.2	Spiramycin.....	25
4.1.2.2.1	Allmän information.....	25
4.1.2.2.2	Ekotoxikologiska data.....	25
4.1.2.2.3	Hantering/emissioner.....	25
4.1.2.2.4	Spridning/Omvandling i naturen.....	26
4.1.2.2.5	Förekomst i miljö.....	26
4.1.2.2.6	Bedömning av matris.....	26
4.1.2.2.7	Analysmöjligheter.....	26
4.1.3	Linkosamider.....	27
4.1.3.1	Pirlimycin.....	27
4.1.3.1.1	Allmän information.....	27
4.1.3.1.2	Ekotoxikologiska data.....	27
4.1.3.1.3	Hantering/emissioner.....	28
4.1.3.1.4	Spridning/Omvandling i naturen.....	28
4.1.3.1.5	Förekomst i miljö.....	28
4.1.3.1.6	Bedömning av matris.....	28
4.1.3.1.7	Analysmöjligheter.....	28
4.1.4	Penicilliner.....	29
4.1.4.1	Amoxicillin.....	29
4.1.4.1.1	Allmän information.....	29
4.1.4.1.2	Ekotoxikologiska data.....	29
4.1.4.1.3	Hantering/emissioner.....	30
4.1.4.1.4	Spridning/Omvandling i naturen.....	30
4.1.4.1.5	Förekomst i miljö.....	30
4.1.4.1.6	Bedömning av matris.....	30
4.1.4.1.7	Analysmöjligheter.....	30
4.1.4.2	Ampicillin.....	31
4.1.4.2.1	Allmän information.....	31
4.1.4.2.2	Ekotoxikologiska data.....	31
4.1.4.2.3	Hantering/emissioner.....	31
4.1.4.2.4	Spridning/Omvandling i naturen.....	31
4.1.4.2.5	Förekomst i miljö.....	31
4.1.4.2.6	Bedömning av matris.....	31
4.1.4.2.7	Analysmöjligheter.....	32
4.1.4.3	Bensylpenicillin.....	32
4.1.4.3.1	Allmän information.....	32
4.1.4.3.2	Ekotoxikologiska data.....	32
4.1.4.3.3	Hantering/emissioner.....	32
4.1.4.3.4	Spridning/Omvandling i naturen.....	33
4.1.4.3.5	Förekomst i miljö.....	33
4.1.4.3.6	Bedömning av matris.....	33
4.1.4.3.7	Analysmöjligheter.....	33
4.1.5	Cefalaporiner.....	34
4.1.5.1	Ceftiofur.....	34
4.1.5.1.1	Allmän information.....	34
4.1.5.1.2	Ekotoxikologiska data.....	34
4.1.5.1.3	Hantering/emissioner.....	34
4.1.5.1.4	Spridning/Omvandling i naturen.....	35
4.1.5.1.5	Förekomst i miljö.....	35
4.1.5.1.6	Bedömning av matris.....	35
4.1.5.1.7	Analysmöjligheter.....	35
4.1.6	Aminoglykosider.....	36
4.1.6.1	Dihydrostreptomycin.....	36
4.1.6.1.1	Allmän information.....	36
4.1.6.1.2	Ekotoxikologiska data.....	36
4.1.6.1.3	Hantering/emissioner.....	36
4.1.6.1.4	Spridning/Omvandling i naturen.....	37

4.1.6.1.5	Förekomst i miljö.....	37
4.1.6.1.6	Bedömning av matris.....	37
4.1.6.1.7	Analysmöjligheter.....	37
4.1.6.2	Gentamicin.....	37
4.1.6.2.1	Allmän information.....	37
4.1.6.2.2	Ekotoxikologiska data.....	37
4.1.6.2.3	Hantering/emissioner.....	37
4.1.6.2.4	Spridning/Omvandling i naturen.....	38
4.1.6.2.5	Förekomst i miljö.....	38
4.1.6.2.6	Bedömning av matris.....	38
4.1.6.2.7	Analysmöjligheter.....	38
4.1.7	Pleuromutiliner.....	39
4.1.7.1	Tiamulin.....	39
4.1.7.1.1	Allmän information.....	39
4.1.7.1.2	Ekotoxikologiska data.....	39
4.1.7.1.3	Hantering/emissioner.....	40
4.1.7.1.4	Spridning/Omvandling i naturen.....	40
4.1.7.1.5	Förekomst i miljö.....	40
4.1.7.1.6	Bedömning av matris.....	40
4.1.7.1.7	Analysmöjligheter.....	40
4.1.7.2	Valnemulin.....	40
4.1.7.2.1	Allmän information.....	40
4.1.7.2.2	Ekotoxikologiska data.....	41
4.1.7.2.3	Hantering/emissioner.....	41
4.1.7.2.4	Spridning/Omvandling i naturen.....	41
4.1.7.2.5	Förekomst i miljö.....	41
4.1.7.2.6	Bedömning av matris.....	41
4.1.7.2.7	Analysmöjligheter.....	41
4.1.8	Sulfonamider och Trimetoprim.....	42
4.1.8.1	Sulfadiazin.....	42
4.1.8.1.1	Allmän information.....	42
4.1.8.1.2	Ekotoxikologiska data.....	42
4.1.8.1.3	Hantering/emissioner.....	43
4.1.8.1.4	Spridning/Omvandling i naturen.....	43
4.1.8.1.5	Förekomst i miljö.....	43
4.1.8.1.6	Bedömning av matris.....	43
4.1.8.1.7	Analysmöjligheter.....	44
4.1.8.2	Sulfadoxin.....	44
4.1.8.2.1	Allmän information.....	44
4.1.8.2.2	Ekotoxikologiska data.....	44
4.1.8.2.3	Hantering/emissioner.....	44
4.1.8.2.4	Spridning/Omvandling i naturen.....	44
4.1.8.2.5	Förekomst i miljö.....	45
4.1.8.2.6	Bedömning av matris.....	45
4.1.8.2.7	Analysmöjligheter.....	45
4.1.8.3	Sulfatiazol.....	45
4.1.8.3.1	Allmän information.....	45
4.1.8.3.2	Ekotoxikologiska data.....	45
4.1.8.3.3	Hantering/emissioner.....	45
4.1.8.3.4	Spridning/Omvandling i naturen.....	46
4.1.8.3.5	Förekomst i miljö.....	46
4.1.8.3.6	Bedömning av matris.....	46
4.1.8.3.7	Analysmöjligheter.....	46
4.1.8.4	Trimetoprim.....	46
4.1.8.4.1	Allmän information.....	46
4.1.8.4.2	Ekotoxikologiska data.....	46
4.1.8.4.3	Hantering/emissioner.....	47
4.1.8.4.4	Spridning/Omvandling i naturen.....	47
4.1.8.4.5	Förekomst i miljö.....	47
4.1.8.4.6	Bedömning av matris.....	47

4.1.8.4.7	Analysmöjligheter.....	47
4.1.9	Fluorokinoloner.....	48
4.1.9.1	Enrofloxacin.....	48
4.1.9.1.1	Allmän information.....	48
4.1.9.1.2	Ekotoxikologiska data.....	49
4.1.9.1.3	Hantering/emissioner.....	49
4.1.9.1.4	Spridning/Omvandling i naturen.....	49
4.1.9.1.5	Förekomst i miljö.....	49
4.1.9.1.6	Bedömning av matris.....	49
4.1.9.1.7	Analysmöjligheter.....	49
4.1.9.2	Danafloxacin.....	50
4.1.9.2.1	Allmän information.....	50
4.1.9.2.2	Ekotoxikologiska data.....	50
4.1.9.2.3	Hantering/emissioner.....	51
4.1.9.2.4	Spridning/Omvandling i naturen.....	51
4.1.9.2.5	Förekomst i miljö.....	51
4.1.9.2.6	Bedömning av matris.....	51
4.1.9.2.7	Analysmöjligheter.....	51
<b>4.2</b>	<b>Antiparasitära.....</b>	<b>52</b>
4.2.1	Sulfonamider.....	52
4.2.1.1	Sulfaklozin.....	52
4.2.1.1.1	Allmän information.....	52
4.2.1.1.2	Ekotoxikologiska data.....	52
4.2.1.1.3	Hantering/emissioner.....	52
4.2.1.1.4	Spridning/Omvandling i naturen.....	52
4.2.1.1.5	Förekomst i miljö.....	52
4.2.1.1.6	Bedömning av matris.....	53
4.2.1.1.7	Analysmöjligheter.....	53
4.2.2	Triaziner.....	54
4.2.2.1	Toltrazuril.....	54
4.2.2.1.1	Allmän information.....	54
4.2.2.1.2	Ekotoxikologiska data.....	54
4.2.2.1.3	Hantering/emissioner.....	54
4.2.2.1.4	Spridning/Omvandling i naturen.....	54
4.2.2.1.5	Förekomst i miljö.....	54
4.2.2.1.6	Bedömning av matris.....	54
4.2.2.1.7	Analysmöjligheter.....	54
4.2.3	Kinazolinderivat el. övriga antiprotozoaler.....	55
4.2.3.1	Halofuginon.....	55
4.2.3.1.1	Allmän information.....	55
4.2.3.1.2	Ekotoxikologiska data.....	55
4.2.3.1.3	Hantering/emissioner.....	55
4.2.3.1.4	Spridning/Omvandling i naturen.....	56
4.2.3.1.5	Förekomst i miljö.....	56
4.2.3.1.6	Bedömning av matris.....	56
4.2.3.1.7	Analysmöjligheter.....	56
4.2.4	Kinolinderivat och relaterade substanser.....	57
4.2.4.1	Prazikvantel.....	57
4.2.4.1.1	Allmän information.....	57
4.2.4.1.2	Ekotoxikologiska data.....	57
4.2.4.1.3	Hantering/emissioner.....	57
4.2.4.1.4	Spridning/Omvandling i naturen.....	57
4.2.4.1.5	Förekomst i miljö.....	57
4.2.4.1.6	Bedömning av matris.....	58
4.2.4.1.7	Analysmöjligheter.....	58
4.2.5	Bensamidazoler och relaterade substanser.....	59
4.2.5.1	Fenbendazol.....	59
4.2.5.1.1	Allmän information.....	59
4.2.5.1.2	Ekotoxikologiska data.....	59

4.2.5.1.3	Hantering/emissioner.....	60
4.2.5.1.4	Spridning/Omvandling i naturen .....	60
4.2.5.1.5	Förekomst i miljö.....	60
4.2.5.1.6	Bedömning av matris.....	60
4.2.5.1.7	Analysmöjligheter.....	60
4.2.5.2	Oxfendazol .....	60
4.2.5.2.1	Allmän information .....	61
4.2.5.2.2	Ekotoxikologiska data .....	61
4.2.5.2.3	Hantering/emissioner.....	61
4.2.5.2.4	Spridning/Omvandling i naturen .....	61
4.2.5.2.5	Förekomst i miljö.....	62
4.2.5.2.6	Bedömning av matris.....	62
4.2.5.2.7	Analysmöjligheter.....	62
4.2.5.3	Albendazol.....	62
4.2.5.3.1	Allmän information .....	62
4.2.5.3.2	Ekotoxikologiska data .....	63
4.2.5.3.3	Hantering/emissioner.....	63
4.2.5.3.4	Spridning/Omvandling i naturen .....	63
4.2.5.3.5	Förekomst i miljö.....	63
4.2.5.3.6	Bedömning av matris.....	63
4.2.5.3.7	Analysmöjligheter.....	63
4.2.5.4	Febantel.....	64
4.2.5.4.1	Allmän information .....	64
4.2.5.4.2	Ekotoxikologiska data .....	64
4.2.5.4.3	Hantering/emissioner.....	64
4.2.5.4.4	Spridning/Omvandling i naturen .....	64
4.2.5.4.5	Förekomst i miljö.....	64
4.2.5.4.6	Bedömning av matris.....	64
4.2.5.4.7	Analysmöjligheter.....	64
4.2.6	Tetrahydropyrimidiner.....	65
	Pyrantel.....	65
4.2.6.1.1	Allmän information .....	65
4.2.6.1.2	Ekotoxikologiska data .....	65
4.2.6.1.3	Hantering/emissioner.....	65
4.2.6.1.4	Spridning/Omvandling i naturen .....	65
4.2.6.1.5	Förekomst i miljö.....	65
4.2.6.1.6	Bedömning av matris.....	66
4.2.6.1.7	Analysmöjligheter.....	66
4.2.7	Pyretriner och pyretroider .....	67
4.2.7.1	Flumetrin .....	67
4.2.7.1.1	Allmän information .....	67
4.2.7.1.2	Ekotoxikologiska data .....	67
4.2.7.1.3	Hantering/emissioner.....	67
4.2.7.1.4	Spridning/Omvandling i naturen .....	67
4.2.7.1.5	Förekomst i miljö.....	68
4.2.7.1.6	Bedömning av matris.....	68
4.2.7.1.7	Analysmöjligheter.....	68
4.2.8	Organiska fosforföreningar .....	69
4.2.8.1	Foxim .....	69
4.2.8.1.1	Allmän information .....	69
4.2.8.1.2	Ekotoxikologiska data .....	69
4.2.8.1.3	Hantering/emissioner.....	69
4.2.8.1.4	Spridning/Omvandling i naturen .....	69
4.2.8.1.5	Förekomst i miljö.....	69
4.2.8.1.6	Bedömning av matris.....	69
4.2.8.1.7	Analysmöjligheter.....	70
4.2.9	Makrocykliska laktoner - Avermektiner .....	71
4.2.9.1	Ivermektin .....	71
4.2.9.1.1	Allmän information .....	71
4.2.9.1.2	Ekotoxikologiska data .....	72

4.2.9.1.3	Hantering/emissioner.....	72
4.2.9.1.4	Spridning/Omvandling i naturen .....	73
4.2.9.1.5	Förekomst i miljö.....	73
4.2.9.1.6	Bedömning av matris.....	74
4.2.9.1.7	Analysmöjligheter.....	74
4.2.9.2	Doramektin.....	74
4.2.9.2.1	Allmän information .....	74
4.2.9.2.2	Ekotoxikologiska data .....	74
4.2.9.2.3	Hantering/emissioner.....	75
4.2.9.2.4	Spridning/Omvandling i naturen .....	75
4.2.9.2.5	Förekomst i miljö.....	75
4.2.9.2.6	Bedömning av matris.....	75
4.2.9.2.7	Analysmöjligheter.....	75
4.2.9.3	Eprinomektin.....	75
4.2.9.3.1	Allmän information .....	76
4.2.9.3.2	Ekotoxikologiska data .....	76
4.2.9.3.3	Hantering/emissioner.....	76
4.2.9.3.4	Spridning/Omvandling i naturen .....	76
4.2.9.3.5	Förekomst i miljö.....	76
4.2.9.3.6	Bedömning av matris.....	77
4.2.9.3.7	Analysmöjligheter.....	77
4.2.10	Makrocykliska laktoner - Milbemyciner.....	78
4.2.10.1	Moxidektin .....	78
4.2.10.1.1	Allmän information.....	78
4.2.10.1.2	Ekotoxikologiska data.....	78
4.2.10.1.3	Hantering/emissioner .....	78
4.2.10.1.4	Spridning/Omvandling i naturen.....	79
4.2.10.1.5	Förekomst i miljö.....	79
4.2.10.1.6	Bedömning av matris .....	79
4.2.10.1.7	Analysmöjligheter .....	79
<b>5.</b>	<b>UTVÄRDERING OCH PRIORITERINGAR .....</b>	<b>80</b>
<b>6.</b>	<b>FÖRKORTNINGAR.....</b>	<b>82</b>
<b>7.</b>	<b>REFERENSER.....</b>	<b>83</b>
<b>8.</b>	<b>BILAGOR.....</b>	<b>87</b>



# 1. UPPDRAGET

Den här rapporten har sammanställts på uppdrag av Naturvårdsverket i syfte att skapa ett underlag inför en planerad screening av veterinärmedicinska ämnen i miljön under år 2006. Rapporten är en genomgång de veterinärmedicinska substanser som används i Sverige och prioritering av vilka det finns störst anledning att inkludera i en screeningundersökning.

## 2. INTRODUKTION

Inom den nationella miljöövervakningen genomför Naturvårdsverket screeningundersökningar avseende förekomst av olika ämnen i miljön. Veterinärmedicinska ämnen används i stor utsträckning i djurbesättningar och är i relativt liten utsträckning undersökta vad gäller uppträdande och effekter i miljön. Veterinärmedicinska ämnen som sprids i miljön har ett annat utsläppsscenario än humanläkemedel. Humanläkemedel hamnar företrädesvis i våra avlopp och passerar en avloppsreningsprocess innan de eventuellt kommer ut i miljön. Den huvudsakliga utsläppet av veterinärmedicinska ämnen sker genom spridning av gödsel på jordbruksmark antingen efter lagring eller direkt från betande djur. Därför kräver veterinärmedicinska ämnen en annan miljöriskbedömning än humanläkemedel.

Enligt EU direktiv 81/852/EEC och direktiv 92/18/EEC om ändring av detta direktiv måste nya veterinärmedicinska produkter miljöriskbedömmas för att få försäljningstillstånd inom EU. Miljöriskbedömningen består av 2 faser och ska numera göras enligt riktlinjer som överenskommit inom Veterinary International Cooperation on Harminisation (VICH) ett samarbetsorgan mellan EU, USA och Japan (VICH 2000; VICH 2005).

Syftet med fas I är att få fram den högsta tänkbara koncentrationen som kan uppstå i miljön vid normal användning. Därefter kan en mer ingående riskbedömning (fas II) av ämnet göras avseende effekter, fördelning och nedbrytning i miljön. Fas 2 behöver inte genomföras om den beräknade halten inte överstiger 100 µg/kg i jord eller 1 µg/l i vatten, samt om ämnet finns naturligt i miljön, om användningen enbart sker till icke livsmedelproducerande djur, om produkten endast ges till ett litet antal djur eller om det mesta av ämnet metaboliseras i djuret.

I en bedömning av de mest prioriterade veterinärmedicinska ämnen i miljön i Storbritannien gjordes bedömningen istället utifrån använd mängd, graden av metabolisering i djuret, nedbrytning vid lagring och ekotoxikologin för vatten- och jordlevande organismer (Boxall et al. 2003). Den studien exemplifierar även den brist på data för att kunna göra miljöriskbedömningar som råder för veterinärmedicinska ämnen. I studien klassades 56 ämnen i gruppen högst prioriterade varav 11 för att de med tillgängliga data bedömdes vara risksubstanser och övriga 45 för att det inte fanns tillräckligt med data om dem.

Användningen av veterinärmedicin i Sverige är inte stor jämfört med många andra europeiska länder (LV 2004). I den här rapporten har dock inga jämförelser med andra länder gjorts eftersom man då förutom använda mängder också bör ta reda på antal och storlek på besättningar av olika djurslag samt jordbrukarealer i de länder man jämför med.

## 3. UNDERLAGET

### 3.1 STRUKTUR OCH STATISTIK

Indelningen av ämnena i den här rapporten baserar sig på användningsområde och kemisk tillhörighet, vilket är samma indelning som används i FASS VET (2005) och i all övrig litteratur om medicinska preparat. Medicinska ämnen är numrerade enligt ett kodsysteem, utarbetat av WHO, som baseras på denna indelning och varje ämne har en s.k. ATC-kod (se bilaga 1). De övergripande användningsområdena är Matsmältningsorgan och ämnesomsättning, Blod och blodbildande organ, Hjärta och kretslopp, Hud, Urin- och könsorgan samt könshormoner, Hormoner exkl. könshormoner och insulin, Immunologiska medel, Infektionssjukdomar, Rörelseapparaten, Nervsystemet, Antiparasitära, insektsdödande och repellerande medel, Andningsorgan, Ögon och öron, Varia (medel vid förgiftning). Antibakteriella medel som främst klassas under gruppen Infektionssjukdomar, är indelade i de kemiska grupperna tetracykliner, sulfonamider, fluorokinoloner, makrolider, linkosamider,  $\beta$ -laktamer (penicilliner och cefalosporiner), aminorglykosider, pleuromutiliner. Antiparasitära medel är indelade på samma sätt i sulfonamider, triaziner, kinolonderivat, organiska fosforföreningar, benzimidazolier och relaterade substanser, tetrahydropyrimidiner, pyretriner och pyretroider, makrocycliska laktoner (avermektiner och milbemyciner) samt några enstaka som inte hör till någon större grupp.

Ett stort problem vid urval och bedömning inför screeningen har varit bristen på publicerad försäljningsstatistik för veterinärmedicinska produkter. För närvarande finns inte tillgång till statistik för enskilda ämnen eller för andra grupper än de som har antibakteriell eller antiparasitär användning. Statistik som gäller de antiparasitära ämnena publicerades senast 2002 (Odensvik 2003). För de antibakteriella ämnena är den senast publicerade statistiken från 2004 (SVARM 2004). För de ämnen som används som fodertillsats finns dock ämnesvis statistik över användningen vilken rapporteras från foderfabrikerna och publiceras årligen av Jordbruksverket (SJV 2005). Denna typ av ämnen utgör dock endast en mindre och dessutom sjunkande andel av den totala förbrukningen. Ett undantag utgörs av koccidiostatika för fjäderfä vars användning uppgår till drygt 10 ton år 2004. Men sedan 1999 klassas dessa medel inte längre som läkemedel. I Läkemedelverkets rapport (2004) finns en lista över de hundra mest sålda veterinärmedicinska ämnena angivet i antal förpackningar. Dessa uppgifter ger dock ingen information om hur stora mängder, i kg, som säljs. Preparat sålda i mindre förpackningar placerar sig högt på en sådan lista vilket kan ge en övervikt för de läkemedel som används till husdjur, t.ex. hund och katt.

En överblick av användningen av antibakteriella och antiparasitära ämnen i Sverige kan ges med följande siffror. År 2004 användes totalt 16 089 kg antibakteriella ämnen och år 2002 5449 kg antiparasitära ämnen. År 2004 fanns det c:a 1 600 000 nötkreatur varav 22 000 kor fördelat på 27 626 företag; 465500 får fördelat på 8239 företag och 1 800 000 svin fördelat på 3194 företag (varav 2699 som har slaktsvin). Antalet hästar i hela Sverige har uppskattades år 2004 till 283 100 fördelat på 56 000 anläggningar. Referenstidpunkt är oktober 2004. Den totala arealen åkermark uppgick 2003 till 2 668 586 hektar (SJV).

I fiskodling används förutom oxytetracyclin som presenteras i den här rapporten även oxolinsyra och amfenikol som fodertillsats. De sistnämnda är licensläkemedel. Under de senaste 5 åren användes inom fiskodlingen i medeltal per år 7 kg oxytetracyclin, 11 kg oxycyclin och 6,5 kg amfenikol. Fiskodling är en relativt liten näring i Sverige. 2004 fanns det 103 odlingar av regnbågslax i Sverige som producerade totalt 4851 ton varav 10 st som producerar mer än 100 ton per år (totalt 3943 ton), 46 st producerade 0,5-9,9 ton och 31 st under 0,5 ton. Dessutom odlades c:a 1500 ton musslor och c:a 500 ton övrig fisk (SCB).

2004 användes en stor mängd (10 ton) av koccidiostatikan narasin till fjäderfä. Narasin ansågs i en prioritering av veterinärmediciner i Storbritanniens miljö var så lättnedbrytbart att det inte behövde klassas i någon av riskklasserna i studien trots hög användning (Boxall et al. 2003).

## **3.2 KÄLLOR OCH URVAL**

Informationen som redovisas i denna rapport har sammanställts från databaser på internet, publikationer i vetenskapliga tidskrifter, publikationer från myndigheter och organisationer, samt den enda boken i ämnet med titeln *Pharmaceuticals in the Environment* (Kümmerer, 2004). Databaserna som använts är Hazardous Substances Data Bank (HSDB) och (ChemID) som tillsammans med flera andra söks från TOXNET på USAs nationella medicinbiblioteks (NLM) hemsida, samt (PhysProp) som tillhandahålls av Syracuse Research Corporation (SRC) och kan sökas tillsammans med flera andra databaser på Chemfinder som tillhandahålls av CambridgeSoft. Alla data i dessa databaser har referenser. För vissa av ämnena fanns det miljöriskbedömningar publicerade av läkemedelsföretag i dokument för godkännande av nya produkter, tillgängliga på amerikanska läkemedelsverkets hemsida (FDA). Bland de vetenskapliga publikationerna kan nämnas en mycket värdefull review-artikel (Boxall et al., 2004) där den senaste kunskapen inom ämnesområdet sammanfattas. En viktig informationskälla har också varit Läkemedelverkets publikation *Miljöpåverkan från Läkemedel samt Kosmetika och Hygieniska Produkter* (2004).

Vi har utgått från de ämnen som finns upptagna i FASS VET (2005) och urvalet har baserats på de läkemedelssubstanser som idag används inom veterinärmedicinen, och inte på alla som har försäljningstillstånd eller har använts tidigare. Vacciner, mineraler och vitaminer som man hittar i grupperna Matmältningsorgan och ämnesomsättning och Immunologiska medel ansågs inte som intressanta för denna studie eftersom vaccinerna består av levande eller döda mikroorganismer och vitaminer och mineraler kan räknas som kosttillskott och dessutom finns naturligt i vår omgivning och inte bedöms utgöra någon risk för miljön.

Den mest koncentrerade användningen och spridningen av veterinärmedicinska substanser kan antas ske på gårdar med stora djurbesättningar och då särskilt i områden med stor koncentration av denna typ av besättningar. Därför har vi i denna studie valt att endast ta med ämnen som används för att bota djur inom jordbruket samt till häst och därmed utsluta de ämnen som enbart används till husdjur.

Av de 14 grupper som finns inom veterinärmedicinen bedömdes antibakteriella och antiparasitära medel som de högst prioriterade både vad gäller använd mängd och dess biologiska effekt. I litteraturen är de antibakteriella ämnena samt vissa av de antiparasitära de mest omskrivna och undersökta.

I de övriga grupperna finns totalt 26 ämnen som inte enbart används till hund och katt. Av dem används 14 till djur i jordbruket och resterande 12 endast till häst utöver användningen till hund och katt. Det ansågs inte troligt att dessa används i sådan mängd eller att de är av sådan art så att de skulle utgöra en stor miljörisk. Den bedömningen kan eventuellt behöva omvärderas om mer statistik blir tillgänglig för dessa ämnen.

Jämfört med användningen inom humanmedicinen används hormoner i liten mängd inom veterinärmedicinen och till djur inom jordbruket och till häst används inga könshormoner (Odensvik). I statistiken för fodertillsatser framgick att klortetracyklin, som det inte finns något svenskt försäljningstillstånd för, används som licensläkemedel och ingår i statistiken för tetracykliner.

## **3.3 SUBSTANSERNAS EGENSKAPER**

Strukturformel och information om ämnets funktion har hämtats från FASS VET (2005). Övriga data har främst hämtats från HSDB och PhysProp men även från miljöriskbedömningar gjorda av

läkemedelsföretag för godkännande av veterinärmedicinska produkter och från vetenskapliga artiklar. De data som samlats in är CAS-nummer, ATC-kod, molvikt, smältpunkt, vattenlöslighet, dissociationskonstant ( $pK_a$ ), fördelningskonstant oktanol/vatten ( $\log K_{ow}$ ), jordsorption ( $K_d$  och  $K_{oc}$ ), ångtryck och Henrys konstant (anger ett ämnes fördelning mellan ångfas och vattenfas. Förutom att data relevant för bedömning av förekomst och spridning i miljön finns presenterat för varje ämne i genomgången av substanser så finns alla uppgifterna samlade i bilaga 1 och 2. Fullständiga uppgifter om kemisk-fysikaliska egenskaper har inte stått att finna för alla ämnen. Mest information finns för de antibakteriella ämnena.

Många veterinärmedicinska ämnen är protolyter med ett eller flera  $pK_a$ -värden och dess egenskaper och beteende i miljön beror ofta på pH-värdet. Tyvärr anges inte alltid vid vilket pH de fysikalisk-kemiska värdena mätts eller beräknats i databaserna. Ett rimligt antagande är att de angivna värdena gäller runt pH 7 om inget annat anges.

Fettlösligheten mätt som fördelningskonstanten mellan oktanol/vatten-konstanten ( $\log K_{ow}$ ) är över lag låg för de veterinärmedicinska ämnen som presenteras här. Ett ämne anses som potentiellt bioackumulerbart i fettvävnad om  $\log K_{ow}$  överstiger 3 (LV 2004). Det är bara en del av de antiparasitära ämnena som har  $\log K_{ow}$ -värden som överstiger 3. De antiparasitära substanserna är över lag mer hydrofoba. Ångtrycken och Henrys konstant är låga för de presenterade ämnena.

### **3.4 EKOTOXIKOLOGISK INFORMATION**

Ekotoxikologiska data är främst hämtade från en review-artikel om veterinära mediciner i miljön (Boxall et al. 2004b) samt från Läkemedelsverkets rapport Miljöpåverkan från Läkemedel samt Kosmetika och Hygieniska Produkter (2004), miljöriskbedömningar gjorda av läkemedelsföretag för godkännande av veterinärmedicinska produkter och från vetenskapliga artiklar. Förutom att data listas för varje ämne i genomgången finns de samlade i bilaga 3.

Bristerna i tillgängliga data består framförallt i att få organismgrupper och få näringsnivåer har testats, att mycket få långtidstester har gjorts och att det endast finns begränsat med data för terrester miljö. För många ämnen hittades inga ekotoxikologiska data alls. Akutttester ger inte information om det finns långtidseffekter av ämnen som är stannar länge i miljön. Eftersom veterinärmedicinska ämnens huvudsakliga emissionsväg är till mark är det olyckligt så lite data finns om risker i terrester miljö.

### **3.5 ANVÄNDNING OCH UTSLÄPP**

Uppgifter om användningsområde, hantering, biologisk verkan, metabolism i djuret m.m. har hämtats från FASS VET. (2005).

Redan vid tillverkningen av läkemedel kan det finnas risk för utsläpp av de aktiva substanserna. Med de regelverk och kontroller som finns idag av de slutna processer som läkemedlen tillverkas i antas denna emissionsrisk vara låg under normala processbetingelser. Denna utsläppsväg är inte vidare beaktad i den här rapporten.

Den huvudsakliga emissionen av dessa läkemedel bedöms vara den mängd som går genom djuren och utsöndras oförändrad eller som aktiva metaboliter och sprids som kontaminerad gödsel på jordbruksmark. Vissa ämnen ges inblandat i foder och dricksvatten vilket kan orsaka utsläpp genom spill och urtvättning av kärl som använts för blandning eller utfodring. Utsläpp kan ske av utvärtes administrerade produkter, främst antiparasitära medel, genom avsköjning av läkemedlet till avlopp i stallarna eller direkt till miljön från betande djur. I Storbritannien t.ex. förmodas det vara en stor utsläppskälla p.g.a. hög användning av s.k. färdopningsmedel (Boxall et al. 2004b).

Hantering av överblivna läkemedel är ytterligare en potentiell utsläppsrisk. Det är svårt att uppskatta denna risk. Enligt lagstiftningen har en verksamhetsutövare skyldighet att ta hand om läkemedelsrester på samma sätt som han har skyldighet att ta hand om miljöfarligt avfall. Den här utsläppsrisk har inte tagits upp vidare i denna rapport.

I fiskodling ges antibiotika som preparerat foder och det som inte konsumeras av fisken riskerar att hamnar i sedimentet. Oxytetracyklin har hittats i sediment runt fiskodlingar i Finland och Norge (Boxall et al. 2004b).

För många ämnen anges i FASS om ämnet utsöndras i urin eller feaces. Idag blandas oftast dessa fraktioner från djurstallarna men uppgiften ger ändå en uppfattning om ämnets egenskaper och möjliga spridningsvägar. För utsöndringen från betande djur kan det ha betydelse för spridningen.

Omvandling av ett ämne i kroppen kan ske genom fas I- eller fas II-metabolism. Fas I innebär oxidation, reduktion eller hydrolys av ämnet, fas II är en konjugering, då en grupp kopplas till ämnet, och syftar till att göra ämnet mer vattenlösligt för att det ska kunna utsöndras. Det finns en viss information om veterinärmedicinska ämnens och främst antibakteriella substansers metabolism i och utanför djuret men mycket lite om dessas egenskaper och eventuella miljöpåverkan. Ibland finns det uppgifter om de fortfarande har antibakteriell effekt. Det finns exempel på att nedbrytningsprodukter av veterinärmedicinska ämnen konverterar tillbaka till ursprungssubstansen vilket komplicerar riskbedömningen (Halling-Sørensen et al. 2002a).

### **3.6 SPRIDNING OCH FÖREKOMST I NATUREN**

Mängden tillgängliga data om abiotisk och biotisk nedbrytning, halveringstid, läckage till grundvatten och transport är begränsad för veterinärmedicinska ämnen.

En svårighet med bedömningen av spridning och omvandling av veterinärmedicinska substanser i miljön jämfört med många bekämpningsmedel och industriella kemikalier är att hydrofobicitet, mätt som  $\log K_{ow}$ , kan vara otillräckligt för att bedöma hur dessa ämnen beter sig i jord, sediment och biota. För hydrofoba icke protolyter är halten organiskt kol i jorden den viktigaste faktorn för att bedöma sorptionen. För läkemedelssubstanser som ofta är mono-, eller multi-protolyter kan andra faktorer som jordens lerinnehåll, mineralinnehåll och pH m.m. kan vara viktigare faktorer. Även om endel av ämnen visar upp egenskaper och resultat från sorptionsstudier som gör det troligt att de binder hårt-relativt hårt till jord finns det ofta en risk att även dessa kan passera till vattenfasen. Som exempel kan nämnas bekämpningsmedlet glyfosat som beräknades binda hårt till jord och sediment pga dess komplexbindande egenskaper men som sedan frekvent har hittats i yt- och grundvatten. På ett liknande sätt är många veterinärmedicinska ämnen svårbedömda. Tetracykliner har t. ex. liksom glyfosat tre olika dissociationskonstanter (pKa) och förekommer i olika former inom det normala pH-intervallet i miljön.

Risken för veterinärmedicinska ämnen sprids i luften kan antas vara liten då de angivna ångtrycken och Henrys konstant är låga. Det enda undantaget verkar vara foxim som möjligen kan avgå till luften till viss del.

Av de miljödata som finns för ämnen som används inom veterinärmedicinen är många resultat av studier av humanläkemedelsrester i och vid avlopp och andra vatten. Det är i första hand studier av antibakteriella medel, och då främst grupperna tetracykliner, sulfonamider och fluorokinoloner, som gjorts. Fynd av antibakteriella substanser har även gjorts runt fiskodlingar t. ex. i Norge och Finland (Boxall et al. 2004b). Av de antiparasitära substanserna är det främst ivermektin som analyserats i gödsel och jord.

Beräknade PEC (predicted environmental concentrations) för några få veterinärmedicinska ämnen (tylosin, klortetracyklin, sulfadiazin, oxytetracyklin, benzylpenicillin dansk studie) har funnits i litteraturen men endast för Amerikanska eller danska förhållanden vilka antas skilja sig från Svenska förhållanden varför dessa inte redovisas i den här rapporten. I en rapporten från Läkemedelsverket (2004) redovisas PEC och PNEC för humanläkemedel och emission genom avloppsreningsverk.

### **3.7 ANALYSMETODIK**

Metoder för analys av veterinärmedicinska ämnen i miljön har inte hittats för alla ämnen som presenteras i den här rapporten. Analys av läkemedel i miljön är ett relativt nytt område. Det är huvudsakligen vätskekromatografiska (LC) metoder som är lämpliga separationsmetoder för dessa ämnen. För att analysera låga halter är masspektrometrisk (MS) detektion vanlig i nya metoder. Endel av de antiparasitära ämnena skulle eventuellt kunna analyseras gaskromatografiskt med metoder använda till analys av liknande bekämpningsmedel. Upprening av proverna sker vanligen med någon slags fastfasextraktion.

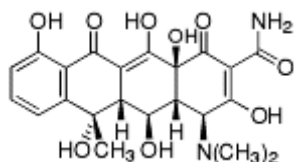
## 4. GENOMGÅNG AV AKTUELLA SUBSTANSER

### 4.1 ANTIBAKTERIELLA

#### 4.1.1 TETRACYKLINER

Det finns idag tre stycken aktiva substanser på den svenska marknaden som tillhör gruppen tetracykliner (oxytetracyklin, klortetracyklin och doxycyklin). Varav klortetracyklin är ett licensläkemedel. Under år 2004 såldes 1329 kg tetracykliner varav 712 kg användes för gruppbehandling (behandling av hel besättning) och resten för individuell behandling (SVARM 2004). Användningen av tetracykliner för gruppbehandling har totalt sett minskat de senaste årtiondena. Den främsta orsaken är minskad användning av klortetracyklin, samtidigt har användningen av doxycyklin ökat, vilken dock ges i lägre doser pga högre biotillgänglighet än klortetracyklin.

##### 4.1.1.1 Oxytetracyklin



###### 4.1.1.1.1 Allmän information

Oxytetracyklin är ett bredspektrum-antibiotika som utövar en bakteriostatisk effekt genom att ingripa i bakteriernas proteinsyntes och administreras som väteklorid eller dihydrat (FASS VET 2005)f. Tetracykliners egenskaper är beroende av pH-värdet i omgivningen eftersom det avgör hur stor andel som är anjon, katjon eller zwitterjon med både en positiv och en negativ laddning (Russell 1989), vilket påverkar dess vattenlöslighet, oktanol/vatten-fördelningen och komplexbindningen. Oxytetracyklin bildar komplex med olika metalljoner beroende på i vilken form det föreligger.

Vattenlöslighet (mg/l)		600 (hydrat)	6900 (klorid)
pK <sub>a</sub>		3,27; 7,32 och 9,11	
K <sub>ow</sub>		-1,06 (pH 6,6); -2,46 till -1,06 (pH 2,1-8,5)	
K <sub>d</sub>	sandjord	765	
	gödsel	79	
K <sub>oc</sub>	sandjord	60963	
	gödsel	195	

Källor: Russell 1989; Loke et al. 2002; Pfizer 2002; Boxall et al. 2004b

###### 4.1.1.1.2 Ekotoxikologiska data

		mg/l
Daggmask	EC <sub>50</sub>	2700 - >5000
Hoppstjärt	NOEC	2000 - >5000 mg/kg
	LC <sub>50</sub>	>5000 mg/kg
Bakterier	MIC för jordbakterier	0,25-1

	EC <sub>50</sub> för slambakterier	0,08
Insekt	Vid 50-100mg/ml i maten förlängdes larvstadiet mer än 25 % hos flugan <i>Agria affinis</i> , vid över 200 mg/ml dog mer än 25 % av larverna (Pfeizer 1987)	
Fisk	LC <sub>50</sub> (24-96 timmar)	62-150
Alg	EC <sub>50</sub> (24-48 timmar)	0,2-4,6 (2294 ber. med QSAR)
Räka	EC <sub>50</sub>	0,06-0,4
	LOEC	0,11-0,38
	NOEC	0,05-0,16
Kräftdjur	EC <sub>50</sub> för <i>Daphnia magna</i>	46,2 (2432 ber. med QSAR)

Källor: Halling-Sørensen et al. 2002b; Boxall et al. 2004b; LV 2004

Påverkan på olika grödor såsom högre näringsupptag, lägre skördeutbyte och dålig rottillväxt har rapporterats i olika studier men resultaten verkar inte vara entydiga (Pfeizer 1987; Russell 1989).

Hos människa kan tetracykliner deponerade i ben hämma skelettillväxt hos nyfödda och orsaka missbildning och underutveckling eller missfärgning av permanenta tänder (HSDB).

Även nedbrytningsprodukter av tetracykliner har visat sig ha ekotoxikologisk effekt. En metabolit till tetracyklin, anhydroteracyklin väteklorid visade sig ha ett EC<sub>50</sub>-värde i samma storleksordning som moderssubstanten (0,03 resp 0,08 mg/l) (Halling-Sørensen et al. 2002b).

#### 4.1.1.1.3 Hantering/emissioner

Det finns fyra preparat för får, nöt och svin varav två är injektionslösningar, ett är ett oralt pulver som ges i dricksvattnet och ett är tabletter för livmoderinfektioner. Utöver dessa finns ögon-/örondroppar och ögon-/öronsalva för alla djur och ett kalcium-oxytetracyklinpreparat för hund och katt (FASS VET 2005). Under 2004 gavs dessutom 2 kg oxytetracyklin till fisk i odling (SJV 2005).

40- 70 % av administrerad dos utsöndras i faeces, urin och mjölk i aktiv form (Boxall et al. 2000; FASS VET 2005). Den troligaste emissionsvägen i jordbruket är genom spridning av fast och flytande gödsel på jordbruksmark. En viss risk för spridning vid dosering i form av inblanding i dricksvatten till djuren kan också föreligga, t.ex. genom ev. ursköljning av kärl till avlopp. Vid användning i fiskodling fördelar sig oxytetracyklin troligen företrädesvis till sediment men man har även uppmätt halter i fisk och andra vattenlevande organismer i odlingarnas närhet.

#### 4.1.1.1.4 Spridning/Omvandling i naturen

Tetracykliner är relativt vattenlösliga men binder till fasta matriser (Tolls 2001; Loke et al. 2002). Studier har visat att tetracykliner binder starkt till jord och är förvånansvärt stabila i jord och sediment (Hamscher et al. 2004). Studier presenterade i Boxall et al (2004) rapporterade halveringstider mellan 9 och 400 dygn med ett medelvärde runt 100 dygn men där fanns även rapporter om ingen nedbrytning alls. Det finns risk för ackumulering av tetracykliner i jord med återkommande gödsling av kontaminerad gödsel. Tetracykliner är inte lika stabila i vattenlösning. Tetracykliner fotodegraderas relativt lätt (Alexy et al. 2004). Det finns en uppgift om 96% fotolytisk nedbrytning i vatten på 9 d (Boxall et al. 2004a).

Tetracykliner kan omvandlas till ett antal nedbrytningsprodukter t.ex (för oxytetracyklin) 4-epi-oxytetracyklin, samt  $\alpha$ -apo-oxytetracyklin,  $\beta$ -apo-oxytetracyklin, iso-oxytetracyklin m. fl. De flesta av dessa nedbrytningsprodukterna har fortfarande antimikrobiell effekt om än oftast mindre effekt än moderssubstanten. Nedbrytningsprodukterna har visat sig vara svagare komplexbindare än moderssubstanten (Halling-Sørensen et al. 2002b).



Om man utgår ifrån log  $K_{ow}$  så är bioackumulering inte trolig. Ämnet komplexbinder dock till metalljoner och oxytetracyklin (och klortetracyklin) kan komplexbinda till kalcium och deponeras i benvävnad (Pfeizer 1987).

#### 4.1.1.1.5 *Förekomst i miljö*

Oxytetracyklin har främst studerats i vattenmiljö. Troligen eftersom det är en vanlig fodertillsats i fiskodling. Men tetracykliner har även hittats i halter upp till 300  $\mu\text{g}/\text{kg}$  i jordbruksjord (Hamscher et al. 2004).

<u>Vatten</u>	( $\mu\text{g}/\text{l}$ )
Ytvatten	e,d,-0,340
Grundvatten	0,15-0,19
<u>Jord, sediment</u>	( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )
Jord	0,9-8,6
Sediment från flod	100-4900
	0,05-16
	0,8-6,3
	189-285
	<1,2-10,9
	0,2-4
	1,3-4,5
<u>Biota</u>	( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )
Fisk	50-1300
Skaldjur	100-3800

Källor: Boxall et al 2004, Kolpin et al. 2002

#### 4.1.1.1.6 *Bedömning av matris*

Oxytetracyklin och övriga tetracykliner är vattenlösliga med lågt  $K_{ow}$  men komplexbindande och stabila. Tetracykliner existerar i olika former inom ett normalt pH-intervall. Det troliga är att de inte är så rörliga i jord men under vissa betingelser kan det eventuellt ske läckage. Troligen spelar typen av jord stor roll och då inte bara halten organiskt kol utan även t ex. mineralinnehåll. Det kan också finnas risk för transport tillsammans med suspenderat material. En kolonnstudier har till författarnas förvåning dock visat att transporten av oxytetracyklin tillsammans med kollodalt material och löst organiskt kol inte ökade vid applikation av gris-slurry/flytgödsel från svin (Kay et al. 2005). Vid en tidigare fältstudie har författarna visat att 77 % av oxytetracyklin som detekterades i vatten från avrinning var i vattenfasen (<8  $\mu\text{m}$ ) orsaken antogs vara transport med löst organiskt material. Alternativet är att oxytetracyklin istället verkligen var löst i vattnet.

De fynd som gjorts i vattenlevande biota tyder på att det trots allt finns risk för bioackumulering. Lämpliga matriser skulle därför vara jord (gödsel). Vatten är dock den mest biotillgängliga matrisen och fynd har gjorts i yt- och grundvatten varför även provtagning av dessa matriser rekommenderas. Biota i jord och sötvatten kan kanske vara nästa steg. I fiskodlingar är det sediment som borde vara den lämpligaste matrisen men användningen till fisk är mycket liten i sverige.

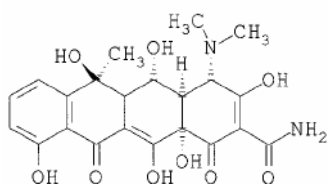
Bakterier är de känsligaste av de organismer som testats. De toxiska värdena ligger mer än två tiopotenser högre än funna halter i grundvatten. Även i jord är halterna två tiopotenser lägre och hur mycket som är biotillgängligt är svårt att säga. Daggmask ser ut att klara höga halter och fluglarver något lägre. Inga långtidsstudier har hittats.

#### 4.1.1.1.7 Analysmöjligheter

Filtrerat ytvatten extraheras på fastfaskolonn och analyseras med LC/MS-ESI(+), (rapporteringsgräns 0,1 µg/l) (Kolpin, 2002). Med två varianter av denna metod analyseras 22 antibiotika i ytvatten. Av de som finns presenterade i den här rapporten ingår 7 st (doxycyklin, oxytetracyklin, klortetracyklin tylosin, enrofloxacin, trimetoprim, sulfatiazol) men eventuellt kan man även analysera övriga sulfonamider samt kinolonerna. En metod för jord med LC/MS-detektion presenteras av Hamscher et al. (Hamscher et al. 2002) och en metod för fisk och sediment av Björklund (1991).

Rapporterade detektionsgränser i miljöprover 0,1 µg/g skaldjur; 0,05 µg/g fisk; 0,004-0,1µg/l ytvatten; 0,1-0,3 µg/l grundvatten; 0,05-1,2 µg/g sediment; 0,7 µg/kg jord (Reverte et al. 2003; Boxall et al. 2004b).

#### 4.1.1.2 Klortetracyklin



##### 4.1.1.2.1 Allmän information

Ingen information finns i FASS eftersom det är ett licensläkemedel. Administreras endast som fodertillsats. Egenskaperna liknar oxytetracyklin och övriga tetracykliner. Ges troligen som väteklorid.

Vattenlöslighet (mg/l)	800
pK <sub>a</sub>	3,30; 7,44 och 9,27
log K <sub>ow</sub>	- 0,49 (pH 6,6), -1,15 till -0,39 (pH 2,1-8,5)
Ångtryck (Pa)	6,96 x 10 <sup>-22</sup>
Henrys konstant (Pa·m <sup>3</sup> /mol)	3,50 x 10 <sup>-19</sup>

Källor: Holten-Lützhof et al. 1999, Pfizer 1987, FDA

##### 4.1.1.2.2 Ekotoxikologiska data

		<u>mg/l</u>
Jordresp.	MIC el. NOEC	>0,6 mg/kg
Bakterier:	MIC jordbakterier	0,25
	EC <sub>50</sub> slambakterier	0,03
Alg	EC <sub>50</sub> 7 d <i>icrocystis aeruginosa</i>	0,05
	EC <sub>50</sub> 72 tim <i>S. capricornutum</i>	3,1

Källor: Boxall et al. 2004b; Halling-Sørensen, 2002

##### 4.1.1.2.3 Hantering/emissioner

2005 användes 130 kg till svin och 95 kg till nöt samt 10 kg till pälsdjur.

Risk för emission finns vid blandning och administrering samt genom gödsel från de djur som får ämnet i maten.

#### 4.1.1.2.4 *Spridning/Omvandling i naturen*

Kan förväntas bete sig som oxytetracyklin.

Komplexbinder med kalcium i ben liksom oxytetracyklin. I en blandning av jord och hönsgödsel försvann 44 % vid 30°C efter 30 dygn men vid 25°C hade inget brutits ned efter samma tid (Boxall et al. 2004b)

#### 4.1.1.2.5 *Förekomst i miljö*

<u>Vatten</u>	<u>(µg/l)</u>	<u>Land</u>
Ytvatten	0,5	USA
	e.d.-0,69	USA
Grundvatten	0,17-0,22	Tyskland

<u>Jord, gödsel</u>	<u>(µg/kg)</u>	<u>Land</u>
Jord	0,7-9,5	Tyskland
	<1-26,4	Tyskland
	1,2-41,8	Tyskland
Kogödsel	7,6	Tyskland
Svingödsel	3,4-1001,6	Tyskland

Källor: Kolpin et al. 2002; Boxall et al. 2004b

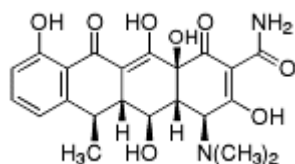
#### 4.1.1.2.6 *Bedömning av matris*

Emissioner sker endast från svinstallar. I övrigt som för oxytetracyklin.

#### 4.1.1.2.7 *Analysmöjligheter*

Som för oxytetracyklin. Rapporterade LOD 0,006-0,5 µg/l i ytvatten och 0,7-1 µg/kg i jord (Reverte et al. 2003; Boxall et al. 2004b)

### 4.1.1.3 Doxycyklin



#### 4.1.1.3.1 *Allmän information*

Doxycyklin är ett bakteriostatiskt antibiotikum som tillhör tetracyklingruppen. Det ges som doxycyklinhyklat. På grund av dess mer lipidlösliga egenskaper underlättas diffusionen genom bakteriemembranen, varför doxycyklin utövar en större aktivitet in vitro än första generationens tetracykliner (FASS VET 2005). Doxycyklin har den längsta halveringstiden i kroppen och den starkaste proteinbindningen av tetracyklinerna (HSDB).

vattenlöslighet (mg/l)	630
pK <sub>a</sub>	3,4; 7,7; 9,7
Log K <sub>ow</sub>	-0,02 (inget pH angivet)
Ångtryck (Pa)	1,89 x 10 <sup>-21</sup>
Henrys konstant (Pa-m <sup>3</sup> /mol)	4,72 x 10 <sup>-19</sup>

Källa: PhysProp

Egenskaperna liknar ovanstående tetracykliner med relativt god vattenlöslighet och möjlighet till komplexbindning.

#### **4.1.1.3.2 Ekotoxikologiska data**

		<u>mg/l</u>
Daggmask	LC <sub>50</sub> 14 d Eisenia fotida	>1000
Växt	EC <sub>50</sub> , tillväxt våtvikt, 7 d Lemna gibba	0,316
	LOEC, tillväxt, 7 d	0,300
Alg	LC <sub>50</sub> 48 tim Chlorella vulgaris	15,2
Kräftdjur	LC <sub>50</sub> 48 tim, Daphnia magna	156,4
Fiskceller	EROD RTL-W1	51,57
	b-Gal	60,67
	N.R.	>200

Källor: Boxall et al. 2004b, LV 2004

I jord behandlad med svingödsel och 7500 µg doxycyklin/ml påverkades fosfatasaktiviteten vilket indikerar påverkan på mikroorganismerna (Fernandez et al. 2004).

#### **4.1.1.3.3 Hantering/emissioner**

Det finns endast ett preparat för svin. Övriga produkter ges till hund och katt.

Preparatet blandas i foder. 59 kg aktiv substans användes 2004. Förutom utsöndring genom djuren så kan den finnas en risk för emissioner i fabriken där fodret blandas samt kanske spill på gården vid administration.

Doxycyklin metaboliseras endast delvis och utsöndras huvudsakligen via njurarna. Vid nedsatt njurfunktion ökar utsöndringen via feces av chelatbundet doxycyklin (FASS VET 2004). Uppgift finns att den metaboliseras till c:a 50% inaktiva metaboliter (NV 1996). Andra rapporter finns om utsöndring av 90-95 % oförändrad substans (Fernandez et al. 2004).

#### **4.1.1.3.4 Spridning/Omvandling i naturen**

Färre data finns för denna tetracyklin men troligen har den liknande egenskaper som oxytetracyklin. Doxycyklin har lägre affinitet för kalciumjoner än övriga tetracykliner (HSDB).

#### **4.1.1.3.5 Förekomst i miljö**

En svensk screening av antibiotika i avloppsvatten, slam och fisk gjordes under åren 2002/2003. Där ingick bl. a. doxycyklin.

Avloppsvatten Sverige		e.d - 0,915 µg/l
Slam	Sverige	1,3-1,5 mg/kg (torrvikt)

Källa: Lindberg et al. 2005

#### **4.1.1.3.6 Bedömning av matris**

Har liknande egenskaper som oxytetracyklin men används i betydligt mindre mängder samt endast till svin varför emissioner endast sker från svinstallar. I övrigt som för oxytetracyklin.

#### **4.1.1.3.7 Analysmöjligheter**

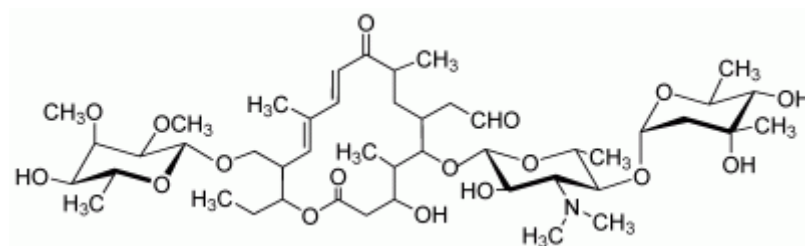
I ovan nämnda svenska screening analyserades avloppsvatten, slam och sediment med en metod som utvecklades för undersökningen. Av de i den här rapporten presenterade ämnena ingår doxycyklin, amoxicillin, ampicillin, trimetoprim och enrofloxacin i metoden men eventuellt kan även de sulfonamider som används inom veterinärmedicinen analyseras samt av kinolonerna även

danafloxacin. Vattnet extraherades på fastfaskolonn och slam och sediment med vätske/vätske-extraktion i ultrabad. Extrakten analyserades med LC-MS/MS och följande detektionsgränser rapporterades 0,064 µg/ i vatten; 1,34 µg/g i slam; 0,021 µg/g i fisk (Johansson et al. 2003; Lindberg et al. 2005). En vattenanalys med fasfas-extraktion och LC-MS-detektion med detektionsgräns 0,006 µg/l presenteras i Reverte et al. (2003). Även ovan nämnda metoder för oxytetracyklin och klortetracyklin bör kunna användas.

## 4.1.2 MAKROLIDER

Idag används två makrolider (tylosin och spiramycin) och två linkosamider (pirlimycin och kindlamycin) inom veterinärmedicinen. Kindlamycin används endast till hund och katt. Under år 2004 användes 1095 kg makrolider och linkosamider varav 713 kg användes till gruppbehandling (SVARM 2004). Man har sett en något minskad användning av injektionsprodukter av makrolider till nöt och svin.

### 4.1.2.1 Tylosin



#### 4.1.2.1.1 Allmän information

Tylosin utövar en bakteriostatisk effekt genom att ingripa i bakteriernas proteinsyntes och är verksamt mot grampositiva och gramnegativa kocker, grampositiva stavar och mycoplasma och administreras främst som tylosinfosfat. Tylosin har hög fettlöslighet och låg joniseringsgrad varför vävnadskoncentrationerna ofta överstiger serumkoncentrationen (FASS VET 2005).

Vattenlöslighet (mg/l)	5
pK <sub>a</sub>	7,73
Log K <sub>ow</sub>	1,7-3,3
Ångtryck (Pa)	2,67 x 10 <sup>-32</sup>
Henrys konstant (Pa-m <sup>3</sup> /mol)	5,85 x 10 <sup>-33</sup>
K <sub>d</sub>	
Sandy loam	128
Sandy soil	10,8
Sandy loam	62,3
Loamy sand	8,3
Gödsel 6 tim	1,66
Gödsel 24 tim	2,38
K <sub>oc</sub>	
Sandy loam	7990
Sandy soil	5660
Sandy loam	550
Loamy sand	770
Gödsel 6 tim (f <sub>oc</sub> =0,42)	2,04

Källor: Tolls 2001; Loke et al. 2002; Boxall et al. 2004b, PhysProp, HSDB

#### 4.1.2.1.2 Ekotoxikologiska data

		mg/l
Fågel	LD <sub>50</sub> 5d gräsand	4710
	Bobwithe quail (vaktel)	4820
Daggmask	LD <sub>50</sub> , 28 d	918 mg/kg
	EC <sub>50</sub> , repr. kläckb. tillv. <i>Aporrectodea caliginosa</i>	4823->5000 mg/kg
	LC <sub>50</sub> , <i>A. caliginosa</i>	>5000 mg/kg
	NOEC, repr. kläckb. tillv. överlevnad, 21d	3000 mg/kg
	EC <sub>50</sub> , repr. <i>Enchytraeus crypticus</i>	3109 mg/kg
	LC <sub>50</sub> , överlevnad, 21 d, <i>E. crypticus</i>	3381 mg/kg
	NOEC, repr. överlevnad, 21d, <i>E. crypticus</i>	2000-3000 mg/kg
Hoppstjärt	EC <sub>50</sub> , repr. 21 d	2520 mg/kg
	LC <sub>50</sub> ,	>5000 mg/kg
	NOEC, repr. överlevn.	3000->5000 mg/kg
Bakterier	inhibition, <i>Azobacter chroococcum</i>	5
	inhibition, <i>Comamonas acidovorans</i>	250
Svamp	inhibition, <i>Aspegillus flavus</i>	>1000
	<i>Chaetomium globosum</i>	>1000
Växt	NOEC, tillväxt, 7d, <i>Lemna gibba</i>	1 (högsta testade konc.)
Alg	EC <sub>50</sub> , tillväxt, 7 dygn, <i>Microcystis aeruginosa</i>	0,034
	EC <sub>50</sub> , tillväxt, 3 dygn, <i>S. capricornutum</i>	1,38
	EC <sub>50</sub> , 72 tim, <i>Selenastrum capricornutum</i>	0,95
Kräftdjur	LC <sub>50</sub> , 48 tim, <i>Daphnia magna</i>	680
	LOEC, akuttest, <i>D. magna</i>	700
	NOEC, reproduktion, 21 d, <i>D. magna</i>	45

Källor: Wollenberger et al. 2000; Boxall et al. 2004b; LV 2004

#### 4.1.2.1.3 Hantering/emissioner

Tylosin används mot infektioner orsakade av mikroorganismer känsliga för tylosin, t ex svindysenteri och enteriter hos grisar, mycoplasmos/CRD hos fjäderfä, pneumoni, panaritium, metrit hos nöt.

Fyra preparat säljs varav en injektionsvätska till nöt, svin, hund och katt, ett pulver för oral lösning till svin och fjäderfä samt två preparat för fodertillsats till svin för behandling och uppföljande behandling av svindysenteri och enteriter hos svin orsakade av tylosinkänsliga mikroorganismer. 176 kg substans användes till fodertillsats under år 2004 (SJV 2005).

Tylosinet administreras som tylosinfosfat i alla preparat utom i ett av (preparaten som istället innehåller acetyl isovaleryltylosin tartrate. Ingen mer information finns om detta preparat.

Halveringstiden är c:a två timmar. Omkring 40% är svagt proteinbundet. Tylosin utsöndras huvudsakligen från levern via gallan i faeces och mindre än 15% utsöndras via njurarna i urinen. Tylosin utsöndras även i mjölk (FASS VET 2005).

Emission kan ske genom gödsling med kontaminerad gödsel, från betande djur eller genom avyttring av kontaminerad mjölk till avlopp.

#### 4.1.2.1.4 Spridning/Omvandling i naturen

I en jordbruksjord bröts 5,6 µg/g ned fullständigt inom 30 dygn vid 20 °C (HSDB). Vid 4 °C hade 60 % brutits ned inom 30 dygn.

##### Halveringstid (dygn)

Mix av jord o höns gödsel <5d

Lerjord	3,3-8,1
Sandjord	4,1-4,2
Grisslurry	<2

Källa: Boxall et al. 2004b

Ingen uppgift har hittats om abiotisk nedbrytning.

Tylosin existerar delvis i protonerad ( $pK_a$  7,7) form i miljön. Ämnet är vattenlösligt men binder relativt väl till jord. Ångtryck och Henrys konstant indikerar att tylosin inte är flyktigt från torra eller våta ytor.

En bioconcentrationsfaktor har i litteraturen beräknats på  $\log K_{ow}$  1,63 från vilken slutsatsen drogs att risken för bioackumulation är låg. I litteraturen som har genom sökts i den här studien rapporterades ett högre  $\log K_{ow}$  (2,5).

#### 4.1.2.1.5 *Förekomst i miljö*

<u>Vatten</u>	<u>(<math>\mu\text{g/l}</math>)</u>	
Ytvatten, flod 0,0022	Italien	
	nd.-0,28	USA
Dricksvatten	0,0006-0,0017	Italien
Grundvatten	0.13-0.42	Tyskland

<u>Jord, sediment, gödsel (<math>\mu\text{g/kg}</math>)</u>		
Sediment	2,640	Italien
	0,130	Italien
Jord	spår	Tyskland

Källa: Boxall et al. 2004b

#### 4.1.2.1.6 *Bedömning av matris*

Skillnaden mellan den känsligaste arten, baserat på de ekotox-data som finns tillgängligt, och den högsta halten i vatten är två tiopotenser. Även de sedimentbundna mängderna/halterna kan vara tillgängligt för sedimentlevande arter.

Tylosin verkar vara relativt lättnedbrytbart i jord men man har ändå hittat ämnet i miljön. Egenskaperna och miljöfynden tyder på att man kan hitta tylosin i både jord och vatten.

#### 4.1.2.1.7 *Analysmöjligheter*

En sammanställning av kromatografiska metoder för makrolider i biologiska material och råmaterial (för framställning) har gjorts av Kanfer et al. (Kanfer et al. 1998). För tylosin och spiramycin används HPLC med UV eller MS-detektion. Med nyare metoder för biologiskt material med fastfas-extraktion och LC/MS-SIM har man kommit ned i detektiongränser på 0,10-0,15 ng/g för Tylosin

Tylosin i ytvatten kan bestämmas med en av metodvarianterna som nämndes ovan för tetracyklinerna med detektionsgräns 0,05  $\mu\text{g/l}$  (Kolpin et al. 2002) samt i jord (Hamscher et al. 2002). Rapporterade detektiongränser: 0,1-0,3  $\mu\text{g/l}$  grundvatten; 0,2  $\mu\text{g/kg}$  jord.

Det finns även metoder publicerade för andra makrolider i avloppsvatten med fastfasteknik och i avloppsslam med en trycksatt extraktionsteknik (Göbel et al. 2004; 2005). I de metoderna ingår även sulfonamider och trimetoprim.





#### 4.1.2.2.4 *Spridning/Omvandling i naturen*

Inga nedbrytningsdata eller liknande har hittats

#### 4.1.2.2.5 *Förekomst i miljö*

De miljödata som hittats är analyserade utanför avloppsreningsverk i Italien i två studier av humana läkemedel i miljön

##### Vatten (µg/l)

Avlopp		0,075	Italien
Ytvatten	flod	0,0472	Italien
		0,068-0,0084	Italien

Grundvatten

##### Jord, sediment, gödsel (µg/kg)

Sediment från flod	2,9-0,68	Italien
--------------------	----------	---------

Källa: Zuccato et al. 2005

#### 4.1.2.2.6 *Bedömning av matris*

Man kan anta att spiramycin används i betydligt mindre mängder än tylosin inom veterinärmedicinen.

Troligen riskerar spiramycin att hamna i jord och sediment men ämnet hittas även i vatten och det är där man har den högsta biotillgängligheten. Men det svårt att göra en bedömning pga brist på data. Om den största andelen spiramycin hamnar i mjölken och den slängs så blir primärrecipienten en annan. Då finns kanske risken att spiramycinet lättare hamnar i grundvatten eller vattendrag.

#### 4.1.2.2.7 *Analysmöjligheter*

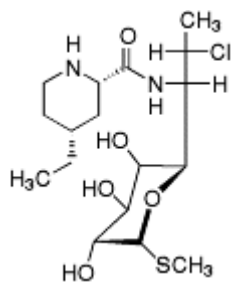
Analysmetoder för bl. a. biota finns som nämnts ovan sammanställda för makrolider (Kanfer et al. 1998)

I den Italienska studien ovan extraherades proverna på fastfaskolonn och analyserades med LC-MS/MS (Zuccato et al. 2000; 2005) Detektionsgränser som rapporterats 0,00075 µg/l ytvatten och 0,375 µg/kg sediment.

### 4.1.3 LINKOSAMIDER

Det finns två linkosamider bland de veterinärmedicinska preparaten (pirlimycin och klindamycin) det sistnämnda ges endast till hund och katt. I försäljningsstatistiken slås mängden linkosamid ihop med makroliderna och år 2004 var siffran 1095 kg (SVARM 2004).

#### 4.1.3.1 Pirlimycin



##### 4.1.3.1.1 Allmän information

Pirlimycin administreras som väteklorid är ett semisyntetiskt linkosamidantibiotikum. Linkosamiderna (klindamycin, linkomycin och pirlimycin) hämmar proteinsyntesen i såväl Grampositiva och aneroba bakterier som i Mycoplasma spp. (FASS VET 2005).

Pirlimycin är lipofil och diffunderar över cellmembranen (Thomson Micromedex 2003) Pirlimycin har basiskt  $pK_a$  (8,5). Det är därför mer aktivt i en sur miljö och kommer att existera som protonerat salt vid normala pH-värden. Pirlimycins vattenlöslighet är pH-beroende. Vid pH 4,5 har den sin maximala löslighet, 70 g/l, vid pH 13 sin lägsta 3 g/l.

Vattenlöslighet (mg/l)	39,7 (pH 6,7)
$pK_a$	8,5
Log $K_{ow}$	-0,22 (pH 7), 37°C
	1,8 (somfri bas), 37°C
	-1,70 till 0,88 mellan pH 5,4-8,9, 25°C
$K_{oc}$	silt loam
	clay loam
	silty clay loam
	278 - 836
	352 - 366
	55660 - 1120000

Källa: Upjohn 1993

##### 4.1.3.1.2 Ekotoxikologiska data

		mg/l
Daggmask	NOEC	1000
Bakterier	MIC <i>Clostridium perfringens</i>	0,13 (känsligaste arten av ett antal testade)
Växt	NOEC	0,4
Fisk	NOEC, regnbågsöring	190
	LC <sub>50</sub> , 96 tim, regnbågsöring	>970
	NOEC, blå solaborre	283

	LC <sub>50</sub> , 96 tim, blå solaborre	>990
Alg	NOEC, sötvattengrönalg	0,014
	MIC, sötvattengrönalg	>0,029
Kräftdjur	NOEC, <i>Daphnia Manga</i>	100-130
	EC <sub>50</sub> , 48 tim <i>D. Manga</i>	190

Källa: Upjohn 1993; Boxall et al. 2004b

#### **4.1.3.1.3 Hantering/emissioner**

På marknaden finns endast ett preparat i form av en intramammär lösning för behandling av subklinisk mastit hos lakterande kor orsakad av Grampositiva kocker känsliga för pirlimycin (FASS VET 2005).

Pirlimycin elimineras primärt som modersubstansen vid intramammär dosering. 4 % av dosen oxideras i levern till pirlimycinsulfoxid. Av den administrerade dosen hamnar c:a 50 % i mjölken, 10 % i urinen och 24% i feaces. Av den totala dosen kommer 68 % ut som oförändrad pirlimycin (Thomson Micromedex 2003). En studie visade att av det som utsöndrades genom urin och feaces var 19 % pirlimycin 1 % pirlimycin oxid och 13 biologiskt inaktiva metaboliter. (Upjohn 1993).

Emission av oförändrad pirlimycin sker till störst del genom mjölken. Eventuell spridning till miljön beror på hur den kontaminerade mjölken hanteras.

#### **4.1.3.1.4 Spridning/Omvandling i naturen**

Pirlimycin bryts varken ner biotiskt eller abiotiskt i urin och feaces från ko. Inte heller i jord bryts pirlimycin ned i någon större utsträckning, men påverkar inte heller mikroorganismernas omvandling av glukos till koldioxid i jorden. Sorptionen till jord varierar i studier ligger K<sub>oc</sub> mellan 2,78 x 10<sup>2</sup> och 1,12 x 10<sup>6</sup> beroende på jordtyp (Upjohn 1993).

Pirlimycin är stabil i vattenlösning i rumstemperatur, ingen nedbrytning skedde under 6 veckor. Över pH 9 sker en snabb hydrolysis. Vid exponering för UV-ljus var halveringstiden för pirlimycin 6,7 dygn i rent vatten vid rumstemperatur.

#### **4.1.3.1.5 Förekomst i miljö**

Inga data.

#### **4.1.3.1.6 Bedömning av matris**

Rörligheten i jord varierar och är beroende av jordtyp och pH. Pirlimycin verkar vara stabilt under normala miljöbetingelser. Det finns endast ett preparat men om det betyder att det används i små mängder är svårt att veta utan att ha försäljningssiffror för enskilda ämnen.

Ett stabilt ämne som har variabela indbudsningsegenskaper beroende på jord

Pirlimycin kommer ut i naturen antingen intakt eller som den mindre biologiskt aktiva metaboliten pirlimycinsulfoxid genom bortslängd mjölk eller spridning av kontaminerad gödsel.

#### **4.1.3.1.7 Analysmöjligheter**

Ingen uppgift.

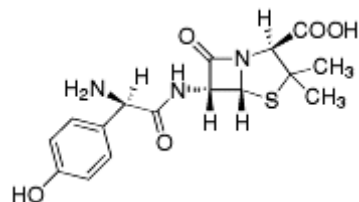
## 4.1.4 PENICILLINER

Penicillin hör liksom cefalaspurinerna till gruppen betalaktamer. Betalaktamantibiotikas struktur innehåller en betalaktamring och en tiazolidinring, vilket är gemensamma för alla penicilliner. Betelaktamringen är kemiskt instabil och betalaktamer hydrolyseras lätt. Få fynd av betelaktamer har gjorts i utlopp från avloppsreningsverk, ytvatten och grundvatten (Metcalf et al. 2004).

Betalaktamantibiotika förhindrar bakteriens cellväggsupbyggnad genom att påverka det sista steget i peptidoglykansyntesen. De hämmar aktiviteten av transpeptidasenzymer, vilka katalyserar korsbindningen av de glykopeptidpolymerenheter som bildar cellväggen. De uppvisar en baktericid effekt men orsakar lysis endast av växande celler.

De betalaktamer som används inom veterinärmedicinen i Sverige är aminopenicillinerna ampicillin och amoxicillin, bensylpenicillin och ett antal derivat av denna, samt cefalaspurinerna. Under år 2004 såldes 8644 kg penicillin varav 875 kg aminopenicilliner (SVARM 2004).

### 4.1.4.1 Amoxicillin



#### 4.1.4.1.1 Allmän information

Amoxicillin administreras som trihydrat och utövar sin baktericida effekt genom att ingripa i cellväggssyntesen. Amoxicillin är aktivt mot grampositiva kocker och stavar, gramnegativa kocker samt ett stort antal gramnegativa stavar.

Vattenlöslighet (mg/l)	3430
pK <sub>a</sub>	2,4
Log K <sub>ow</sub>	0,87
Ångtryck (Pa)	6,25 x 10 <sup>-15</sup>
Henrys konstant (Pa·m <sup>3</sup> /mol)	2,52 x 10 <sup>-16</sup>

Källor: ChemID, PhysProp

Amoxicillin har god vattenlöslighet, lågt ångtryck och låg sorption till jord.

#### 4.1.4.1.2 Ekotoxikologiska data

		mg/l
Bakterier	EC <sub>50</sub> 24 tim <i>Vibrio fischeri</i>	163
Alg	EC <sub>50</sub> <i>Microcystis aeruginosa</i>	0,0037
	NOEC <i>Selenastrum capricornutum</i>	250
	EC <sub>50</sub> <i>Rhodomonas salina</i>	3108

Källor: Holten-Lützhof et al. 1999; Boxall et al. 2004b

#### **4.1.4.1.3 Hantering/emissioner**

TVå preparat är injektionsvätskor till svin, nöt, hund och katt. De ges mot bakteriellt orsakade luftvägsinfektioner hos nötkreatur och bakteriella infektioner hos svin, t ex ledinfektioner samt luftvägsinfektioner orsakade av *Actinobacillus pleuropneumoniae* och *Pasteurella spp.* och doseras intramuskulärt till nöt och svin.

Det finns ytterligare fyra preparat som är tableter av olika storlek samt en oralpasta till hund och katt. Fyra av preparaten (en av injektionsvätskorna) innehåller dessutom klavulansyran som är en  $\beta$ -laktamasinhibitor och skyddar amoxicillin mot nedbrytning.

Amoxicillin är syrastabilt och absorberas nästan fullständigt (ca 90%) vid oral tillförsel och ger ungefär dubbelt så höga koncentrationer i serum som ekvimolära doser ampicillin. Amoxicillin distribueras väl i kroppens vävnader och utsöndras huvudsakligen via njurarna i form av oförändrat amoxicillin genom aktiv sekretion (FASS VET 2005).

Amoxicillinet kommer ut i urinet och hamnar med största sannolikhet i en blandad gödselfrac-tion.

#### **4.1.4.1.4 Spridning/Omvandling i naturen**

I fältspikningen av ingående avloppsvatten till reningsverk som genomfördes inom nedanstående studie återfanns mindre än 5 % av amoxicillinet (Johansson et al. 2003; Lindberg et al. 2005).

#### **4.1.4.1.5 Förekomst i miljö**

Få fynd i miljön finns rapporterade för penicilliner. I en svensk screening i svenska avloppsvatten gjorde ett fynd (0,077  $\mu\text{g/l}$ ) av amoxicillin i ingående vattnet till ett (av fem undersökta) reningsverk men inget i utgående vatten.

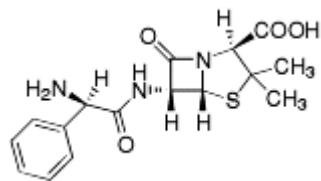
#### **4.1.4.1.6 Bedömning av matris**

Amoxicillin bryts lätt ned liksom alla betalaktamer. Om det finns rester kvar bör de hamna i vattenfasen. Kanske kan kontaminerad urin från betande djur hamna i grundvatten eller i vattendrag.

#### **4.1.4.1.7 Analysmöjligheter**

I ovanstående svenska studie rapporterades följande detektionsgränser 0,074  $\mu\text{g/}$  för vatten; 6,08  $\mu\text{g/g}$  för slam; 0,059  $\mu\text{g/g}$  för fisk, samt kvantifieringsgränsen 5,3  $\mu\text{g/g}$  för slam (Johansson et al. 2003; Lindberg et al. 2004). För mer info se doxycyklin.

#### 4.1.4.2 Ampicillin



##### 4.1.4.2.1 Allmän information

Ampicillin administreras som trihydrat och utövar en baktericid effekt genom att ingripa i cellväggssyntesen och är aktivt mot grampositiva och gramnegativa aeroba och anaeroba bakterier (FASS VET. 2005).

Ampicillin har liknande egenskaper som amoxicillin.

Vattenlöslighet (mg/l)	10100	trihydrate 7560
pK <sub>a</sub>	2,5 & 7,3 (23 °C)	
Log K <sub>ow</sub>	1,35	1,450
Ångtryck (Pa)	1,02 x 10 <sup>-12</sup>	
Henrys konstant (Pa·m <sup>3</sup> /mol)	2,42 x 10 <sup>-12</sup>	

källor: ChemID, PhysProp

##### 4.1.4.2.2 Ekotoxikologiska data

Bakterier	EC <sub>50</sub> 24 tim <i>Vibrio fischeri</i>	<u>mg/l</u> 163
-----------	--	--------------------

Källa: Boxall et al. 2004b

##### 4.1.4.2.3 Hantering/emissioner

Endast ett preparat i form av tabletter som ges mot gastrointestinala infektioner hos föl, kalv, smågrisar, hund och katt finns i Sverige.

Halveringstid i plasma hos hund är cirka 50 minuter. Utsöndring sker huvudsakligen via njurarna men till en del även via faeces (FASS VET 2005). Uppgift finns om att 70 % av total dos utsöndras i oförändrad form (NV 1996).

##### 4.1.4.2.4 Spridning/Omvandling i naturen

48 % nedbrytning i avloppsslam rapporterades i Boxall et al. (2004). I fältspikningen av ingående avloppsvatten till reningsverk som genomfördes inom nedanstående studie hade ampicillin en återvinningsgrad på 11,4 %.

##### 4.1.4.2.5 Förekomst i miljö

Få fynd i miljön finns rapporterade för penicilliner. I en svensk screening i svenska avloppsvatten gjorde ett fynd (0,063 µg/l) av ampicillin i utgående vattnet från ett (av fem undersökta) reningsverk (Johansson et al. 2003; Lindberg et al. 2005).

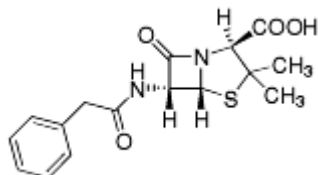
##### 4.1.4.2.6 Bedömning av matris

Se amoxicillin.

#### 4.1.4.2.7 *Analysmöjligheter*

I ovanstående svenska studie rapporterades följande detektionsgränser: 0,060 µg/l för vatten; 1,5 µg/g för slam; 0,018 µg/g för fisk, samt kvantifieringsgränsen 1,8 µg/g för slam (NV 2003, Lindberg 2005). För mer info se doxycyklin.

#### 4.1.4.3 *Bensylpenicillin*



##### 4.1.4.3.1 *Allmän information*

Bensylpenicillin ges som natriumsaltet eller som ett av följande derivat: *a)* bensylpenicillinprokain som är ett salt av bensylpenicillin och prokain (4-aminobensoesyre(2-diethylaminoetyl)ester), *b)* penetamathydrojodid som är hydrojodiden av en esterbildning av lipofil karaktär mellan bensylpenicillin och den basiska alkoholen diethylaminoetanol, *c)* penicillinbenetamin och *d)* bensylpenicillinbenzatin (FASS VET 2005).

Penetamathydrojodid har svaga basiska egenskaper ( $pK_a$ -värde = 8,4) och är i viss grad lipofil. Substansen absorberas och fördelas snabbt i organismen. Penetamathydrojodid hydrolyseras i vävnaderna till bensylpenicillin.

Vattenlöslighet (mg/l)	210
$pK_a$	2,74
Log $K_{ow}$	1,83
Ångtryck (Pa)	$3,40 \times 10^{-10}$
Henrys konstant (Pa·m <sup>3</sup> /mol)	$1,17 \times 10^{-9}$

Källa: PhysProp

##### 4.1.4.3.2 *Ekotoxikologiska data*

Alg	$EC_{50}$ 7 d <i>Microcystis aeruginosa</i>	<u>mg/l</u> 0,006
Kräftdjur	NOEC 72 tim <i>Selenastrum capricornutum</i>	100

Källa: Boxall et al. 2004b

##### 4.1.4.3.3 *Hantering/emissioner*

Av de totalt elva preparat som säljs är sju injektionsvätskor (både bruksfärdiga och pulver + vätska) samt fyra intramamära salvor till nöt, fyra av preparaten innehåller även dihydrostreptomycin och en av salvorna innehåller framycetin. Framycetin, som tillhör gruppen aminoglykosider, utövar en baktericid effekt genom att ingripa i bakteriernas proteinsyntes. Den finns inte omnämnd i FASS VET. Alla preparaten ges till djur inom jordbruket. Fem preparat innehåller prokainpenicillin, tre penetamathydrojodid, ett benzatin, natriumsaltet samt ett av penetamatpreparaten även penicillinbenetamin.

Absorption, fördelning i organismen och eliminering av DHS och bensylpenicillin sker oberoende av varandra. Såväl dihydrostreptomycin som penicillin absorberas snabbt efter intramuskulär



administrering. Penicillin passerar i begränsad omfattning biologiska membraner. Distributionen och halveringstiden i djuret beror på i vilken form och hur penicillinet doseras. Genom prokaintillsatsen sker absorptionen från injektionsstället långsammare.

Bensylpenicillin utsöndras via njurarna i oförändrad form. De intramammära preparaten utsöndras även till stor del i mjölken. (FASS VET. 2005).

#### **4.1.4.3.4 Spridning/Omvandling i naturen**

Penicilliner inaktiveras av värme, sur eller basisk miljö, oxidationsmedel, metalljoner som koppar, kvicksilver och zink. I dagens penicilliner förloras den biologiska aktiviteten helt var molekylän än klyvs. Den vanligaste inaktiveringsreaktionen är hydrolys av betalaktamringen. Hydrolysförloppet och typ av nedbrytningsprodukt varierar och är pH-beroende (HSDB). Betalaktamringen hos penicilliner kan öppnas både av ett enzym hos bakterier eller kemiskt genom hydrolys vilket gör att penicilliner oftast inte hittas i miljön (Alexy et al. 2004).

I en mix av jord och hönsgödsel var halveringstiden för bensylpenicillin mindre än 3 timmar (Boxall et al. 2004b). I ett ”closed bottle test (OECD 301 D ) var penicillin den enda av fem antibiotika som bröts ned i någon högre grad, 36 % nedbrytning efter 40 dygn (Al-Ahmad et al. 1999).

#### **4.1.4.3.5 Förekomst i miljö**

Trots att betalaktamer är den vanligast använda antibiotikan, i t.ex. Schweiz står de för 50 % av antibiotika till människa (Alder et al. 2004), så finns det inga rapporterade fynd i litteraturen. Penicilliner har dock analyserats i undersökningar av utgående avloppsvatten, grundvatten och ytvatten (Metcalf et al. 2004).

#### **4.1.4.3.6 Bedömning av matris**

Penicilliner hydrolyseras snabbt och kan förväntas brytas ned vid lagring av gödsel. Emissioner från betande djur kan däremot nå en recipient i aktiv form. Av de funna exotox-värderna är alger den känsligaste arten. Om risk förligger för att urin från behandlade djur hamnar i vattendrag kan det finnas anledning att provta omgivningen. Om mjölk från djur som behandlats intramammärt riskerar att komma ut direkt till recipienten, t. ex. genom avlopp som inte passerar något reningsverk, så kan det även då finnas risk för påverkan.

#### **4.1.4.3.7 Analysmöjligheter**

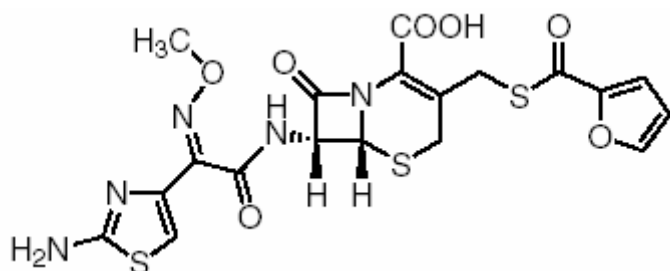
Betalaktamer har analyserats i avlopp från sjukhus med LC-MS/MS-detektion (Alder et al. 2004).

## 4.1.5 CEFALASPORINER

Cefalaspöriner innehåller liksom penicilliner en hydrolysenbenaen betalaktamring. se ovan om betalaktamer

I Sverige anvands tre cefalaspöriner (ceftiofur, cefalexin och cefadroxil) varav endast en anvands inom jordbruket. De övriga säljs huvudsakligen som oralt preparat till hund. År 2004 såldes 928 kg cefalaspöriner i Sverige (SVARM 2004).

### 4.1.5.1 Ceftiofur



#### 4.1.5.1.1 Allmän information

Ceftiofur ges som natriumceftiofur, en cefalosporin med effekt mot grampositiva och gramnegativa bakterier, även betalaktamasproducerande stammar. Ceftiofur utövar en baktericid effekt genom att ingripa i cellväggssyntesen (FASS VET.).

Vattenlöslighet (mg/l)	>400
Log $K_{ow}$	0,3 (pH5)
Ångtryck (Pa) ej mätbart	

Källa: Upjohn 1995

Vattenlösligheten varierar med pH-värdet.

#### 4.1.5.1.2 Ekotoxikologiska data

Bakterier	MIC el NOEC (mikrober)	<u>mg/l</u> 0,25
-----------	------------------------	---------------------

Källa: Boxall et al. 2004b

#### 4.1.5.1.3 Hantering/emissioner

Det finns ett preparat som är en injektionvätska till nöt som administreras som pulver och blandas på plats. Den ges mot bakteriellt förorsakade luftvägs- och klövinfektioner hos nötkreatur orsakade av *Pasteurella hemolytica*, *Pasteurella multocida* och *Haemophilus somnus*.

Halveringstiden för ceftiofur i plasma är mycket kort, cirka 4 minuter. Ceftiofur metaboliseras i huvudsak till desfuroylceftiofur med i stort sett samma aktivitet som modersubstansen. Halveringstiden för desfuroylceftiofur efter intramuskulär injektion är 3–9 timmar. Efter upprepad intramuskulär injektion är koncentrationen av desfuroylceftiofur i plasma ca 5 mikrog/ml. Ingen ackumulering uppträder. Cirka 55% utsöndras via urinen och cirka 30% via feces (FASS VET. 2005).

#### **4.1.5.1.4 Spridning/Omvandling i naturen**

Enligt Pharmacia Upjohns säkerhetsdatablad (Upjohn 1995) görs följande miljöbedömning. Cefotiofur är mycket vattenlöslig och förväntas vara relativt rörlig i mark. Den har inget mätbart ångtryck och förväntas inte transporteras i luften. Baserat på det låga  $K_{ow}$ -värdet förväntas den inte bioackumulera.

Vid pH 7 (22 °C) halveras cefotiofur på 8 dygn i vatten och har helt brutits ned efter 80 dygn. Nedbrytningshastigheten ökar vid ljusexponering och närvaro av oxidationsmedel. Cefotiofur och dess metaboliter bröts ner helt i gödsel inom 72 timmar vid normal temperatur. I jord bröts cefotiofur lätt ned till koldioxid och hade ingen hämmande inverkan på mikroorganismerna (Upjohn, 1995)

	<u>dygn</u>
Clay loam soil	22,2
Sandy soil	>49
Silty clay loam soil	41,4
Aqueous hydrolysis (pH 5)	100
Aqueous hydrolysis (pH 7)	8
Aqueous hydrolysis (pH 9)	4,2

Källa: Upjohn 1995, Boxall et al. 2004b

#### **4.1.5.1.5 Förekomst i miljö**

Ingen uppgift.

#### **4.1.5.1.6 Bedömning av matris**

Bör bedömmas på liknande sätt som bensylpenicillin.

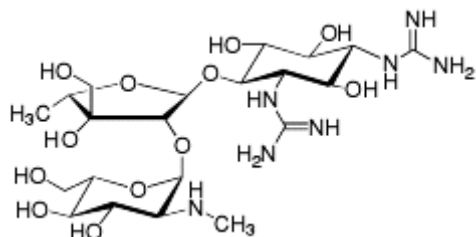
#### **4.1.5.1.7 Analysmöjligheter**

Se bensylpenicillin.

## 4.1.6 AMINOGLYKOSIDER

Användningen har minskat pga en minskad individuell användning av kombinationen prokainpenicillin + dihydrostreptomycin (SVARM 2005). Det finns två aminoglykosider inom veterinärmedicinen (dihydrostreptomycin och gentamicin). År 2004 såldes 606 kg aminoglykosider (SVARM 2004).

### 4.1.6.1 Dihydrostreptomycin



#### 4.1.6.1.1 Allmän information

Den aktiva substansen är dihydrostreptomycin som tillhör gruppen aminoglykosider och administreras som dihydrostreptomycinsulfat. Dihydrostreptomycin utövar en baktericid effekt genom att ingripa i bakteriernas proteinsyntes. Dihydrostreptomycin är verksamt mot ett stort antal grampositiva och gramnegativa bakterier

Vattenlöslighet (mg/l) >20000

#### 4.1.6.1.2 Ekotoxikologiska data

		mg/l
Bakterier	<i>Vibrio fischeri</i> (bakterier) EC <sub>50</sub> 24 tim	
Växt	NOEC*, tillväxt, 7 dygn	>1000
Fisk		
Alg	MIC* <i>Microcystis aeruginosa</i> (cyanobakt/blågrönalg) 0,3	
	EC <sub>50</sub> 7d* <i>M. aeruginosa</i>	0,007
	MIC* <i>Selenastrum capricornutum</i> (grönalg) 2,1	
	EC <sub>50</sub> 72 tim* <i>S capricornutum</i> (grönalg) 0,133	
Kräftdjur	EC <sub>50</sub> 48 tim* <i>Daphnia magna</i> (vattenloppa) 487	

\*streptomycin

Källa: Boxall et al. 2004b

#### 4.1.6.1.3 Hantering/emissioner

Det ett preparat i form av tabletter med endast dihydrostreptomycin för får, nöt, svin, häst, hund, katt och pälsdjur. Övriga fyra preparat är kombinationspreparat med bensylpenicillin. De ges mot infektioner orsakade av mikroorganismer känsliga för dihydrostreptomycin. Ex. bakteriella enteriter hos svin, kalv, föl, hund, katt och pälsdjur. Koliinfektioner hos kalv, vid allmän infektion i samband med parenteral dihydrostreptomycinsulfaterapi. Vid puerperal metrit och som profylaktikum vid kvarbliven efterbörd och komplicerade förlossningar. Dihydrostreptomycin utsöndras liksom bensylpenicillin huvudsakligen i urin och mjölk (FASS VET. 2005). Aminoglykosider metaboliseras inte i kroppen.

Emissionsvägarna bör vara de samma som för penicillinerna.

#### 4.1.6.1.4 *Spridning/Omvandling i naturen*

Aminoglykosider fotodegraderas lätt (Alexy et al. 2004). För övrigt har inga uppgifter om nedbrytning hittats.

#### 4.1.6.1.5 *Förekomst i miljö*

Inga uppgifter.

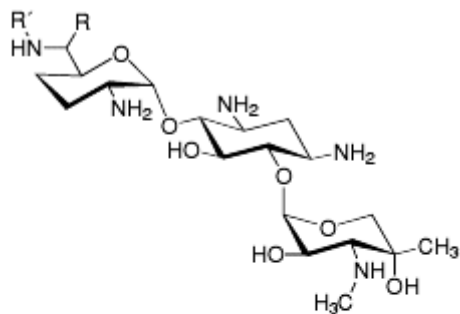
#### 4.1.6.1.6 *Bedömning av matris*

Svårt att bedöma matris när så lite data hittats. Vissa alger är mycket känsliga för dihydrostreptomycin. Därför bör man ha kontroll över att man inte har halter i vattenmiljön som närmar sig dessa värden.

#### 4.1.6.1.7 *Analysmöjligheter*

Inga uppgifter.

### 4.1.6.2 **Gentamicin**



Gentamicin C<sub>1</sub>    R = R' = CH<sub>3</sub>

Gentamicin C<sub>2</sub>    R = CH<sub>3</sub> R' = H

Gentamicin C<sub>1a</sub>    R = R' = H

#### 4.1.6.2.1 *Allmän information*

Gentamicin är ett bredspektrumantibiotikum tillhörande gruppen aminoglykosider. Det har baktericid verkan genom att störa proteinsyntesen hos såväl vilande som reproducerande bakterier. Spektrumet omfattar praktiskt taget alla aeroba gramnegativa bakterier samt stafylokker (inkl penicillinasproducerande och meticillinresistenta) (FASS VET. 2005).

Det finns få data för ämnet och användningen är troligen mindre än för dihydrostreptomycin.

#### 4.1.6.2.2 *Ekotoxikologiska data*

Inga data har hittats. Eventuellt liknar gentamicins ekotoxicitet dihydrostreptomycins.

#### 4.1.6.2.3 *Hantering/emissioner*

Det finns fyra preparat på marknaden, två krämer för lokalbehandling av primära och sekundära bakteriella hudinfektioner hos alla djur och en injektionsvätska för häst och hund, samt ett kombinationspreparat i form av örondroppar till hund. Till häst ges det mot infektioner orsakade av mikroorganismer känsliga för gentamicin t ex luftvägsinfektioner, pleuriter,

gastrointestinala infektioner, hud- och vävnadsinfektioner, infektioner i urin- och könsorgan, neonatal septikemi, septisk artrit, peritonit, osteomyelit och ögoninfektioner. Gentamicin absorberas ej efter peroral tillförsel utan ges parenteralt (FASS VET. 2005).

Vid normal njurfunktion är halveringstiden hos häst 1–3 timmar. Gentamicin utsöndras i ometaboliserad form via njurarna genom glomerulär filtration och höga halter gentamicin erhålles i urinen (FASS VET. 2005). Mer än 90 % av dosen utsöndras (HSDB)

Eventuell emission sker genom urin till gödsel som sprids på mark eller från betande djur. Endast ett injektionspreparat finns och risken för spridning genom användning av salvpreparaten bör inte vara så stor.

#### **4.1.6.2.4    *Spridning/Omvandling i naturen***

Inga uppgifter.

#### **4.1.6.2.5    *Förekomst i miljö***

Inga uppgifter.

#### **4.1.6.2.6    *Bedömning av matris***

Troligen är risken för spridning av större mängder låg. Det som kommer ut hamnar sannolikt i vattenfasen.

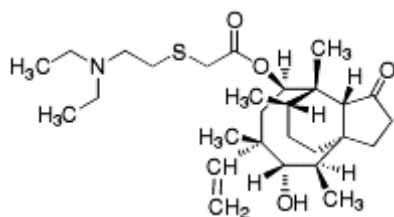
#### **4.1.6.2.7    *Analysmöjligheter***

Ingen uppgift.

## 4.1.7 PLEUROMUTILINER

Försäljningen av pleuromutiliner har minskat med 56 % de senaste 5 åren. Det såldes 387 kg år 2004 varav 355 kg för gruppbehandling (SVARM 2004). 69 kg användes som fodertillsats (SJV 2005). Pleuromutiliner får endast användas mot dysenteri hos svin vilket minskat pga stora förebyggande insatser de senaste åren. Det finns två pleuromutiliner på den svenska marknaden (tiamulin och valnemulin).

### 4.1.7.1 Tiamulin



#### 4.1.7.1.1 Allmän information

Tiamulin administreras som tiamulinvätefumarat, ett semisyntetiskt derivat av pleuromutilin. Tiamulin utövar en bakteriostatisk effekt genom att ingripa i bakteriernas proteinsyntes.

Vattenlöslighet (mg/l)      fritt lösligt i vatten

Log  $K_{ow}$                       2,24 (pH 7)  
   1,42 (pH 6)  
   0,51 (pH 5)  
   -0,05 (pH 4,1)

Källa: Fermenta

#### 4.1.7.1.2 Ekotoxikologiska data

		mg/l
Bakterier	MIC el NOEC	500
Växt	Plant vigor/germination, vete	ingen effekt
	Plant vigor/germination, sallad	ingen effekt
Fisk	LC <sub>50</sub> 96 tim	
Alg	EC <sub>50</sub> , tillv, 7 d <i>M. aeruginosa</i>	0,003
	EC <sub>50</sub> , tillv, 3 d <i>S. capricornutum</i>	0,165
	EC <sub>50</sub> 96 tim	>0,62
Kräftdjur	LC <sub>50</sub> 48 tim	40
	EC <sub>50</sub> , reproduktion, 21 dygn	5,4
	EC <sub>50</sub> 48 tim	40-67
Hoppstjärt	EC <sub>50</sub> , reproduktion, 21 dygn	475 mg/kg

Källa: Boxall et al. 2004b

#### 4.1.7.1.3 *Hantering/emissioner*

Det finns tre preparat för svin på marknaden, en injektionsvätska, en lösning för användning i dricksvatten samt en premix till medicinfoder. År 2004 användes 61 kg som fodertillsats (SJV 2005). Preparaten kan användas mot infektioner hos svin orsakade av mikroorganismer känsliga för tiamulin t ex svindysenteri, enzootisk pneumoni orsakad av *Mycoplasma hyopneumoniae* komplicerad med *Pasteurella multocida*, artrit orsakad av *Mycoplasma hyosynoviae*. Men endast användning mot svindysenteri som huvudindikation.

Tiamulin absorberas snabbt och nästan fullständigt (ca 90%) från mag-tarmkanalen hos gris. Halveringstiden i plasma är 2 timmar. Mellan 30 och 50% av tiamulin är bundet till serumprotein. Tiamulin utsöndras i metaboliserad form via njurar och faeces (FASS VET. 2005). Metaboliterna har visat sig ha lägre eller ingen bioaktivitet (Fermenta) Enligt uppgift ska en mycket liten del tiamulin utsöndras oförändrad (0,5 %).

#### 4.1.7.1.4 *Spridning/Omvandling i naturen*

Inga uppgifter.

#### 4.1.7.1.5 *Förekomst i miljö*

Jord, sediment, gödsel ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )

Jord 0,7

Gödsel 40

Källa: Schlüsener et al. 2003a o b

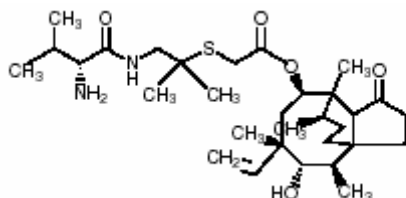
#### 4.1.7.1.6 *Bedömning av matris*

Trots att det mesta av ämnet enligt uppgift ska brytas ned före utsöndring kan man hitta halter i jord och gödsel. Då ämnet är vattenlösligt och den känsligaste av de testade arterna är vattenlevande vore grund- och ytvatten de intressantaste matriserna.

#### 4.1.7.1.7 *Analysmöjligheter*

Schlüsener har publicerat en metod för jord (2003a) och en för gödsel (2003b) med LC-MS/MS analys.

### 4.1.7.2 Valnemulin



#### 4.1.7.2.1 *Allmän information*

Valnemulin är ett antibiotikum som hör till pleuromutilingruppen, vilken verkar genom att hämma initiering av proteinsyntesen på bakterieribosomnivå. Valnemulin Administreras som



Valnemulinhydroklorid och är aktivt mot ett spektrum av bakterier, inklusive sådana som orsakar enteriter och respiratoriska sjukdomar hos svin. Det har hög aktivitet mot Mycoplasma spp. samt spiroketer såsom Brachyspira hyodysenteriae och Brachyspira pilosicoli men låg aktivitet mot Enterobacteriaceae, såsom Salmonella spp. och Escherichia coli.

Vattenlöslighet (mg/l)	160
Log K <sub>ow</sub>	2,9
K <sub>oc</sub>	316

Källa : (Boxall et al. 2000)

#### **4.1.7.2.2 Ekotoxikologiska data**

		<u>mg/l</u>
Fisk	Ingen död efter 28 d	10-15 mg/kg *dygn
Kräftdjur	EC <sub>50</sub> , 48 tim, Daphnia Manga	44,7

Källa : (Boxall et al. 2000)

#### **4.1.7.2.3 Hantering/emissioner**

Det finns ett preparat som är en fodertillstats. År 2004 användes 8 kg räknat som aktiv substans. I svin metaboliseras valnemulin i hög utsträckning, och modersubstansen och metaboliter utsöndras huvudsakligen via gallan. 73–95% av den dagliga dosen av total radioaktivitet återfanns i feces (FASS VET. 2005).

Valnumulin bryts till stor del ner i kroppen och c:a 2 % utsöndras förändrat (Boxall et al. 2000).

I råttgalla identifierades elva nedbrytningsprodukter som tillsammans med modersubstansen utgjorde 60 % av det utsöndrade resterande 40 % utsöndrades som metaboliter i för låg koncentration för att kunna identifieras (HSDB)

#### **4.1.7.2.4 Spridning/Omvandling i naturen**

Miljörisken med valnemulin bedömdes vara låg enligt en model för miljöriskbedömning presenterad i Boxall et al. (2000). Det preparat som bedömdes var detsamma som används i Sverige. I modellen användes halveringstiden 49-590 dygn.

#### **4.1.7.2.5 Förekomst i miljö**

Inga uppgifter.

#### **4.1.7.2.6 Bedömning av matris**

Användningen av detta ämne är mycket liten i Sverige.

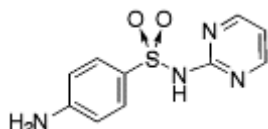
#### **4.1.7.2.7 Analysmöjligheter**

Inga uppgifter.

## 4.1.8 SULFONAMIDER OCH TRIMETOPRIM

Det finns fyra sulfonamider inom veterinärmedicinen varav tre (sulfadiazin, sulfadoxin och sulfatiazol) används i antibakteriella preparat och en (sulfaklozin) som antiparasitär medicin. Under år 2004 såldes 2462 kg aktiv substans av sulfonamider för antimikrobiellt bruk och av dessa är 441 kg sulfatiazol och 2021 kg sulfadiazin och sulfadoxin (SVARM 2004). Sulfadiazin och sulfadoxin säljs endast som kombinationspreparat med trimetoprim vilket är det enda användningsområdet för trimetoprim. 406 kg trimetoprim såldes under år 2004.

### 4.1.8.1 Sulfadiazin



#### 4.1.8.1.1 Allmän information

Sulfadiazin ingår i kombinationspreparat med trimetoprim. Trimetoprim och sulfadiazin har var för sig en bakteriostatisk, men tillsammans en synergistisk baktericid effekt genom att ingripa i två på varandra följande steg i bakteriernas folsyrametabolism. Kombinationen trimetoprim + sulfonamid har ett brett antibakteriellt spektrum som omfattar grampositiva och gramnegativa bakterier. Flertalet bakterier av veterinärmedicinsk betydelse hämmas med undantag av *Pseudomonas aeruginosa* och vissa proteusstammar (FASS VET. 2005).

Vattenlöslighet (mg/l)	2000
pK <sub>a</sub>	2,00; 6,48
Log K <sub>ow</sub>	-0,09
	0,12
Ångtryck (Pa)	5,7 x 10 <sup>-6</sup>
Henrys konstant (Pa·m <sup>3</sup> /mol)	1,60 x 10 <sup>-5</sup>

Källor: PhysProp.; wollenberger, 2000

#### 4.1.8.1.2 Ekotoxikologiska data

		<u>mg/l</u>
Växt	13% red av rootstorlek, 1 d <i>Lupinus albus</i>	10
Fisk	effekt tillväxt <i>Cirrhinus migala</i>	20 mg/100g
Alg	EC <sub>50</sub> population <i>M.aeruginosa</i>	0,135
	EC <sub>50</sub> <i>S. capricornutum</i>	7,8
	EC <sub>50</sub> <i>R. Salina</i> (alg)	403
Kräftdjur	EC <sub>50</sub> 48 tim	221
	EC <sub>50</sub> 24 tim fysiologi	112
	EC <sub>50</sub> 48 tim fysiologi	88
	EC <sub>50</sub> 72 tim fysiologi	57

Källa: Boxall et al. 2004b

#### 4.1.8.1.3 *Hantering/emissioner*

Det säljs totalt sex preparat som alla är kombinationspreparat med trimetoprim. två injektionsvätskor till får, nöt, svin och häst mot enterit hos svin, agalakti hos sugga, mastiter hos nöt samt infektioner i luftvägar och urogenitalsystem; två orala pastor och ett oralt pulver till häst mot infektioner i luftvägar, mag-tarmkanal, urogenitalsystem och sårinfektioner samt ett tablettpreparat till hund.

Den biologiska halveringstiden i plasma för trimetoprim och sulfadiazin hos häst är ca 2 resp 4–7 timmar. Såväl trimetoprim som sulfadiazin metaboliseras i levern. Detta sker för trimetoprim genom hydroxylering och glukuronidering och för sulfadiazin genom acetylering och glukuronidering. Utsöndringen sker i huvudsak via njurarna och endast till mindre del via faeces. Den icke proteinbundna delen av sulfadiazin och trimetoprim passerar över i mjölk. Koncentrationen av sulfadiazin är lägre än i serum medan trimetoprim till följd av jonisering i mjölk uppvisar högre koncentrationer än i serum (FASS VET. 2005). Sulfonamider utsöndras oförändrade eller som ättikssyrakonjugat (Boxall et al. 2002)

Den huvudsakliga emissionsvägen är genom spridning av kontaminerad gödsel.

#### 4.1.8.1.4 *Spridning/Omvandling i naturen*

	<u>Halveringstid (dygn)</u>
Marint sediment (0-1 cm djup)	50
Marint sediment (5-7 cm djup)	100
Marint sediment	ingen nedbr. eft. 180 d
Fotodegr i vatten	26% nedbr. eft 21 d

Källa: Boxall et al. 2004b

Sulfadiazin, och övriga sulfonamider verkar relativt obenäpna att fotodegraderas (Boxall et al. 2004a). Sulfonamider hittas i jord även 7 mån efter applikation (Kümmerer 2004)

Både sulfonamider och tetracykliner har hittats i ytavrinning från jordbruksmark och även i dräneringsavrinning från spikad flytgödsel hittades höga halter sulfonamid och tetracyklin (Boxall et al. 2004a).

#### 4.1.8.1.5 *Förekomst i miljö*

<u>jord, sediment, gödsel (µg/kg)</u>	
gödsel	1100

Källa: Hamscher et al. 2004

Härutöver har inga rapporter om fynd av sulfadiazin i miljön hittats. Men det analyserades i amerikanska ytvatten 1999-2000 (Kolpin et al. 2002). Andra sulfonamider, som inte används inom veterinär medicinen i Sverige hittades i halter runt 0,02-1,9 µg/l i samma studie. Dessutom har sulfametoxin hittats i grundvatten (0,08-0,16 µg/l) och gödsel (300-900 mg/kg) (Boxall et al. 2004b) och sulfametoxazol i svenska avloppsvatten (0,144-0,674 µg/l i ingående, 0,135-0,304 µg/l i utgående) (Johansson et al. 2003; Lindberg et al. 2005).

#### 4.1.8.1.6 *Bedömning av matris*

Sulfadiazin och andra sulfonamider verkar vara relativt stabila i vatten. En studie av sulfakloropyrazin i jord applicerad med kontaminerad gödsel indikerade dock att sulfonamider (liksom tetracykliner och makrolider) har låg potential för läckage till grundvatten (Boxall et al. 2004a). Det finns däremot risk att sulfonamider transporteras med avrinningen från jordbruksmark vilket också visats i en studie (Boxall et al. 2004a). Fynd av sulfonamider har även gjorts i vatten varför det bör vara en intressant matris.

Inga ekotoxikologiska värden för jordlevande organismer har hittats vilket är en stor brist för bedömningen av ämnen som i första hand riskerar spridas till jord.

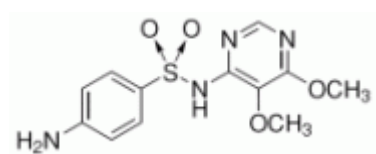
#### **4.1.8.1.7 Analysmöjligheter**

Bör kunna analyseras med samma metoder som andra sulfonamider, t ex. de som finns publicerade för ytvatten respektive avloppsvatten, slam och fisk i Kolpin et al. (2002) och (Johansson et al. 2003; Lindberg et al. 2004). För mer information se oxytetracyklin och doxycyklin.

Sulfonamider har analyserats i jord (Hamscher et al. 2004). Referenserna är dock inga man kan hitta i Sverige.

Andra metoder för analys av sulfonamider i avloppsvatten och avloppsslam tillsammans med makrolider och trimetoprin finns också publicerade (Göbel et al. 2005).

#### **4.1.8.2 Sulfadoxin**



##### **4.1.8.2.1 Allmän information**

I preparaten kombineras trimetoprim och sulfadoxin. Sulfadoxin är en sulfonamid med medellång utsöndringstid (FASS VET. 2005). För övrigt samma som för sulfadiazin.

Sulfadoxin nämns sällan i litteraturen. Däremot nämns ofta andra sulfonamider som inte används i veterinärmedicinska preparat Sverige.

Vattenlöslighet (mg/l)	2700
Log K <sub>ow</sub>	0,7
Ångtryck (Pa)	2,12 x 10 <sup>-7</sup>
Henrys konstant (Pa·m <sup>3</sup> /mol)	1,44 x 10 <sup>-10</sup>

Källa: PhysProp

##### **4.1.8.2.2 Ekotoxikologiska data**

Inga uppgifter hittade men troligen jämförbart med sulfadiazin. Det är dock svårt att veta hur små skillnader i molekylstrukturen kan påverka toxiciteten.

##### **4.1.8.2.3 Hantering/emissioner**

Det sälj två injektionsvätskor för nöt svin och häst. Halveringstid i plasma i plasma är för nöt 10–15 timmar och svin ca 6,5 timmar. Den icke proteinbundna delen av sulfadoxin respektive trimetoprim passerar över i mjölk (FASS VET. 2005). För övrigt antas utsöndringen och emissionen vara densamma som för sulfadiazin

##### **4.1.8.2.4 Spridning/Omvandling i naturen**

Se sulfadiazin.

#### 4.1.8.2.5 Förekomst i miljö

Inga rapporter om fynd i miljön av sulfadoxin har gjorts däremot har det hittats sulfadimetoxin i låga halter i ytvatten (0,06 µg/l), sulfametoxin i grundvatten (0,08-0,16 µg/l) och gödsel (300-900 mg/kg) (Boxall et al. 2004b) och sulfametoxazol i svenska avloppsvatten (0,144-0,674 µg/l i ingående och 0,135-0,304 µg/l i utgående) (Lindberg et al. 2005).

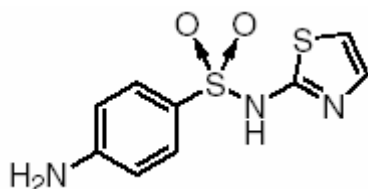
#### 4.1.8.2.6 Bedömning av matris

Som för sulfadiazin.

#### 4.1.8.2.7 Analysmöjligheter

Bör kunna analyseras med samma metoder som andra sulfonamider, t ex. de som finns publicerade för ytvatten respektive avloppsvatten, slam och fisk i Kolpin et al. (2002) och (Johansson et al. 2003; Lindberg et al. 2004). Mer information se oxytetracyklin och doxycyklin.

### 4.1.8.3 Sulfatiazol



#### 4.1.8.3.1 Allmän information

Sulfatiazol, är en svårslöslig sulfonamid. Sulfonamider utövar en bakteriostatisk effekt genom att kompetitivt hämma bakteriernas folsyrasyntes. Sulfatiazol är aktivt framförallt mot gramnegativa aeroba bakterier. Känsligheten hos grampositiva bakterier är varierande

Vattenlöslighet (mg/l)	273
pK <sub>a</sub>	7,2
Log K <sub>ow</sub>	0,05
Ångtryck (Pa)	5,6 x 10 <sup>-6</sup>
Henrys konstant (Pa·m <sup>3</sup> /mol)	5,88 x 10 <sup>-9</sup>
K <sub>d</sub>	4,9

Källor: PhysProp, Boxall et al. 2002, Toll 2001

#### 4.1.8.3.2 Ekotoxikologiska data

Inga uppgifter hittade men troligen jämförbart med sulfadiazin. Det är dock svårt att veta hur små skillnader i molekylstrukturen kan påverka toxiciteten.

#### 4.1.8.3.3 Hantering/emissioner

Det säljs ett preparat i form av en pasta som ges oralt mot coccidios hos nötkreatur, svin, hund, får, get, lamm och killingar eller utvärtes mot svårsläkta sår (speciellt fuktande), sekundärinfekterade spenkoppor, panaritium, mugg, strålröta. Cirka 90% av produkten absorberas ej utan passerar tarmkanalen och utsöndras oförändrat i faeces efter oral administration. Resten absorberas och utsöndras efter hand huvudsakligen med urinen. Ingen systemisk effekt kan förväntas efter oral eller utvärtes användning (FASS VET. 2005).

#### 4.1.8.3.4 *Spridning/Omvandling i naturen*

Se sulfadiazin.

#### 4.1.8.3.5 *Förekomst i miljö*

Inga rapporter om fynd av sulfadiazin har hittats men andra sulfonamider har hittats. Se sulfadiazin och sulfoxin.

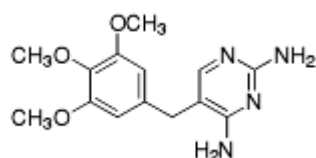
#### 4.1.8.3.6 *Bedömning av matris*

Se sulfadiazin.

#### 4.1.8.3.7 *Analysmöjligheter*

I Kolpin et al. (2002) rapporterades detektionsgränsen 0,05 µg/l i ytvatten. För mer information se oxytetracyklin. Bör kunna analyseras med samma metoden som användes för avloppsvatten, slam och fisk i en svensk undersökning (Johansson et al. 2003; Lindberg et al. 2004). Mer information se oxytetracyklin och doxycyklin. Det finns även en LC-MS/MS-metod för livsmedel, se albendazol.

### 4.1.8.4 Trimetoprim



#### 4.1.8.4.1 *Allmän information*

Som nämnts ovan för sulfadiazin så har trimetoprim och sulfadiazin var för sig en bakteriostatisk, men tillsammans en synergistisk baktericid effekt genom att ingripa i två på varandra följande steg i bakteriernas folsyrametabolism. Bortsett från hydroxymetaboliten har metaboliterna av trimetoprim en viss antibakteriell effekt (FASS VET. 2005).

Vattenlöslighet (mg/l)	400
pK <sub>a</sub>	7,12
Log K <sub>ow</sub>	0,91
Ångtryck (Pa)	1,32 x 10 <sup>-6</sup>
Henrys konstant (Pa·m <sup>3</sup> /mol)	2,42 x 10 <sup>-12</sup>

Källa: PhysProp

#### 4.1.8.4.2 *Ekotoxikologiska data*

Växt	NOEC, tillv., 7 d <i>Lemna gibba</i>	mg/l
Alg	EC <sub>50</sub> <i>M. aeruginosa</i>	1 (högsta testade konc.)
	EC <sub>50</sub> <i>S. capricornutum</i>	112
	EC <sub>50</sub> <i>R. salina</i>	130
		16

Källor: Holten-Lützhof et al. 1999; Boxall et al. 2004b

#### **4.1.8.4.3 Hantering/emissioner**

Försäljning endast i kombination med sulfonamiderna sulfadiazin och sulfadoxin dvs åtta preparat. 406 kg trimetoprim såldes under år 2004 (FASS VET. 2005).

Halveringstid i plasma för trimetoprim är i för nöt och häst 2–4,5 timmar och för svin ca 2 timmar. Trimetoprim passerar över i mjölk (FASS VET. 2005). Trimetoprim metaboliseras i lever till oxider och hydrolyserade metaboliter (HSDB). Utsöndringen är renal (sker i urinen). Inom 24 timmar utsöndras 50 % och av detta utsöndras 80-90 % i oförändrad form och resten som inaktiva metaboliter (HSDB). Troligen gäller dessa siffror människa.

#### **4.1.8.4.4 Spridning/Omvandling i naturen**

Fotodegraderas inte snabbt i ytvatten (Boxall et al.2004)

#### **4.1.8.4.5 Förekomst i miljö**

Har hittats i svenska avloppsvatten i halterna 0,099-1,308 µg/l i ingående vatten och 0,066-1,388 µg/l i utgående vatten (Lindberg et al. 2005). Fynd har även gjorts i kanadensiska avloppsvatten med en medelhalt på 0,071 µg/l av 7 prov.

#### **4.1.8.4.6 Bedömning av matris**

Trimetoprim analyseras och hittas i vatten och vattenlösligheten är hög. Dessutom utsöndras ämnet i urinen. Sammantaget betyder det att vatten bör vara en intressant matris att leta efter ämnet i om man antar att ämnet är tillräckligt stabilt och släpps ut i mängder som är relevanta.

Det finns inga uppgifter om sorption eller nedbrytning i naturen och även mycket få eko-tox-data varav inga för jordlevande organismer. Därför är det svårt att bedöma om trimetoprim kan finnas i relevanta mängder i jord eller om det överhuvudtaget är relevant att leta efter där.

#### **4.1.8.4.7 Analysmöjligheter**

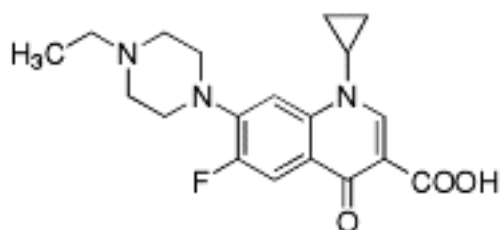
Trimetoprim kan analyseras i ytvatten med en av metodvarianterna som nämnts för tetracyklinerna (detektionsgräns 0,03 µg/l), samt med en annan variant med en lägre detektionsgräns (0,014 µg/l) (Kolpin et al. 2002). I den ovan nämnda svenska undersökning av avloppsvatten, slam och fisk rapporterade detektionsgränserna 0,009 µg/l i vatten; 0,16 µg/g i slam och 0,002 µg/g i fisk (NV 1996). För mer information se doxycyklin.

Det finns även andra metoder för analys av trimetoprim i avloppsvatten och avloppsslam tillsammans med makrolider och sulfonamider (Göbel et al. 2005).

## 4.1.9 FLUOROKINOLONER

Under år 2004 såldes 187 kg fluorokinoloner varav 180 kg användes till individuellt bruk. Det finns fyra veterinärmedicinska fluorokinoloner i Sverige (enrofloxacin, danofloxacin, marbofloxacin och orbifloxacin) varav de två sistnämnda endast används till hund och katt. Injektionsprodukter av fluorokinoloner används huvudsakligen till nöt och svin och står för 70 % av den individuella användningen. Den relativt stora ökningen av individuell behandling (21 %) de senaste 5-10 åren har dock skett på husdjurssidan (SVARM 2004).

### 4.1.9.1 Enrofloxacin



#### 4.1.9.1.1 Allmän information

Enrofloxacin, är ett kinolonderivat. Enrofloxacin utövar en baktericid effekt genom att hämma funktionen av det bakteriella enzymet DNA-gyras, som är nödvändigt för bakteriens DNA-syntes. Den antibakteriella effekten är snabb, även på bakterier i vilofas.

Vattenlöslighet (mg/l)	1100 (pH5)
	250 (pH 7)
	600 (pH 9)
pK <sub>a</sub>	6,27; 7,73
Log K <sub>ow</sub>	0,4 (pH5)
	3,1 (pH 7)
	0,7 (pH 9)
Ångtryck (Pa)	2,53 x 10 <sup>-11</sup>
Henrys konstant (Pa·m <sup>3</sup> /mol)	1,52 x 10 <sup>-13</sup>
K <sub>d</sub>	silt loam 5502
	clay loam 3466
	sandy loam 970
	loam 3915
	kycklinggödsel 139
	kalkongödsel 64,6
	Rhodic ferrasol (Braz.) 3037
	Clegic cambisol (Philip.) 5612
	Haplic podsol (S, halland) 1230
	Rendzic leptosol (Fr.) 260
	Centric flurisol (Ger.) 496
	Montmorillonite 6310
	Kaolinite 3548
	Illite 4670
K <sub>oc</sub>	Rhodic ferrasol (Braz.) 186342
	Clegic cambisol (Philip.) 768740
	Haplic podsol (S, halland) 99975
	Rendzic leptosol (Fr.) 16506



Centric flurisol (Ger.)	70914
silt loam	289586
clay loam	203906
sandy loam	74635
loam	355491
kycklinggödsel	395
kalkongödsel	198

Källa: Boxall et al. 2004b, Bayer 1996

#### 4.1.9.1.2 *Ekotoxikologiska data*

Bakterier	EC <sub>50</sub> <i>Pseudomonas putida</i>		<u>mg/l</u> 0,0037
Fisk	LC <sub>50</sub> 96 tim, Rainbow trout	>10	
	LC <sub>50</sub> 24 tim <i>Lepomis macrochirus</i> Blå solabborre		>10
Kräftdjur	LC <sub>50</sub> 96 tim, <i>Daphnia Manga</i>	>10	

Källa: Boxall et al. 2004b

#### 4.1.9.1.3 *Hantering/emissioner*

Det finns en injektionvätska mot infektioner hos nöt, svin, hund och katt, en lösning mot infektioner hos fjäderfä, samt tre tablettstorlekar mot infektioner hos hund och katt.

Vävnadskoncentrationerna är oftast högre än serumkoncentrationerna. Koncentrationen i mjölk från såväl friska som infekterade juverdelar hos nötkreatur är också högre än den i serum. Enrofloxacin passerar blod-hjärnbarriären in i CNS.

Den biologiska halveringstiden i serum är 6-7 timmer för svin vid 2,5 mg/kg och 5-6 timmar för nöt vid 2,5 mg/kg. Utsöndringen sker till ca 25% via urin och till ca 75% via faeces. Ca 60% utsöndras i oförändrad form och resten till andra aktiva metaboliter bl. a ciprofloxacin. (FASS VET. 2005)

#### 4.1.9.1.4 *Spridning/Omvandling i naturen*

Fluorokinoloner passerar avloppsreningsverk i oförändrad form (Lindberg 2005, Alder Kummerer 2004) och anrikas i avloppsslam (Alexy et al. 2004). Fluorokinoloner fotodegraderas snabbt i ytvatten (Boxall et al. 2004b). Komplexbinder till lerjord med divalenta katjoner liksom tetracykliner.

#### 4.1.9.1.5 *Förekomst i miljö*

Studier av fluorokinoloner har gjorts i avloppsvatten i syfte att kartlägga substanser använda inom humanmedicinen (Kolpin et al. 2002; McArdell et al. 2003; Lindberg et al. 2005) Då hittas av naturliga skäl inte de som i första hand används inom veterinärmedicinen. I svenska in- och utgående avloppsvatten och slam hittades norfloxacin och ciprofloxacin i halterna 0,075-0,300 µg/l i ingående; 0,07-0,06 µg/l i utgående och 0,1-4,8 mg/kg i slam (Lindberg et al. 2005).

#### 4.1.9.1.6 *Bedömning av matris*

Fluorokinoloner är stabila i naturen förutom att de fotodegraderas i ytvatten. De har hittats i vatten trots att binds relativt bra till jord. Både jord, vatten och sediment är intressanta matriser för dessa ämnen.

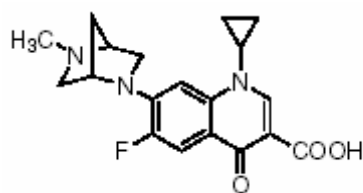
#### 4.1.9.1.7 *Analysmöjligheter*

I Kolpin et al. (2002) angavs rapporteringsgränsen 0,02 µg/l för ytvatten. För mer info se oxytetracyklin. Enrofloxacin bör kunna analyseras med metoden som används i en svensk screening

av vatten slam och fisk om man byter intern standard (Johansson et al. 2003; Lindberg et al. 2004) I den studien rapporterades en detektionsgräns för norfloxacin i vatten på 0,007 µg/l, i slam 0,13 µg/l och i fisk 0,001 µg/l. Se doxycyklin för mer information.

Det finns också en metod publicerad för fluorokinoloner där avloppsvatten extraheras med fasfas-teknik (katjonbytare) och analyserad med LC-fluorescendetektor (Golet et al. 2002a) samt en för avloppsslam och jord med trycksatt extraktion, fastfas-upprening och samma detektionsmetod som föregående (Golet et al. 2002b). Instrumentkvantifieringsgränserna varierade mellan 0,00005 och 0,3 µg med en injektionsvolym av 200 µl. Två fluorokinoloner detekterades i Schweiziska avloppsvatten i halterna 0,05-0,4 µg/l.

#### 4.1.9.2 Danafloxacin



##### 4.1.9.2.1 Allmän information

Danofloxacin är en syntetisk fluorokinolon som administreras som danofloxacinmesylat med potent in vitro effekt mot de vanligaste patogena bakterierna vid luftvägsinfektioner och tarmsjukdomar hos nötkreatur. Den antimikrobiella effekten hos danofloxacin utgörs av en hämning av mikrobiellt DNA-gyras och topoisomeras IV, vilket medför en hämning av bakteriernas DNA-syntes och förökning

Vattenlöslighet (mg/l)		156000 (pH 5)
		65,6 (pH 7)
		1060 (pH9)
pK <sub>a</sub>		6,22; 9,43
Log K <sub>ow</sub>		-0,85 (pH 5)
		-0,41 (pH 7)
		-0,066 (pH 9)
Ångtryck (Pa)		< 1 x 10 <sup>-5</sup>
K <sub>d</sub>	Sandy loam	2280
	Clay loam	2430
	Silty clay loam	3800
	Gödsel (nöt)	541
	Gödsel (höns)	138
	3 olika jordar	87-143
K <sub>oc</sub>	Sandy loam	74600
	Clay loam	134000
	Silty clay loam	644000
	Gödsel (nöt)	1036
	Gödsel (höns)	323

Källa: Pfizer 1996a; Pfizer 1996b; Pfizer 1996c; Pfizer 2002; Boxall et al. 2004b

##### 4.1.9.2.2 Ekotoxikologiska data

Inga uppgifter.

#### **4.1.9.2.3 Hantering/emissioner**

Två injektionspreparat till nöt respektive nöt och svin för behandling av respirationssjukdomar samt för behandling av tarmsjukdomar orsakade av *E. coli* hos nötkreatur.

Danofloxacin metaboliseras i mycket liten utsträckning och elimineras både via njurar och lever. En skillnad i eliminationskinetiken mellan kalvar som inte idisslar ( $T_{1/2}$  12 timmar) och idisslande nötkreatur ( $T_{1/2}$  4 timmar) har observerats.

Produkten absorberas snabbt och fullständigt från injektionsstället. Biotillgängligheten är ca 90 %. Höga koncentrationer noteras i lunga, tarm och lymfatisk vävnad. Halten i vävnad är 3-8 ggr högre i vävnad än i plasma beroende på vävnadstyp och djurslag (FASS VET. 2005).

#### **4.1.9.2.4 Spridning/Omvandling i naturen**

Se enrofloxacin.

#### **4.1.9.2.5 Förekomst i miljö**

Se enrofloxacin.

#### **4.1.9.2.6 Bedömning av matris**

Se enrofloxacin.

#### **4.1.9.2.7 Analysmöjligheter**

Danofloxacin bör kunna analyseras med metoden som används i en svensk screening av , slam och fisk (Johansson et al. 2003; Lindberg et al. 2004) eller med metoden för ytvatten som presenteras i Kolpin et al. (2002). Rapporteringsgränsen för andra fluorokinoliner i Kolpins metod är 0,02 µg/l, för ciprofloxacin, norfloxacin och sarafloxacin. Se doxycyklin respektive oxytetracyklin för mer information.

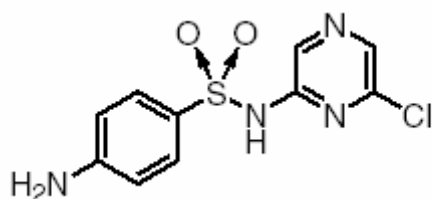
## 4.2 ANTIPARASITÄRA

Antiparasitära medel delas in i **1**) medel mot protozer (sulfonamider, triaziner och övriga), **2**) anthelmintika, dvs. medel mot nematoder, trematoder och cestoder (kinolinderivat och relaterade substanser, organiska fosforföreningar, benzimidazoler och relaterade substanser och tetrahydropyrimidiner och övriga), **3**) medel mot ektoparasiter, insektsdödande och repellerande medel (pyretriner och pyretroider, organiska fosforföreningar, kitinhämmare och övriga) och **4**) endektocider bestående av två grupper av makrocycliska laktoner (avermektiner och milbemyciner).

### 4.2.1 SULFONAMIDER

Under år 200s såldes 77 kg sulfonamider för antiparasitärt bruk (Odensvik 2003). Sulfaklozin är den enda sulfonamiden som används mot parasiter.

#### 4.2.1.1 Sulfaklozin



##### 4.2.1.1.1 Allmän information

Sulfaklozin har samma verkningsmekanism som övriga sulfonamider d v s en kompetitiv bortträngning av para-bensoesyra i metabolismen hos protozoer och bakterier. Den ges som Sulfaklozinnatriummonohydrat

Preparatet som säljs är lösligt i vatten.

Inga fysikalisk-kemiska data relevanta för miljöbedömning hittades i på chemfinder, TOXNET eller i Merck Index.

##### 4.2.1.1.2 Ekotoxikologiska data

Ingen uppgift.

##### 4.2.1.1.3 Hantering/emissioner

Det enda preparatet är en oral lösning till dricksvatten mot koccidios hos höns, kalkoner, gäss och exotiska fåglar (FASS VET. 2005). Risk för spridning föreligger vid ev. spridning av förorenat hönsgödsel samt genom ev. spill av vatten innehållande sulfaklozin.

##### 4.2.1.1.4 Spridning/Omvandling i naturen

Inga uppgifter. Kan förväntas likna övriga sulfonamider.

##### 4.2.1.1.5 Förekomst i miljö

Inga data för denna sulfonamid

#### **4.2.1.1.6 *Bedömning av matris***

Jord och grundvatten där kontaminerat gödsel använts eller vattendrag där ev. spill från hanteringen riskerar hamna. Mängden sulfaklozin som används av är dock relativt liten i Sverige.

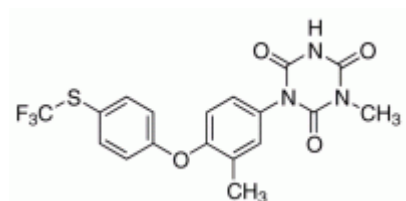
#### **4.2.1.1.7 *Analysmöjligheter***

Bör kunna analyseras med samma metoder som andra sulfonamider, t ex. de som finns publicerade för ytvatten respektive avloppsvatten, slam och fisk i Kolpin et al. (2002) och (Johansson et al. 2003; Lindberg et al. 2004). Mer information se oxytetracyklin och doxycyklin.

## 4.2.2 TRIAZINER

Mindre än 1 kg användes under år 2002 och toltrazuril är det enda ämnet i gruppen (Odensvik 2003).

### 4.2.2.1 Toltrazuril



#### 4.2.2.1.1 Allmän information

Toltrazuril är ett triazinonderivat som är verksamt mot koccidier av arten *Isospora*. Toltrazuril är verksamt mot alla intracellulära utvecklingsstadier av merozoiter (icke sexuell reproduktionsfas) och gameter (sexuell reproduktionsfas). Substansen är koccidiocid, vilket innebär att alla stadier avdödas.

Inga fysikalisk-kemiska data relevanta för miljöbedömning hittades i på chemfinder, TOXNET eller i Merck Index.

#### 4.2.2.1.2 Ekotoxikologiska data

Inga uppgifter

#### 4.2.2.1.3 Hantering/emissioner

Ett preparat i form av en oral suspension som ges till svin för förebyggande individuell behandling av kliniska tecken på koccidios hos spädkgrisar i besättningar där koccidios orsakad av *Isospora suis* tidigare konstaterats.

Efter oral administration upptas toltrazuril långsamt med en biotillgänglighet på  $\geq 70\%$ . Huvudmetaboliten utgörs av toltrazurilsulfon. Eliminationen av toltrazuril är långsam med en halveringstid på ca 3 dagar. Utsöndring sker huvudsakligen via faeces. (FASS VET. 2005)

#### 4.2.2.1.4 Spridning/Omvandling i naturen

Inga uppgifter

#### 4.2.2.1.5 Förekomst i miljö

Ingen uppgift.

#### 4.2.2.1.6 Bedömning av matris

Mycket lite användning i Sverige.

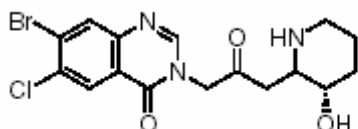
#### 4.2.2.1.7 Analytmöjligheter

Ingen uppgift.

### 4.2.3 KINAZOLINDERIVAT EL. ÖVRIGA ANTIPROTOZOALER

Mindre än 1 kg användes under år 2002 och halofuginon är det enda ämnet i gruppen (Odensvik 2003).

#### 4.2.3.1 Halofuginon



##### 4.2.3.1.1 Allmän information

Den aktiva substansen, halofuginon, är ett medel mot protozoa och tillhör gruppen kinazolinonderivat (kvävehaltiga polyheterocykliska). Det ges som halofuginonlaktat som är ett salt, vars egenskaper mot protozoa och effekt mot *Cryptosporidium parvum* har visats antingen in vitro eller under artificiella och naturliga infektioner.

Fysikalisk-kemiska data relevanta för miljöbedömning hittades bara för vätebromiden som inte används i något preparat i Sverige

log $K_{ow}$		1,369 (pH5)
Ångtryck(Pa)		$5,33 \times 10^{-8}$
$K_d$	Silt loam	30.3
	Silty clay loam	51.8
	Silt loam loam	22
$K_{oc}$	Silt loam	1515
	Silty clay loam	7400
	Silt loam loam	2651

Källa: Hoechst-Roussel 1986; Hoechst-Roussel 1991

##### 4.2.3.1.2 Ekotoxikologiska data

		<u>mg/l</u>
Bakterier	MIC el NOEC mikrober	200
Växt	NOEC	24

Källa: Boxall et al. 2004b

##### 4.2.3.1.3 Hantering/emissioner

Ett preparat finns i form av en oral lösning för förebyggande och begränsning av diarré p g a diagnosticerad *Cryptosporidium parvum* hos spädkalv. Huvudsakliga komponenten i vävnaderna är oförändrad halofuginon. De högsta värdena finns i lever och njure. Produkten utsöndras huvudsakligen via urin (FASS VET. 2005).

Enligt uppgift, som gäller ett halofuginon preparat som inte används i Sverige, utsöndras halofuginon till c:a 60 % som hydrofuginon från höns och kalkon. Halofuginonvätebromid-preparat ges till höns och kyckling, men har i en studie visat sig i samma dos var dödligt toxiskt/ge viktminskning och svältöd för gäss och ankor.

#### **4.2.3.1.4 Spridning/Omvandling i naturen**

Data för miljöriskbedömning finns för halofuginonvätebromid (en form som inte används i Sverige). biokonzentrationsfaktorn beräknades för den till 0,783 (Hoechst-Roussel 1986; Hoechst-Roussel 1991)

#### **4.2.3.1.5 Förekomst i miljö**

Inga uppgifter.

#### **4.2.3.1.6 Bedömning av matris**

Mycket liten användning i Sverige.

#### **4.2.3.1.7 Analysmöjligheter**

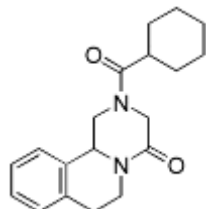
Ingen uppgifter.



## 4.2.4 KINOLINDERIVAT OCH RELATERADE SUBSTANSER

År 2002 såldes 12 kg av denna grupp (Odensvik 2003). Det finns bara ett ämne (prazikvantel) för veterinärmedicinskt bruk som hör till gruppen kinolinderivat och relaterade substans.

### 4.2.4.1 Prazikvantel



#### 4.2.4.1.1 Allmän information

Prazikvantel tillhör gruppen isokinolinpyrazinderivat. Den skadar parasitens ytterhölje, vilket resulterar i sammandragning och förlamning av parasiten. Bakgrunden till denna reaktion är speciellt förändringen i  $\text{Ca}^{2+}$ -permeabiliteten i parasitens membran utlöst av prazikvantel varav följer en störning i parasitens metabolism (FASS VET. 2005).

Vattenlöslighet (mg/l)	400
Log $K_{ow}$	2,42

Källa: HSDB, ChemIDPlus

#### 4.2.4.1.2 Ekotoxikologiska data

Inga uppgifter.

#### 4.2.4.1.3 Hantering/emissioner

Totalt säljs nio preparat varav tre för häst och resterande till hund och katt samt en spot-on-lösning utan info även innehållande emodepside som inte finns med i FASS VET.

De tre preparaten för häst består av en oral gel och en oral pasta för behandling vid infektion av bandmask (*Anoplocephala perfoliata*) känslig för prazikvantel samt en oral gel i form av ett kombinationspreparat med ivermektin för behandling av blandade cestod- och nematod- eller artropodangrepp, på grund av matura och immatura rundmaskar, styngflugor och bandmaskar hos hästar

Prazikvantel absorberas snabbt och nästan fullständigt i magsäck och tunntarm efter oral administrering till häst. Prazikvantel fördelas till alla organ. Eliminationshalveringstiden hos häst av  $^{14}\text{C}$ -märkt prazikvantel och dess metaboliter är 5 timmar. Prazikvantel metaboliseras snabbt i levern. Huvudmetaboliten är 4-hydroxycyklohexylderivatet av prazikvantel. 24 timmar efter administrering till häst elimineras ca 31% via urinen och ca 24% via faeces (FASS VET. 2005).

#### 4.2.4.1.4 Spridning/Omvandling i naturen

Inga uppgifter.

#### 4.2.4.1.5 Förekomst i miljö

Inga uppgifter.

#### **4.2.4.1.6 Bedömning av matris**

Det finns för lite data för att göra en bedömning. Prazikvantel används dessutom i liten mängd.

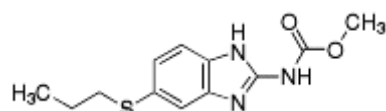
#### **4.2.4.1.7 Analysmöjligheter**

Inga uppgifter.

## 4.2.5 BENSAMIDAZOLER OCH RELATERADE SUBSTANSER

I gruppen benzimidazoler och relaterade substanser ingår fem ämnen (fenbendazol, oxfendazol, albendazol, febantel och flubendazol). Det sistnämnda ges endast till hund och katt. År 2002 såldes totalt 1521 kg av de ämnen som ingår i denna grupp (Odensvik 2003).

### 4.2.5.1 Fenbendazol



#### 4.2.5.1.1 Allmän information

Fenbendazol, som tillhör gruppen bensimidazoler är ett vitt pulver utan lukt och smak; olösligt i vatten och olösligt eller svårlösligt i konventionella lösningsmedel. Fenbendazol utövar anthelmintisk effekt genom att hos parasiterna påverka energiomsättningen genom hämning av glukosupptaget. Fenbendazol har vid normal dosering hög aktivitet (>90%) på adulta och larvala stadier av rundmask samt vissa arter av bandmask (FASS VET. 2005).

Det finns lite information om fenbendazol i litteraturen, liksom för de övriga benzimidazolerna.

Vattenlöslighet (mg/l)	10-40
pK <sub>a</sub>	3,75
Log K <sub>ow</sub>	3,9

Källa: Hoechst-Roussel 1993; Hoechst-Roussel 1995b; Hoechst-Roussel 1995c; Hoechst-Roussel 1995a

#### 4.2.5.1.2 Ekotoxikologiska data

		mg/l
Daggmask	LC <sub>50</sub> 14 dgr <i>Eisenia foetida</i>	1068 mg/kg
	LC <sub>50</sub> 28 dgr <i>Lumbricus terrestris</i>	180 mg/kg
	LOEC	120 mg/kg
	NOEC	56 mg/kg
Insekt	LD <sub>50</sub> 7 dgr <i>Onthophagus gazella</i> (dyngbagge)	> 770mg/kg
Växt	NOEC frögrodd	970
	NOEC sticklingtillväxt	36
	LOEC sticklingtillväxt	64
Fisk	LC <sub>50</sub> 21 dgr <i>Lepomis macrochirus</i>	0,019
	LC <sub>50</sub> 96 tim ospec. fisk	500
	24 tim <i>A. anguilla</i> (Ål), fysiologi och tillväxt	1-10
Kräftdjur	EC <sub>50</sub> 48 tim <i>D. magna</i>	0,014
Parasit (fisk)	pop.minsk. 24 tim <i>Pseudodactylogyrus</i>	1-10

Källor: :Hoechst-Roussel 1993; Hoechst-Roussel 1995b; Hoechst-Roussel 1995c; Hoechst-Roussel 1995a, Boxall et al. 2004b

#### 4.2.5.1.3 *Hantering/emissioner*

Det finns ett granulat och en oral suspension till nöt, häst, hund och katt, ett oralt pulver till svin, en oral suspension till får, en oral pasta till häst samt tabletter till hund och katt mot ett antal olika parasiter. Utöver detta ett oralt pulver som säljs i 2,5 och 5 kg förpackningar där ingen mer information finns.

Fenbendazol absorberas i ringa utsträckning och utövar sin huvudsakliga effekt i mag-tarmkanalen. Preparatet ges inblandat i foder för att förlänga den biologiska tillgängligheten/anthelmintiska effekten (FASS VET. 2005).

Fenbendazol metaboliseras i levern till sin sulfoxid och därefter till sulfon och aminer. Halveringstiden i serum för fenbendazol i rekommenderad dos efter oral administrering är 10 – 18 timmar hos nötkreatur och 12 – 18 timmar hos hund. Fenbendazol och dess metaboliter distribueras i hela kroppen och höga koncentrationer återfinns i levern. Utsöndring av fenbendazol och dess metaboliter sker huvudsakligen via faeces (>90%) och i mindre utsträckning via urin och mjölk. Uppgifter om att mellan 77- 90 % utsöndras i faeces och 7-14 % i urin beroende på djurslag finns i FASS VET (2005). Det finns även uppgifter om att 48 % utsöndras som modersubstans utsöndras via faeces och 65 % som oidentifierade metaboliter i urin (Hoechst-Roussel 1983, 1993).

#### 4.2.5.1.4 *Spridning/Omvandling i naturen*

Det sker ingen hydrolysl av fenbendazol vid pH 5, 7 och 9 och 25 °C i mörker. Labstudier visar att det är hårt bundet till jord och sediment och att även gäller dess eventuella metaboliter i faeces. Labexperiment indikerar låg bionedbrytning av fenbendazol. En exponeringsstudie av fisken *Lepomis macrochirus* (blå solaborre) visad på upptag de tre första dagarna av exponering och en biconcentrationsfaktor för hela kroppen beräknades till 240X. Vid flyttning av fisken till rent vatten sjönk halterna. (Hoechst-Roussel 1983, 1993).

Metronidazole, en benzamidazole som inte används inom veterinärmedicinen i Sverige, har halveringstider på 13,1-27 d i lerjord och 9,7-14,7 d i sandjord.

#### 4.2.5.1.5 *Förekomst i miljö*

Inga uppgifter.

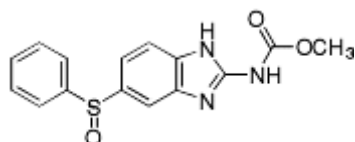
#### 4.2.5.1.6 *Bedömning av matris*

Funna uppgifter indikerar att fenbendazol kan vara relativt långlivat i naturen och att det kan tas upp av biota. De känsligaste arterna är två vattenlevande arter. Det troliga är att det binder till jord eller suspenderat material men det skulle behövas mer data, t. ex. sorptionkoefficienter i flera jordar för att kunna göra en bra bedömning. Jord och sediment är intressanta matriser, men man kan inte utesluta att ämnet även kan förekomma i vatten. Vissa vattenlevande organismer påverkas negativt vid låga halter av fenbendazol.

#### 4.2.5.1.7 *Analysmöjligheter*

Det finns ett antal vätskekromatografiska metoder för benzimidazoler i biologiskt material med LC-MS/MS (Msagati and Nindi 2001; De Ruyck et al. 2002; Mottier et al. 2003).

### 4.2.5.2 **Oxfendazol**



#### 4.2.5.2.1 *Allmän information*

Oxfendazol utövar en anthelmintisk effekt genom att hämma parasitens glukosupptag varvid energimetabolismen blockeras. Substansen har hög aktivitet (90-95%) mot matura och immatura stadier av nematoder i mag-tarmkanal (*Ostertagia*, *Cooperia*, *Haemonchus*, *Nematodirus* med flera arter) och lunga (*Dictyocaulus*) hos nötkreatur (FASS VET. 2005).

Vattenlöslighet (mg/l)	3,11-4,63	
pK <sub>a</sub>	3,54; 9,51	
Log K <sub>ow</sub>	1,95	
Ångtryck (Pa)	10 <sup>-4</sup> -10 <sup>-9</sup>	
K <sub>d</sub>	Sandy loam	6,4
	Silt loam	4,5
	Clay loam	15,7
K <sub>oc</sub>	Sandy loam	544
	Silt loam	546
	Clay loam	1570

Källa: Syntex Animal Health 1990

#### 4.2.5.2.2 *Ekotoxikologiska data*

		<u>mg/l</u>
Daggmask	NOEC	971
Bakterier	MIC el NOEC9	
Växt	NOEC pintoböna	0,912
	LOEC pintoböna	1,82
	NOEC raygräs	7,56
	LOEC raygräs	10
	NOEC vete	102
Fisk	LC <sub>50</sub> 96 tim trout	2,5
	LC <sub>50</sub> 96 tim, solaborre	2,7
Alg		
Kräftdjur	NOEC	0,12

Källor: Boxall et al. 2004b, Syntex Animal Health 1990

#### 4.2.5.2.3 *Hantering/emissioner*

Ett preparat finns i form av ett Intraruminalinlägg i vom eller nätmage med periodvis frisättning för profylaktisk behandling mot parasitär sjukdom förorsakad av matura och immatura mag-tarmnematoder (*Ostertagia*, *Cooperia*, *Haemonchus*, *Nematodirus* m fl arter) och lungmask (*Dictyocaulus*) hos förstaårsbetande nötkreatur. Efter varje tablettens frigörelse från bolusen absorberas cirka 77 % av tablettens oxfendazol innehåll och maximala serumkoncentrationer erhålls efter 16 - 31 timmar.

Oxfendazol distribueras i huvudsak till levern. Oxfendazol metaboliseras till den aktiva substansen fenbendazol samt sulfon- och aminföreningar. Oxfendazol utsöndras i huvudsak via faeces och urin (FASS VET. 2005).

#### 4.2.5.2.4 *Spridning/Omvandling i naturen*

Oxfendazol hydrolyseras långsamt eller inte alls vid pH 7 eller högre men fotolyseras snabbt sommartid. Den huvudsakliga hydrolysisprodukten är oxfendazolamin (Syntex Animal Health 1990).

Halveringstider vid hydrolysis (dygn)

<u>pH</u>	<u>gödsel</u>	<u>jord</u>
5,17	2983	297
6,58	946	103
7,19	383	49,8
8,56	33,8	24,1

Källa: Syntax Animal Health 1990

#### 4.2.5.2.5 *Förekomst i miljö*

Inga uppgifter.

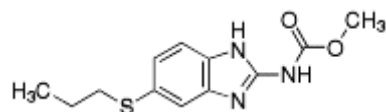
#### 4.2.5.2.6 *Bedömning av matris*

Oxfendazols låga vattenlöslighet, stabilitet och bindning till jord kan leda till ackumulering i jorden. Få data för jordlevande organismer har hittats. Liknar fenbendazol men används med största sannolikhet i mindre mängder. Inbindning till jord och transport med suspenderat material till vattendrag bör vara möjliga emissionsvägar för albendazolerna. Jord och sediment bör provtas men inte ens någon metod för analys av vatten har hittats.

#### 4.2.5.2.7 *Analysmöjligheter*

Se fenbendazol.

### 4.2.5.3 *Albendazol*



#### 4.2.5.3.1 *Allmän information*

Albendazol som tillhör gruppen bensimidazol utövar en anthelmintisk effekt genom att hos parasiterna påverka upptaget av glukos, inhibera polymerisation av microtubuli och/eller inhibera fumaratreduktas.

pK <sub>a</sub>	Albendazolsulfon	6,78		
	Albendazolsulfoxid	7,87		
	2-aminosulfon	9,35		
Log K <sub>ow</sub>		3,14		
		2,7		
	Albendazolsulfon	1,41		
	Albendazolsulfoxid	1,15		
K <sub>d</sub>			sulfoxid	
	silty loam	109,6	52,6	
	silty loam	501,2	6,3	
	loam	141,3	1,2	
	K <sub>oc</sub>	silty loam	13400	2900
		silty loam	27500	350
loam		7800	150	

Källor: PhysProp, SmithKline 1989)

#### 4.2.5.3.2 *Ekotoxikologiska data*

		mg/l	Sulfoxid	sulfon	2-amino-sulfon
Kräftdjur	EC <sub>50</sub> 48 tim <i>D. magna</i>	0,024	30	14	110
	NOEC	0,017	11	6,1	53

Källa: SmithKline 1989

#### 4.2.5.3.3 *Hantering/emissioner*

Det finns ett preparat som är en oral suspension mot ett antal parasiter hos får.

Albendazol fördelas i hela organismen och passerar över placenta. Albendazol metaboliseras snabbt till sulfoxid- och sulfonföreningar, båda troligtvis anthelmintiskt aktiva. Albendazol utsöndras via urin och faeces, cirka 50% av dosen återfinns efter 120 timmar. Albendazol fördelas i hela organismen och passerar över till placenta (FASS VET. 2005). Huvudandelen utsöndras via urinen som albendazol och tre huvudmetaboliter sulfon, sulfoxid, och 2-aminosulfon. Varav de sistnämnda utgör den största andelen.

#### 4.2.5.3.4 *Spridning/Omvandling i naturen*

Albendazol och dess huvudsakliga metaboliter albendazolsulfoxid, albendazolsulfon och 2-aminoalbendazolsulfon bryts ned fotolytiskt i vatten till allt mer polara föreningar (Weerasinghe et al. 1992). Halveringstiden vid fotolys i vattenlösning vid pH 7 var mellan 0,116 och 2,18 dygn för albendazol och dess metaboliter.

Nedbrytningen av albendazol i jord var låg, < 2 % hade försvunnit efter 180 dygn. I kolonnförsök för test av läckage stannade 82-90% av den applicerade radioaktiviteten kvar på kolonnen. Albendazol binder till jord men dess metabolter är med största sannolikhet rörligare (SmithKline 1989).

#### 4.2.5.3.5 *Förekomst i miljö*

Inga uppgifter.

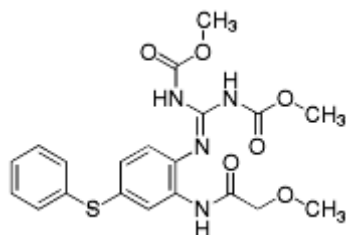
#### 4.2.5.3.6 *Bedömning av matris*

Som övriga benzimidazoler. Binder starkare till jord än oxfendazol. Används sannolikt i mindre mängder än fenbendazol.

#### 4.2.5.3.7 *Analysmöjligheter*

En metod för analys av rester i mat med LC/MS-detektion finns publicerad (Casetta et al. 1996) samt de som nämns för fenbendazol.

#### 4.2.5.4 Febantel



##### 4.2.5.4.1 Allmän information

Febantel tillhör gruppen probensimidazoler. Febantel är ett fenyylguanidinderivat som är olösligt i vatten, har låg löslighet i etanol och isopropanol, men är lösligt i aceton, kloroform, tetrahydrofuran och metylenklorid. Febantel utövar en anthelmintisk effekt genom att hos parasiterna påverka energiomsättningen (inhibition av fumaratreduktas i citronsyracykeln) (FASS VET. 2005). Febantel är enligt uppgift en s.k. ”prodrug” som omvandlas till fenbendazol och oxfendazol i kroppen

Log  $K_{ow}$  1,53

källa: ChemIDPlus

Inga ytterligare data relevanta för bedömning av dess uppträdande i miljön har hittats.

##### 4.2.5.4.2 Ekotoxikologiska data

Inga uppgifter.

##### 4.2.5.4.3 Hantering/emissioner

Det säljs ett granulat och en oral lösning till nöt får häst mot ett antal parasiter. Därutöver finns två kombinationspreparat för hund och katt samt en kombination av febantel och pyrantel för hund.

Halveringstid i plasma är hos får ca 24 timmar, svin 10–15 timmar, nöt ca 10 timmar och häst ca 9 timmar. Fördelning sker snabbt i hela organismen. Febantel ackumuleras inte i vävnader. Febantel metaboliseras snabbt och ett stort antal metaboliter förutom fenbendazol och oxytetracyklin bildas. Förloppen är inte fullständigt kända, men metaboliterna utgörs huvudsakligen av cykliska föreningar, oxidations- och/eller hydrolysisprodukter. Utsöndring sker hos får till ca 70% via faeces och till 20% via urin, hos svin till ca 45% via urin. (FASS VET. 2005)

##### 4.2.5.4.4 Spridning/Omvandling i naturen

Då febantel omvandlas till fenbendazol och oxfendazol innan utsöndring hänvisas till dessa.

##### 4.2.5.4.5 Förekomst i miljö

Inga uppgifter.

##### 4.2.5.4.6 Bedömning av matris

Då febantel omvandlas till fenbendazol och oxfendazol innan utsöndring hänvisas till dessa.

##### 4.2.5.4.7 Analysmöjligheter

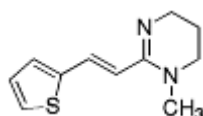
Inga uppgifter.



## 4.2.6 TETRAHYDROPYRIMIDINER

Detta är den ämnesgrupp av de antiparasitära medlen som hade högst försäljningsciffror år 2002, 3110 kg aktiv substans såldes (Odensvik 2003). Någon senare statistik finns inte och tidigare så fanns det ett preparat innehållande morantel som också tillhör denna grupp. Morantel ingick i ett intraruminalinlägg med kontinuerlig frisättning för nöt. Pyrantel ingår i fem produkter till häst, hund och katt och antas utgöra den större andelen av försäljningen.

### Pyrantel



#### 4.2.6.1.1 Allmän information

Pyrantel är ett bredverkande anthelmintikum (maskmedel) med en depolariserande neuromuskulärt blockerande effekt. Detta resulterar i spastisk paralytisk hos parasiten som utstöts från mag-tarmkanalen. En kolinesterasinhämande effekt bidrar även till de neuromuskulära effekterna. Hos bandmask hämmar pyrantel oxidationen av biologiskt aktiva aminer. Pyrantel är ett av de två vanligaste avmaskningsmedlen för häst (Osterman Lind 2005)

Vattenlöslighet (mg/l)	olöslig
Log K <sub>ow</sub>	3,14

Källa: ChemIDPlus

#### 4.2.6.1.2 Ekotoxikologiska data

Perinatale (perinatal = tiden kring födseln) effekter hos möss har påvisats (HSDB). För övrigt har inga uppgifter hittats.

#### 4.2.6.1.3 Hantering/emissioner

Pyrantel ingår i fem preparat som det finns information om i FASS varav två är orala pastor som ges till häst och fyra preparat som ges till hund eller katt. Ytterligare ett preparat utan uppgift finns. Styrkan tyder dock på att det är till för häst (FASS VET. 2005).

Majoriteten av svenska hästägare behandlar sina hästar varje höst med antingen pyrantel eller ivermektin (Osterman-Lind 2005).

Pyrantel ges i form av pyrantelpamoat och absorberas endast i ringa grad, 50–70% av dosen utsöndras oförändrad i faeces. Den absorberade andelen utsöndras i urinen som inaktiva metaboliter.

#### 4.2.6.1.4 Spridning/Omvandling i naturen

Inga uppgifter.

#### 4.2.6.1.5 Förekomst i miljö

Inga uppgifter.

#### **4.2.6.1.6** *Bedömning av matris*

Som det enda ämnet som saluför i sin grupp är användningen i kg räknat mycket hög. Hur mycket som används till olika djurslag är naturligtvis svårt att säga men det är en av de två vanligaste ämnena för att behandla mask hos häst och det första fyndet av resistens påvisade i en ny avhandling Osterman Lind (2005).

Att så lite data relevant för miljöbedömning hittats är otillfredställande särskilt för ett ämne som används i så stor mängd. Mer data om eventuell persistens sorption och ekotoxikologi behövs.

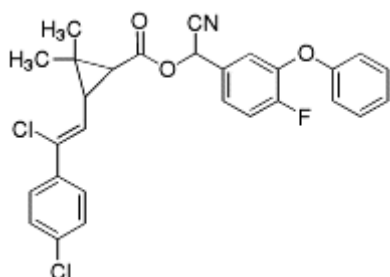
#### **4.2.6.1.7** *Analysmöjligheter*

Ingen uppgift.

## 4.2.7 PYRETRINER OCH PYRETROIDER

Tre veterinärmedicinska ämnen ingår i gruppen med pyretriner och pyretroider (deltametrin, permetrin och flumetrin). Av dessa är det bara flumetrin som används till djur inom jordbruket. År 2002 såldes totalt 198 kg aktiv substans inom denna grupp (Odensvik 2003).

### 4.2.7.1 Flumetrin



#### 4.2.7.1.1 Allmän information

Flumetrin, tillhör gruppen syntetiska pyretroider. Flumetrin är ett kontaktgift, som verkar på parasitens nervsystem och förorsakar konvulsioner, paresis och död inom 10–15 minuter.

Inga data har hittats men med största sannolikhet har ämnet låg vattenlöslighet och hög sorption till jord och sediment liksom andra pyretroider som används som bekämpningsmedel.

#### 4.2.7.1.2 Ekotoxikologiska data

Inga uppgifter. Pyretroider är dock genomgående mycket toxiska för akvatiska organismer och har låga riktvärden för ytvatten (ex. deltametrin har ett riktvärde på 0,0002 µg/l).

#### 4.2.7.1.3 Hantering/emissioner

Det finns ett preparat som är en bruksfärdig, lätt viskös lösning avsedd att hållas på djuret för behandling av skabbkvalster på nöt. Behandling av lusflugor, pälsätande och blodsugande löss på nöt och får. Profylax och behandling av fästingar på nöt och får. Flumetrin har låg toxicitet för varmblodiga djur, då det vid eventuell absorption genom huden till övervägande del hydrolyseras till inaktiv substans. Flumetrin ackumuleras ej i omgivningen utan bryts ned i närvaro av organiskt material (FASS VET. 2005). Den sista utsagan är något oklar men det är den uppgift som finns i FASS VET.

Då preparatet används på utvärtes för pälsätande och blodsugande parasiter och inte absorberas genom huden i någon högre grad bör den största emissionsvägen vara avrinning eller avtvättning av ämnet från päls och hud. För betande djur hamnar det då direkt i recipienten, i det fallet mark och eventuellt vattendrag om det sker någonting av avrinning.

#### 4.2.7.1.4 Spridning/Omvandling i naturen

Halveringstid i vatten:

Förorenat vatten 20 °C >9 mån

Rent vatten 30°C >3mån

Källa: Boxall 2004 et al.

Enligt FASS VET är ämnet lättnedbrytbart, vilket innebär liten risk för att det ska spridas i miljön. Ovanstående resultat (Boxall et al. 2004b) tyder dock på att ämnet kan vara långlivat med påföljande risk för resthalter i vattenmiljön.

#### **4.2.7.1.5 Förekomst i miljö**

<u>Vatten</u>	( <u>µg/l</u> )
Ytvatten	0,001-2,19

Källa: Boxall et al. 2004b

#### **4.2.7.1.6 Bedömning av matris**

Flumetrin bör, liksom övriga pyretroider, företrädesvis hamna i jord, sediment och suspenderat material vid utsläpp i miljön. Analyser visar dock att det kan förekomma mätbara halter i ytvatten.

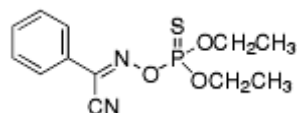
#### **4.2.7.1.7 Analysmöjligheter**

Bör finnas en metod i eller kopplad den rapport från Storbritanniens naturvårdsverk där ovanstående miljöfynd finns rapporterat. Bör också kunna analyseras med samma metoder som de pyretroider som används inom jordbruket som insekticider (analyser av pyretroider i vatten och sediment görs fortlöpande inom den nationella miljöövervakningen i jordbruksområden).

## 4.2.8 ORGANISKA FOSFORFÖRENINGAR

Det ingår bara ett ämne i denna grupp och under år 2002 såldes 346 kg aktiv substans

### 4.2.8.1 Foxim



#### 4.2.8.1.1 Allmän information

Foxim tillhör gruppen organiska fosforföreningar och utövar en insekticid och acaricid effekt genom att hos parasiterna påverka den neuromuskulära transmissionen p g a kolinesterashämning.

Vattenlöslighet (mg/l)	4,1
Log $K_{ow}$	4,39
Ångtryck (Pa)	$2,11 \times 10^{-3}$
Henrys konstant (Pa-m <sup>3</sup> /mol)	$1,53 \times 10^{-1}$

Källa: PhysProp

#### 4.2.8.1.2 Ekotoxikologiska data

Kan misstänkas ha effekt på insekter och eventuellt annan biota. Inga uppgifter har hittats.

#### 4.2.8.1.3 Hantering/emissioner

Två preparat finns på marknaden. De ges till svin respektive till svin, får och hund och appliceras på huden. Den aktiva substansen absorberas genom huden, varför systemisk effekt uppnås. Foxim har vid normaldosering hög aktivitet mot larver, nymfer och vuxna stadier av löss, loppor, skabbkvalster och fästingar (FASS VET. 2005).

Möjliga emissionsvägar är spill, ”avrinning”, från betande djur av det som inte tas upp samt utsöndring av den genom huden upptagna substansen. Inga uppgifter finns om metabolism i djuret. om man antar att foxim kommer ut i oförändrad form hamnar det gödsel och kan utöva insekticid effekt i dynga och jord.

#### 4.2.8.1.4 Spridning/Omvandling i naturen

Troligen är foxim inte så lättroligt. Eventuellt kan det bioackumuleras. Den har lägst ångtryck och Henrys konstant av de som finns angivna och kan möjligen avgå till viss del till luft.

#### 4.2.8.1.5 Förekomst i miljö

Inga uppgifter.

#### 4.2.8.1.6 Bedömning av matris

Foxims log  $K_{ow}$  indikerar att ämnet skulle kunna bioackumuleras. Med de uppgifter som hittats är det svårt att bedöma vad som är den huvudsakliga emissionsvägen. Spill från behandlade djur kan hamna direkt i recipienten dvs jord, grundvatten och eventuellt ytvatten och sediment genom avrinning eller i avlopp i stallarna och vidare till reningsverk eller eventuellt direkt ut i miljön.

#### **4.2.8.1.7    *Analysmöjligheter***

Ingen uppgift, men den bör kunna analyseras med en metod som används för bekämpningsmedel inom samma ämnesklass.



Källor: (Merck & Co. 1983; Merck & Co. 1985; Merck & Co. 1990; Merck & Co. 1991; Merck & Co. 1996)

#### 4.2.9.1.2 *Ekotoxikologiska data*

Fågel	LD <sub>50</sub> , oral akut, gräsand	85 mg/kg
	LC <sub>50</sub> , 8 dygn subakut, diet, gräsand	383 mg/kg
	NOEC, Repr., 18 mån kronisk födoexp.	12 mg/kg
	LD <sub>50</sub> , oral akut, bobwhite quail (vaktel)	2000 mg/kg
	LC <sub>50</sub> , 8 dygn subakut, diet, bobwhite quail (vaktel)	3102 mg/kg
Daggmask	LC <sub>50</sub> , 28 d <i>Eisenia foetida</i>	315 mg/kg jord
	NOEL, 28 d <i>Eisenia foetida</i>	12 mg/kg jord
	LC <sub>50</sub> 28 d <i>Eisenia foetida</i>	18-100 mg/kg jord
	EC <sub>50</sub> , repr., 21 d <i>Enchytraeus crypticus</i>	36 mg/kg torrsvikt
	NOEC, repr., 21 d <i>Enchytraeus crypticus</i>	3 mg/kg
Insekt	EC <sub>50</sub> 24tim <i>Scatophaga stercoraria</i> (larvae) developmenetal abnormalities	0,051 mg/l 0,0005 mg/l
	LOEL (förekomst av larver i dynga) <i>Scarabaeidae</i>	0,250 mg/kg dynga
Hoppstjärt	LC <sub>50</sub> , <i>Folsomia fimetaria</i>	8,4 mg/kg torrsvikt
	EC <sub>50</sub> , reproduktion, <i>Folsomia fimetaria</i>	1,7 mg/kg torrsvikt
	NOEC, reproduktion, <i>Folsomia fimetaria</i>	0,3 mg/kg torrsvikt
Jordresp. Bakterier	Nitrifikation och respiration, NOEC	30 µg/kg
	Standardtester, NOEC	2 mg/kg
Fisk	LC <sub>50</sub> , 96 tim <i>Salmo gairdneri</i>	0,003 mg/l
	NOEC, 96 tim <i>Salmo gairdneri</i>	0,9 mg/l
	LC <sub>50</sub> 96 tim <i>Lepomis macrochirus</i> blå solaborre	0,005 mg/l
Alg	NOEL <i>Chlorella pyrenoidosa</i>	> 9,1 mg/l
	LC <sub>50</sub> 14d <i>Chlorella pyrenoidosa</i>	>10000 mg/l
Kräftdjur	LC <sub>50</sub> , 48 tim, <i>Daphnia magna</i>	0,025 µg/l
	NOEL (dödlighet), 48 tim, <i>D. magna</i>	0,01 µg/l
	MATC (21 dygn max. accept. Toxicant conc.) <i>D. magna</i>	0,004 µg/l
	LC <sub>50</sub> 96 tim <i>Gammarus spp</i> sötvattenmärla	0,033 µg/l
Havslevande arter LC <sub>50</sub> -värden mellan 0,000026-460 mg/l; median 0,35mg/l		

Källor: Boxall et al. 2004b, LV 2004, Merck & Co

#### 4.2.9.1.3 *Hantering/emissioner*

Femton preparat varav fem injektionsvätskor för nöt ren och svin, fem orala pastor eller geler till häst, tre vätskor för utvärtes bruk till nöt, en oral lösning till får samt en mix för inblandning i foder till svin. En oral gel till häst är ett kombinationspreparat även innehållande prazikvantel. I vävnader fördelar sig ivermektin i ordning: lever > fett > muskel vid applikationsstället > njure > övrig muskel. Ivermektin är starkt lipofilt och penetrerar vävnaderna kring parasitens lokalisering. Ivermektin lagras i fett varifrån det frisätts långsamt och konverteras i levern till mindre fettlösliga metaboliter genom oxidativ biotransformering.

Oavsett administrationsätt utsöndras ivermektin huvudsakligen i feaces och metaboliseras endast i ringa grad. Utsöndrat ivermektin kan inaktiveras genom bindning till jord och bryts ned av UV-ljus.



Enligt en studie utgörs den utsöndrade mängden av c:a en tredjedel ivermektin en tredjedel 3"-O-desmetyl och moderssubstansliknande metaboliter och en tredjedel polära metaboliter i ett försök med ivermektin i foder till svin (Merck & Co).

Emissionen sker genom spridning sv kontaminerat gödsel eller genom spill eller "avrinning" från djur som behandlats utvärtes.

#### 4.2.9.1.4 *Spridning/Omvandling i naturen*

Ivermektin utsöndras i aktiv form i feces och är toxiskt för larver till vissa dynglevande insekter såsom dyngflugor och dyngbaggar. Varaktigheten av den toxiska effekten i feces varierar beroende på art och livscykelstadium. Studier visar att när ivermektin kommer i kontakt med jorden så binds det snabbt och hårt till jordpartiklar och blir därigenom inaktivt. Om defekation sker direkt i mindre vattendrag finns en viss risk att koncentrationen av ivermektin i vattnet når en nivå som är toxisk för känsliga vattenorganismer. Daggmaskar som lever av feces från behandlade djur påverkas inte (FASS VET. 2005).

En studie visar att 40-45% moderssubstans av den totala mängden återfanns i dynga efter ungtjurar, 60-70 % från får och 40% från svin resten huvudsakligen polära metaboliter. I en annan studie fann man 3,8 mg/ kg torrsbstans i dynga från nöt 2 dagar efter injektion, 1,6 och 0,3 efter 7 respektive 17 dagar (dansk rapport).

	<u>Halveringstid (dygn)</u>
Fotodeg. i vatten	<0,5
Jord/feces mix(sommar)	4-7
Jord/feces mix (vinter)	91-217
Sandy loam soil	14-28
Clay soil	28-56
Sandy soil	56

Källa: Boxall et al. 2004b

#### 4.2.9.1.5 *Förekomst i miljö*

<u>Vatten</u>	<u>(µg/l)</u>
Avrinning	<1,1-4,4

<u>Jord, sediment, gödsel (µg/kg)</u>	<u>Land</u>
Sediment spår-6,8	Irland
Jord 0,1-2	USA
Kogödsel 12-17	USA
0-9000	Danmark
200-3800	Tanzania
70-360	Australien
353	USA
13-80	USA
240-270	USA
Svingödsel 220-240	USA
Fårgödsel 630-714	USA
Hästgödsel 0,05-8,47	USA

Källa: Boxall et al. 2004b

Koncentrationer i dynga har visat sig kunna uppgå till 10 mg/kg kort efter dosering. Halter mellan 0,2 och 10 mg/kg refererade i en rapport från det danska naturvårdsverket (Halling-Sørensen et al. 2002a).

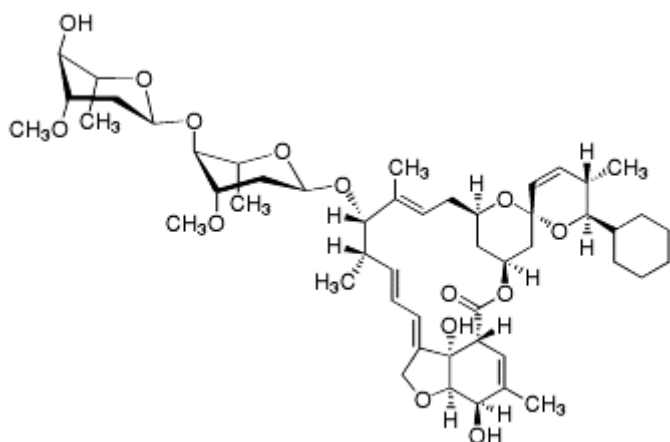
#### 4.2.9.1.6 *Bedömning av matris*

Ivermektin har främst analyserats i gödsel och jord men många av de, enligt ekotoxdata, känsliga arterna är vattenlevande. Ivermektin kan förväntas binda till fasta matriser men även om det finns i sediment eller i suspenderat material kan det vara tillgängligt för vissa vattenlevande organismer.

#### 4.2.9.1.7 *Analysmöjligheter*

En metod för sediment med metanolextraktion och HPLC med fluorescense-analys har publicerats av Cannavan et al. (Cannavan et al. 2000) med en detektionsgräns på 0,5 µg/kg. Ivermektin har också analyserats i avvinningsvatten (Nessel, 1989). Fler rapporterade detektionsgränser är 1 µg/kg jord och 10 µg/kg gödsel (Nessel, 1989) 30 µg/kg gödsel (Sommer och Stefansen, 1993).

### 4.2.9.2 Doramektin



#### 4.2.9.2.1 *Allmän information*

Doramektin är isolerat ur fermentationsprodukter (avermektiner) från jordorganismen *Streptomyces avermitilis*. Avermektiner binds till receptorer, vilka ökar kloridjonpermeabiliteten. Detta medför en störning av aktiviteten i motoriska neuroner hos nematoder och muskelceller hos artropoder, varvid parasiterna paralyseras och dör.

Vattenlöslighet (mg/l)	0,025	
Log $K_{ow}$	4,41	
$K_d$	texas silty clay loam	70,8
	California clay loam	234
	Mississippi silty clay loam	562
	kogödsel	15600
$K_{oc}$	Texas silty clay loam	7520
	California clay loam	13300
	Mississippi silty clay loam	86900
	kogödsel	34100

Källa: (Pfeizer 1996a; Pfeizer 1996b; Pfeizer 1996c)

#### 4.2.9.2.2 *Ekotoxikologiska data*

Daggmask	NOEC daggmask	<u>mg/l</u>
Insekt	LC <sub>90</sub> <i>Ontophagus gazella</i>	2
	LC <sub>50</sub> <i>O. gazella</i> (dynglevande skalbagge)	38,3
		12,5

	LC <sub>50</sub> <i>Haematobia irritans</i> hornfluga	3
Bakterier	MIC el NOEC mikrober	40
Växt	NOEC	1,6
Fisk	LC <sub>50</sub> 96 tim <i>Lepomis macrochirus</i>	11
	LC <sub>50</sub> 96 tim <i>Salmo gairdeneri</i>	5,1
Kräftdjur	NOEC 48 tim <i>Daphnia magna</i>	0,025

Källa: Boxall et al. 2004b

#### 4.2.9.2.3 *Hantering/emissioner*

Det finns tre preparat på marknaden varav en lösning för utvärtes bruk till nöt och två injektionsvätskor till svin respektive får nöt och ren. De används för behandling av gastrointestinala nematoder, lungmask, ögonmask, nötstyng, sugande och bitande löss, skabb samt hornfluga hos nötkreatur; skabb, gastrointestinala nematoder, lungmask, njurmask och blodsugande löss hos svin; gastrointestinala nematoder, lungmask och artropoder hos får och för behandling och kontroll av korm och nässvalgkorm hos ren.

Doramektin och dess metaboliter utsöndras i huvudsak via faeces till 87% och mindre än 1% utsöndras via urinen (FASS VET. 2005). Även den utvärtes applicerade substansen utsöndras i faeces (Pfizer 1996).

Emissionen sker genom spridning av kontaminerat gödsel eller spill och ”avrinning” från djur som behandlats utvärtes.

#### 4.2.9.2.4 *Spridning/Omvandling i naturen*

Binder snabbt och hårt till jord och bedöms bli inaktiverat över tiden (Pfizer 96).

	<u>Halvering (dygn)</u>
Fotokemisk nedbrytning	4,5 timmar
Clay loam	79
Silt loam	62
Loam	61

Källa: Pfizer 1996

#### 4.2.9.2.5 *Förekomst i miljö*

Inga uppgifter.

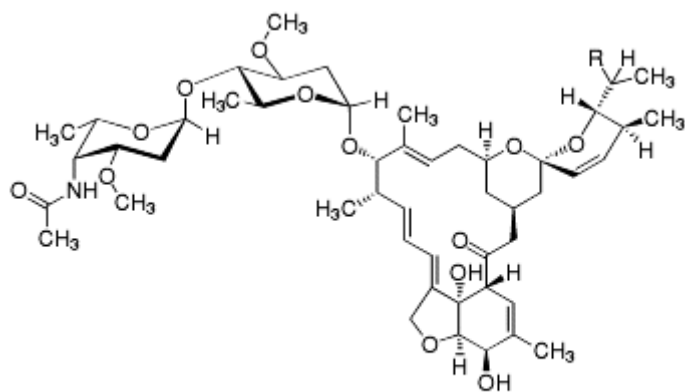
#### 4.2.9.2.6 *Bedömning av matris*

Bör bedömmas på samma sätt som ivermektin.

#### 4.2.9.2.7 *Analysmöjligheter*

Bör kunna analyseras med sama metod som ivermektin.

### 4.2.9.3 *Eprinomektin*



komponent B<sub>1a</sub>, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>      komponent B<sub>1b</sub>, R = CH<sub>3</sub>

#### 4.2.9.3.1 *Allmän information*

Eprinomectin är en endectocid (substans verksamt mot både endo- och ectoparasiter) som tillhör gruppen makrocycliska laktoner. Den binder selektivt och med hög affinitet till glutamatreglerade kloridjonkanaler som förekommer i ryggradslösa djurs nerv- och muskelceller. Detta leder till en ökad permeabilitet av kloridjoner och en hyperpolarisering av nerv- eller muskelceller, vilket i sin tur leder till parasitens förlamning och död (FASS VET. 2005).

Eprinomectin kan också interagera med andra liknande kloridjonkanaler, till exempel de som regleras av GABA. Eprinomectin har god säkerhetsmarginal vilket är kopplat till att däggdjur inte har glutamatreglerade kanaler samt att substansen har en låg affinitet till andra, hos däggdjuren förekommande, ligandreglerade kloridjonkanaler. Eprinomectin passerar inte blod-hjärnbarriären under normala förhållanden.

Knappt några data relevanta för miljöbedömning har hittats. Man kan dock anta att dess egenskaper och beteende i miljön liknar övriga avermektiner.

#### 4.2.9.3.2 *Ekotoxikologiska data*

		<u>mg/l</u>
Daggmask	NOEC	295
Växt	MIC el NOEC	1000

Källa: Boxall et al. 2004b

#### 4.2.9.3.3 *Hantering/emissioner*

Det finns en vätska för utvärtes bruk för profylaktiskt och terapeutisk behandling mot parasitär sjukdom förorsakad av nematoder, löss och skabbkvalster hos nötkreatur (inklusive lakterande mjölkkor).

Biotillgängligheten av topikalt administrerat eprinomectin hos nötkreatur är omkring 30%. Endast små mängder metaboliseras efter topikal administrering. Mängden av totala resthalter är i ordning; lever > njure > fettvävnad > muskel. Substansen utsöndras huvudsakligen via faeces (FASS VET. 2005).

#### 4.2.9.3.4 *Spridning/Omvandling i naturen*

Som för övriga avermektiner.

#### 4.2.9.3.5 *Förekomst i miljö*

Inga uppgifter finns.

#### **4.2.9.3.6** *Bedömning av matris*

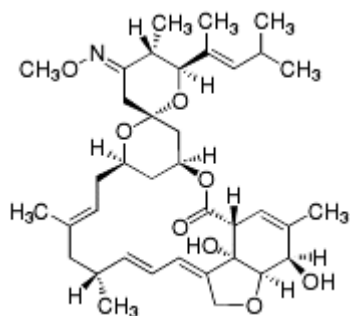
Som för övriga avermektiner.

#### **4.2.9.3.7** *Analysmöjligheter*

Bör kunna analyseras med samma metod som ivermektin.

## 4.2.10 MAKROCYKLISKA LAKTONER - MILBEMYCINER

### 4.2.10.1 Moxidectin



#### 4.2.10.1.1 Allmän information

Moxidectin tillhör en grupp fermentationsprodukter, milbemyciner, utvunna från jordmikrober. Kemiskt klassificeras milbemycinerna som makrocykliska laktoner.

Moxidectin har antiparasitär effekt mot ett brett spektrum av endo- och ectoparasiter och är en makrocyklisk lakton av andra generationen, tillhörande familjen milbemyciner. Moxidectin interagerar med kloridkanaler som regleras av GABA och glutamat. Nettoeffekten blir att öppna kloridkanalerna i de postsynaptiska bindningsställena för att möjliggöra inflöde av kloridjoner och därigenom inducera ett irreversibelt vilostadium. Detta resulterar i paralytisk och död hos exponerade parasiter (FASS VET. 2005).

Vattenlöslighet (mg/l)	0,51
Log $K_{ow}$	4,77
Ångtryck (Pa)	$<10^{-5}$
$K_{oc}$	loamy sand 41379
	sandy loam 28448
	loam 20215
	silt loam 18666

Källa: (Fort Dodge Animal Health 1997)

#### 4.2.10.1.2 Ekotoxikologiska data

Uppgifter saknas.

#### 4.2.10.1.3 Hantering/emissioner

Det finns ett preparat i form av en oral gel mot nematoder och stygflugelarver hos häst. Resterande sex preparat på marknaden är ektoantiparasitikum för hund och katt. Ett anthelmintikum (maskmedel), en insekticid och acaricid mot nematoder, löss, stygflugelarver och skabbkvalster hos nötkreatur i form av en injektionsvätska avregistrerades 2005-09-30.

Moxidectin distribueras till kroppens vävnader, men till följd av dess lipofila egenskaper koncentreras den selektivt i fettvävnad. Eliminationshalveringstiden är 28 dagar. Moxidectin undergår partiell

biotransformering genom hydroxylering och den enda signifikanta eliminationsvägen är via faeces (FASS VET. 2005).

Eventuell emission sker genom spridning av kontaminerad hästgödsel.

#### **4.2.10.1.4 *Spridning/Omvandling i naturen***

Ingen uppgift.

#### **4.2.10.1.5 *Förekomst i miljö***

Inga uppgifter.

#### **4.2.10.1.6 *Bedömning av matris***

Bör kunna bedömmas på samma sätt som avermektinerna.

#### **4.2.10.1.7 *Analysmöjligheter***

Inga uppgifter.

## 5. UTVÄRDERING OCH PRIORITERINGAR

Urvalskriterier för prioritering av svenska veterinärmedicinska substanser att inkludera i screeningen har varit i vilken mängd ämnet används, om användningen kan misstänkas ske koncentrerat i tid och rum, ämnenas omsättning i och utsöndring ur djuret, deras uppträdande i miljön som t.ex. persistens i gödsel, jord, vatten och sediment, läckagebenägenhet, samt toxicitet och därmed risken för effekter i miljön. Bristen på tillgängliga data för allt från statistik till beteende och effekter i miljön har gjort bedömningen svår och för flera av ämnena skulle mer data behövas tas fram. Men även en screening i miljön ger naturligtvis mer information om dessa ämnen.

Den mest omfattande användningen av alla i rapporten ingående ämnen, och för vilka det finns svensk statistik, utgörs av penicilliner. Denna grupp av substanser har även en omfattande internationell användning och har ingått i flera olika miljöundersökningar. Trots detta hittas de sällan i miljön. Orsaken är troligen dess snabba nedbrytning. Flera av dem har dock en hög toxicitet för alger varför eventuell risk för vattenmiljön skulle kunna föreligga vid läckage av urin och spillning från betande djur i vattendragens närhet. Penicilliner används för att bota alla olika djurgrupper i Sverige.

Tetracykliner är en grupp ämnen som har en relativt hög användning i Sverige. Drygt hälften av användningen är för gruppbehandling (dvs för att behandla hela djurbesättningar) vilket innebär en koncentrerad användning som därmed riskerar leda till större utsläpp jämfört med individuell behandling av enstaka djur. Tetracyklinerna har visat sig vara stabila med en relativt stark sorption till jord och sediment. Sannolikt kan tetracykliner finnas kvar i gödseln även efter lagring. Olika undersökningar har även visat att de är toxiska för bakterier och vissa vattenlevande organismer. Tetracykliner används till svin och nötkreatur i Sverige.

Makroliderna är en annan grupp av ämnen som, i likhet med tetracyklinerna, till stor del används för gruppbehandling. Användningen är också i samma storleksordning som för tetracykliner. I Sverige gruppbehandlas svin och fjäderfä med makrolider, övrig användning (individuell behandling) av makrolider gäller svin och nötkreatur. Metabolismen av makrolider i djuren är minimal och en stor del av dosen kan förväntas utsöndras oförändrad. Däremot bryts de ner relativt snabbt i gödsel och jord. *Tylosin*, som är det huvudsakliga ämnet i gruppen, är toxiskt för alger. I statistiken ingår även linkosamider varav en har en begränsad användning inom jordbruket.

Fluorokinolonerna används till nöt och svin samt till gruppbehandling av fjäderfä. Fluorokinoloner utsöndras till stor del oförändrade och till viss del som aktiva substanser. Förutom att de kan fotodegraderas i vatten är de långlivade i naturen och kan liksom tetracyklinerna komplexbinda i jorden. De är toxiska mot bakterier.

Sulfonamider har den näst högsta användningen av de antibakteriella veterinärmedicinska ämnena i Sverige. De används huvudsakligen för sin antibakteriella verkan till individuell behandling av nötkreatur, svin, häst och får, men det finns även ett preparat till fjäderfä som har antiparasitär verkan. Sulfonamider metaboliseras till viss del innan de utsöndras. Det är oklart i hur hög utsträckning de transporteras till grundvattnet men dess läckagebenägenhet är högre än för tetracyklinerna. De är stabila i vatten.

Trimetoprim som ges i kombination med sulfonamider har visat sig finnas i både ingående och utgående vatten från svenska avlopp.

Aminoglykosider metaboliseras inte innan de utsöndras. De fotodegraderas däremot lätt. *Dihydrostreptomycin* är ett av ämnena i gruppen och troligen det vanligaste då det företrädesvis används i kombinationspreparat med penicillin. *Dihydrostreptomycin*, och även *streptomycin* som inte används i Sverige, är toxiskt mot alger.



Pleuromutiliner används till svin och huvudsakligen för gruppbehandling. Det är framförallt *tiamulin* som hör till den här gruppen. Det bryts ned till övervägande delen innan utsöndring. *Tiamulin* har visat sig vara toxisk för alg.

Benzimidazoler har relativt hög användning och är relativt stabila. *Fenbendazol* som är den mest använda är toxisk för vattenlevande organismer och kan tas upp av biota.

Makrocycliska laktoner består till största delen av avermektiner bland vilka *ivermektin* är den vanligaste. De används till häst, nöt, svin, ren och får. *Ivermektin* är ett av de vanligaste avmaskningsmedlet för häst. Det har studerats i gödsel och jord och har visat sig påverka nedbrytningen av gödsel. *Ivermektin* är toxiskt för insekter och för vattenlevande organismer.

Tetrahydropyrimidiner hade den absolut största användningen räknat i mängd substans av de antiparasitär ämnesgrupperna 2002. *Pyrantel* är idag det enda ämnet och används till häst. Ämnet utsöndras till 50-70 % i oförändrad form. Mycket begränsad information har hittats om *pyrantel*. Då en stor del av ämnet utsöndras oförändrad och stora mängder används bör mer data tas fram då ämnet bevisligen har biologisk effekt eftersom det används mot parasiter.

I gruppen organiska fosforföreningar finns endast ett ämne som används till svin. Det appliceras utvärtes, men tas delvis upp av huden. Inga uppgifter om metabolism. Men det är inte osannolikt att mycket av applicerad dos kommer ut oförändrad i miljön.

Av pyretroiderna används endast *flumetrin* till nöt och får. Informationen om livslängd i naturen är motsägelsefull. Ämnet kan misstänkas ha effekt på biota i naturen men används i relativt liten mängd.

De ämnesgrupper som vi anser bör ha högst prioritet i screeningen 2006 är:

- **tetracykliner** p.g.a. sin stabilitet i miljön, att det används relativt mycket och delvis i koncentrerad form som gruppbehandling,
- **makrolider** eftersom de används i gruppbehandling och utsöndras i oförändrad form,
- **fluorokinoloner** främst eftersom de är mycket långlivade i naturen och att det även där sker en viss gruppbehandling,
- **makrocycliska laktoner (avermektiner)** p.g.a. de effekter man sett att ivermektin har,
- **benzimidazoler** p.g.a. hög användning, relativ stabilitet och risk för effekt på biota,
- **sulfonamider** p.g.a. den höga användningen
- **trimetoprim** som används tillsammans med sulfonamiderna och har hittats i svenska avloppsreningsverk
- **tetrahydropyrimidiner** p.g.a. hög användning och avsaknad av information

Helst bör man även undersöka om **penicillinerna (β-laktamerna)** kommer ut i naturen trots sin instabila natur då användningen är hög, **dihydrostreptomycin** som inte metaboliseras och är relativt toxiskt mot vattenlevande organismer, **pleuromutilinen tiamulin** eftersom det används i gruppbehandling till ett djurslag, **organiska fosforföreningar (foxim)** då man kan anta att ämnet är relativt stabilt och ev. toxiskt, **pyretroider (flumetrin)** då det kan misstänkas vara toxiskt för biota och dess livslängd i naturen oklar.

Traziner, halofuginon och kinolinderivat används i små mängder till svin, spädkalv respektive häst och antas p.g.a. det inte utgöra någon risk för miljön.

Vattenfasen bör vara en prioriterad matris för veterinärmedicinska ämnen. Det är den mest biotillgängliga matrisen och även tetracykliner, som förväntas binda relativt hårt till jord har hittats i ytavrinning från jordbruksmark samt i grundvatten.

Yt- och grundvatten i områden med intensiv djurhushållning föreslås vara prioriterade matriser. Lämpliga områden med djurhushållning väljas ut efter samråd med Jordbruksverket. För de ämnen som

har en hög benägenhet att bindas till jord föreslås att man kompletterar med jord och/eller sedimentprover.

För de flesta av de antibakteriella ämnena finns det metoder för en eller flera tillsammans av ämnesgrupperna, både för vatten och jord. Det gäller tetracyklinerna, sulfonamiderna, fluorokinolonerna, makroliderna och penicillinerna samt även trimetoprim. För de antiparasitära avermektinerna finns det främst metoder för jord och gödsel men ivermektin har även analyserats i vattenavrinning. För fenbendazolerna har endast metoder för biologiskt material hittats men de bör kunna vara utgångspunkt för analyser av andra matriser. Alla ingående ämnena i dessa grupper som används inom veterinärmedicinen i Sverige är dock inte validerade i alla metoderna. Alla enskilda ämnen i de prioriterade grupperna används är inte heller lika högprioriterade eftersom de inte används inte samma mängd eller i samma typ av preparat. Det är framförallt de mest använda ämnen inom grupperna, vilket man i nuläget får gissa sig till utifrån antal och typ av preparat, samt de som används till gruppbehandling som det finns störst anledning att analysera. Ibland kan man dock få de övriga ”på köpet” i samma metod. För pyrantel, den enda tetrahydropyrimidin som används idag, har ingen analysmetod hittats. Det finns dock ett behov att samla mer information om detta ämne eftersom det används i så stor mängd.

## 6. FÖRKORTNINGAR

**$K_d$**  Ett ämnes fördelning mellan jord och vatten. Används för att bedöma ett ämnes sorption till jord

**$K_{oc}$**  Jordsorptionen korrigerad för jordens innehållet av organiskt kol. Beräknas från  $K_d$ .

**$K_{ow}$**  fördelningen av ett ämne mellan oktanol och vatten. Kvoten mellan andelarna av det tillsatta ämnet i respektive vätskefas beror på ämnets fettlöslighet. Logaritmen för  $K_{ow}$  används som mått på ämnets potential för biokoncentration i vattenlevande organismer.

**$pK_a$**  Syrakonstanten (el. dissociationskonstanten), anger det pH-värde då det finns lika mycket dissocierad som odissocierad syra.

**LOEC** (lägsta observerbara effektnivå)

**MIC** (lägsta tillväxthämmande koncentration)

**NOEC** (No Observed Effect Concentration): den högsta testkoncentrationen av ett ämne vid vilken ingen effekt observeras. Förutsätter att effekt observeras vid en högre testkoncentration.

**NOEL** (No Observed Effect Level) Se NOEC.

**EC50 (Effect Concentration 50 %)**: den koncentration av ett ämne som leder till en viss effekt, t.ex. immobilisering, på hälften av testorganismerna.

**LC50 (Lethal Concentration 50 %)**: den koncentration av ett ämne som dödar hälften av testorganismerna.

**LC/MS** Analysmetod med vätskekromatografisk (liquid chromatography) separering och masspektrometrisk detektion.

## 7. REFERENSER

- Al-Ahmad, A., F. D. Daschner, et al. (1999). "Biodegradability of cefotiam, ciprofloxacin, meropenem, penicillin G, and sulfamethoxazole and inhibition of waste water bacteria." Archives of Environmental Contamination and Toxicology **37**(2): 158-163.
- Alder, A. C., C. S. McArdell, et al. (2004). Environmental exposure of antibiotics in wastewaters, sewage sludges and surface waters in Switzerland. Pharmaceuticals in the Environment. K. Kümmerer. Berlin, Springer.
- Alexy, R., A. Schöll, et al. (2004). What do we know about antibiotics in the environment? Pharmaceuticals in the Environment. K. Kümmerer. Berlin, Springer.
- Björklund, H. V., C. M. I. Råbergh, et al. (1991). "Residues of oxilinic acid and oxytetracycline in fish and sediments from fish farms." Aquaculture **9**(1): 85-96.
- Boxall, A., P. Kay, et al. (2004a). Fate of veterinary medicines applied to soils. Pharmaceuticals in the Environment. K. Kümmerer. Berlin, Springer.
- Boxall, A. B. A., P. Blackwell, et al. (2002). "The sorption and transport of a sulphonamide antibiotic in soil systems." Toxicology Letters **131**(1-2): 19-28.
- Boxall, A. B. A., L. A. Fogg, et al. (2004b). Veterinary medicines in the environment. Reviews of Environmental Contamination and Toxicology, Vol 180. **180**: 1-91.
- Boxall, A. B. A., L. A. Fogg, et al. (2003). "Prioritisation of veterinary medicines in the UK environment." Toxicology Letters **142**(3): 207-218.
- Boxall, A. B. A., D. Oakes, et al. (2000). "The application of predictive models in the environmental risk assessment of ECONOR (c)." Chemosphere **40**(7): 775-781.
- Cannavan, A., R. Coyne, et al. (2000). "Concentration of 22,23-dihydroivermectin B-1a detected in the sediments at an Atlantic salmon farm using orally administered ivermectin to control sea-lice infestation." Aquaculture **182**(3-4): 229-240.
- Casetta, B., R. Cozzani, et al. (1996). "Sulfamethazine, sulfothiazole and albendazole residue dosage in food products determined by liquid chromatography tandem mass spectrometry." Rapid Communications in Mass Spectrometry **10**(12): 1497-1503.
- ChemID, <http://toxnet.nlm.nih.gov/>
- De Ruyck, H., E. Daeseleire, et al. (2002). "Development and validation of a liquid chromatographic-electrospray tandem mass spectrometric multiresidue method for anthelmintics in milk." Journal of Chromatography A **976**(1-2): 181-194.
- FASS VET (2005). FASS VET. Förteckning över läkemedel för veterinärmedicinskt bruk. Stockholm, Läkemedelsindustriföreningen LIF.
- Fermenta Environmental Assessment NADA 139-472, Tiamulin. Missouri, Fermenta Animal Health Company.
- Fermenta Environmental Assessment Supplement to NADA 139-472 Denagard (tiamulin) Premixes. Missouri, Fermenta Animal Health Company.
- Fernandez, C., C. Alonso, et al. (2004). "Ecotoxicological assessment of doxycycline in aged pig manure using multispecies soil systems." Science of The Total Environment **323**(1-3): 63-69.
- Fort Dodge Animal Health (1997). Environmental Assessment, CYDECTIN moxidectin 0,5 % Pour-On for Cattle, Fort Dodge Animal Health.

- Göbel, A., C. S. McArdell, et al. (2004). "Trace determination of macrolide and sulfonamide antimicrobials, a human sulfonamide metabolite, and trimethoprim in wastewater using liquid chromatography coupled to electrospray tandem mass spectrometry." Analytical Chemistry **76**(16): 4756-4764.
- Göbel, A., A. Thomsen, et al. (2005). "Occurrence and sorption behavior of sulfonamides, macrolides, and trimethoprim in activated sludge treatment." Environmental Science & Technology **39**: 3981-3989.
- Golet, E. M., A. C. Alder, et al. (2002a). "Environmental exposure and risk assessment of fluoroquinolone antibacterial agents in wastewater and river water of the Glatt Valley Watershed, Switzerland." Environmental Science & Technology **36**(17): 3645-3651.
- Golet, E. M., A. Strehler, et al. (2002b). "Determination of fluoroquinolone antibacterial agents in sewage sludge and sludge-treated soil using accelerated solvent extraction followed by solid-phase extraction." Analytical Chemistry **74**(21): 5455-5462.
- Halling-Sørensen, B., S. Nors Nielsen, et al. (2002a). Environmental Assessment of Veterinary Medicinal Products in Denmark, Danish Environmental Protection Agency.
- Halling-Sørensen, B., G. Sengel, et al. (2002b). "Toxicity of Tetracyclines and Tetracycline Degradation Products to Environmentally Relevant Bacteria, Including Selected Tetracycline-Resistant Bacteria." Archives of Environmental Contamination and Toxicology **42**(3): 263-271.
- Hamscher, G., H. T. Pawelzick, et al. (2004). Antibiotics in soil: Routes of entry, environmental concentrations, fate and possible effects. Pharmaceuticals in the Environment. K. Kümmerer. Berlin, Springer.
- Hamscher, G., S. S., et al. (2002). "Determination of persistent tetracycline residues in soil fertilized with liquid manure by high-performance liquid chromatography with electrospray ionization tandem mass spectrometry." Analytical Chemistry **74**(7): 1509-1518.
- Hoechst-Roussel (1986). Environmental Assessment Report on Halofuginone Hydrobromide for Turkeys. New Jersey, Hoechst-Roussel Agri-Vet Company.
- Hoechst-Roussel (1991). Environmental Assessment Report on Halofuginone Hydrobromide for Use in Replacement Cage Laying Chickens (up to 20 weeks of age) and Replacement Broiler Breeders (up to 16 weeks of age). 1991, Hoechst-Roussel Agri-Vet. Company.
- Hoechst-Roussel (1993). Environmental Assessment NADA 131-675 Safe-Guard (fenbendazole) Type A Medicated Article (Premix) in Zoo and Wildlife Animals, Hoechst-Roussel Agri-Vet. Company.
- Hoechst-Roussel (1995a). Environmental Assessment NADA 128-620 Fenbendazole Suspension 10 % in Dairy Cattle of Breeding Age, Hoechst-Roussel Agri-Vet Company.
- Hoechst-Roussel (1995b). Environmental Assessment NADA 132-872 Fenbendazole Paste 10 % in Dairy Cattle of Breeding Age, Hoechst-Roussel Agri-vet Company.
- Hoechst-Roussel (1995c). Environmental Assessment NADA 137-600 Fenbendazole Type A Medicated Article in Dairy Cattle of Breeding Age, Hoechst-Roussel Agri-Vet Company.
- Holten-Lützholt, H. C. H., B. Halling-Sørensen, et al. (1999). "Algal toxicity of antibacterial agents applied in Danish fish farming." Archives of Environmental Contamination and Toxicology **36**(1): 1-6.
- HSDB, Hazardous Substances Data Bank <http://toxnet.nlm.nih.gov/>
- Johansson, M., R. Lindberg, et al. (2003). Screening av antibiotika i avloppsvatten, slam och fisk under 2002/2003, Naturvårdsverket.
- Kanfer, I., M. F. Skinner, et al. (1998). "Analysis of macrolide antibiotics." Journal of Chromatography A **812**(1-2): 255-286.

- Kay, P., P. A. Blackwell, et al. (2005). "Column studies to investigate the fate of veterinary antibiotics in clay soils following slurry application to agricultural land." Chemosphere **60**(4): 497-507.
- Kolpin, D. W., E. T. Furlong, et al. (2002). "Pharmaceuticals, hormones, and other organic wastewater contaminants in US streams, 1999-2000: A national reconnaissance." Environmental Science & Technology **36**(6): 1202-1211.
- Kümmerer, K., Ed. (2004). Pharmaceuticals in the Environment. Berlin, Springer.
- Lindberg, R., P. A. Jarnheimer, et al. (2004). "Determination of antibiotic substances in hospital sewage water using solid phase extraction and liquid chromatography/mass spectrometry and group analogue internal standards." Chemosphere **57**(10): 1479-1488.
- Lindberg, R. H., P. Wennberg, et al. (2005). "Screening of human antibiotic substances and determination of weekly mass flows in five sewage treatment plants in Sweden." Environmental Science & Technology **39**(10): 3421-3429.
- Loke, M. L., J. Tjornelund, et al. (2002). "Determination of the distribution coefficient (log K-d) of oxytetracycline, tylosin A, olaquinox and metronidazole in manure." Chemosphere **48**(3): 351-361.
- LV (2004). Miljöpåverkan från läkemedel samt kosmetiska och hygieniska produkter, Läkemedelsverket.
- McArdell, C. S., E. Molnar, et al. (2003). "Occurrence and fate of macrolide antibiotics in wastewater treatment plants and in the Glatt Valley Watershed, Switzerland." Environmental Science & Technology **37**(24): 5479-5486.
- Merck & Co., I. (1983). Environmental Impact Analysis Report Ivomec (ivermectin) Injectiin for Cattle, Merck & Co., Inc.
- Merck & Co., I. (1985). Environmental Assessment Ivomec (ivermectin) 0,08 % Oral Solution for Sheep, Merck & Co., Inc.
- Merck & Co., I. (1990). Environmental Assessment Ivomec (ivermectin) Pour-On for cattle, Merck & Co., Inc.
- Merck & Co., I. (1991). Environmental Assessment IVOMEC Premix (ivermectin) Type A Medicated Article for Swine, Merck & Co., Inc.
- Merck & Co., I. (1996). Environmental Assessment Ivomec SR Bolus for Cattle, Merck & Co., Inc.
- Metcalf, C., X.-S. Miao, et al. (2004). Pharmaceuticals in the Canadian Environment. Pharmaceuticals in the Environment. K. Kümmerer. Berlin, Springer.
- Mottier, L., L. Alvarez, et al. (2003). "Quantitative chromatographic determination of several benzimidazole anthelmintic molecules in parasite material." Journal of Chromatography B-Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences **798**(1): 117-125.
- Msagati, T. A. M. and M. M. Nindi (2001). "Determination of benzimidazole anthelmintic compounds by supported liquid membrane extraction and liquid chromatography." Journal of Separation Science **24**(7): 606-614.
- Nessel (1989) Environmental fate of ivermectin in a cattle feedlot. Chemosphere **18**:1531-1541.
- NV (1996). Läkemedel och miljön, Förstudie om spridning av läkemedel och deras nedbrytningsprodukter i miljön, Naturvårdsverket.
- Odensvik, K. Informationsapotekare och Docent, Apoteksbolaget AB.
- Odensvik, K. (2003). "Försäljning av djurläkemedel 2002." Svensk veterinärtidning(6): 25-30.

Osterman Lind Eva 2005. Prevalence and control of strongyle nematode infections of horses in Sweden Acta Universitatis agriculturae Sueciae vol. 2005:29.

Pfeizer, I. (1987). Environmental Assessment, Terramycin oxytetracycline.

Pfeizer, I. (1996a). Environmental Assessment Doramectin 0,5 % pour-on solution for the treatment of parasitic infections in cattle, Pfizer Inc.

Pfeizer, I. (1996b). "Environmental Assessment Doramectin 1 % pour-on solution for the treatment of parasitic infections in cattle."

Pfeizer, I. (1996c). "Environmental Assessment Doramectin 1 % pour-on solution for the treatment of parasitic infections in swine."

Pfeizer, I. (2002). Environmental Assessment, Danofloxacin 18 % Injectable Solution for the Treatment of Respiratory Diseases in Cattle. New York, Pfizer Inc.

PhysProp, Syracuse Research Corporation, SRC <http://www.syrres.com/esc/physdemo.htm>

Reverte, S., F. Borrull, et al. (2003). "Determination of antibiotic compounds in water by solid-phase extraction-high-performance liquid chromatography-(electrospray) mass spectrometry." Journal of Chromatography A 1010(2): 225-232.

Russell, I. D. (1989). Environmental assessment, OXYTET SOLUBLE(oxytetracycline hydrochloride soluble powder. Kansas city, I.D Russell company, laboratories.

SCB, Statistiska Centralbyrån [www.scb.se](http://www.scb.se)

Schlüsener, M. P., K. Bester, et al. (2003). "Determination of antibiotics such as macrolides, ionophores and tiamulin in liquid manure by HPLC-MS/MS." Analytical and Bioanalytical Chemistry 375(7): 942-947.

Schlusener, M. P., M. Spiteller, et al. (2003). "Determination of antibiotics from soil by pressurized liquid extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry." Journal of Chromatography A 1003(1-2): 21-28.

SJV, Jordbruksverket [www.sjv.se](http://www.sjv.se)

SJV (2005). Jordbruksverkets foderkontroll 2004, Jordbruksverket.

SmithKline (1989). Environmental Assessment of Albendazole a broad-spectrum anthelmintic, SmithKline Animal Health Products.

Sommer, C. and B. M. Bibby (2002). "The influence of veterinary medicines on the decomposition of dung organic matter in soil." European Journal of Soil Biology 38(2): 155-159.

Sommer, C. and Steffansen, B (1993) "Changes within time after treatment in the concentrations of ivermectin in fresh cow dung and in cow pats aged in the field." Veterinary Parasitology 48:67-73

SVARM (2004). Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring, Statens veterinärmedicinska anstalt.

Syntex Animal Health, I. (1990). Environmental Assessment NADA 140-854 Oxfendazole, 9,06% Oral Suspension; Oxfendazole, 22,5% Oral and Intraruminal Suspension, Syntex Animal Health, Inc.

Thomson Micromedex (2003). PIRLIMYCIN Veterinary—Intramammary-Local.

Tolls, J. (2001). "Sorption of veterinary pharmaceuticals in soils: A review." Environmental Science & Technology 35(17): 3397-3406.

Upjohn (1993). Environmental Assessment, Pirlimycin Hydrochloride for the Intramammary Treatment of

Clinical Mastitis in Lactating Dairy Cattle., The Upjohn Company.

Upjohn (1995). Environmental Assessment Naxcel Sterile Powder (Ceftiofur Sodium). Kalamazoo, The Upjohn Company.

VICH (2000). Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products Phase I. VICH GL6 (FINAL)-06/00.

VICH (2005). Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products Phase II. VICH GL38 (FINAL)-10/05.

Weerasinghe, C. A., D. O. Lewis, et al. (1992). "Aquatic Photodegradation of Albendazole and Its Major Metabolites .1. Photolysis Rate and Half-Life for Reactions in a Tube." Journal of Agricultural and Food Chemistry **40**(8): 1413-1418.

Wollenberger, L., B. Halling-Sorensen, et al. (2000). "Acute and chronic toxicity of veterinary antibiotics to *Daphnia magna*." Chemosphere **40**(7): 723-730.

Zuccato, E., D. Calamari, et al. (2000). "Presence of therapeutic drugs in the environment." Lancet **355**(9217): 1789-1790.

Zuccato, E., S. Castiglioni, et al. (2005). "Identification of the pharmaceuticals for human use contaminating the Italian aquatic environment." Journal of Hazardous Materials **122**(3): 205-209.

## 8. BILAGOR

### Bilaga 1

#### Sorption, veterinärmedicinska ämnen

Substans	matris	Kd	Koc	Referens	
Albendazol	silty loam	109.6	13400	SmithKline, 1989	
	silty loam	501.2	27500		
	loam	141.3	7800		
Danofloxacin	Sandy loam	2280	74600	Pfizer, 2002	
	Clay loam	2430	134000		
	Silty clay loam	3800	644000		
	Gödsel (nöt)	541	1036		
	Gödsel (höns)	138	323		
	3 olika jordar	87-143			Boxall et al., 2004
Doramektin	texas silty clay loam	70.8	7520	Pfizer, 1996	
	California clay loam	234	13300		
	Mississippi silty clay loam	562	86900		
	gödsel nöt	15600	34100		
Enrofloxacin	silt loam	5502	289586	Bayer, 1996	
	clay loam	3466	203906		
	sandy loam	970	74635		
	loam	3915	355491		
	kycklinggödsel	139	395		
	kalkongödsel	64.6	198		
	Rhodic ferrasol (Braz.)	3037	186342		Boxall et al., 2004
	Clegic cambisol (Philip.)	5612	768740		
	Haplic podsol (Sw. halland)	1230	99975		
	Rendzic leptosol (Fr.)	260	16506		
	Centric flurisol (Ger.)	496	70914		
	Montmorillonite	6310			
Kaolinite		3548			
		4670			
	Illite				
Halofuginon	Silt loam	30.3	1515	Hoechst-Roussel, 1991	
	Silty clay loam	51.8	7400		
	Silt loam loam	22	2651		
Ivermektin	Clay loam	333	12600-15700	Merck & Co, 1985	
	Silty clay loam	227	15700		
Moxidectin	loamy sand		41379	Pfizer, 1996	
	sandy loam		28448		
	loam		20215		
	silt loam		18666		
Oxfendazol	Sandy loam	6.4	544	Syntex Animal Health, 1990	
	Silt loam	4.5	546		
	Clay loam	15.7	1570		
Oxitetracyklin	Sandy loam soil	1026	93317	Boxall et al., 2004	
	Loamy sand soil	417	27792		
	Gödsel	79	195	Loke et al., 2002	
	Sandy loam dansk	680	42506		
	Sandy dansk	670	47900	Tolls, 2001	
	Sandy loam dansk	1030	93300		
	Loam sand dansk	420	27800		
Pirlimycin	silt loam		278 - 836	Upjohn 1993	
	clay loam		352 - 366		
	silty clay loam		55660 - 1120000		
Tylosin	Sandy loam dansk	128	7990	Tolls, 2001	
	Sandy dansk	10.8	5660		
	Sandy loam dansk	62.3	550		
	Loam sand dansk	8.3	770	Loke et al., 2002	
	Gödsel 6 tim	45.7			
	Gödsel 24 tim	239.9			
	gödsel 6 tim (foc=0.42)		109.6		



# Bilaga 2

## Fysikalisk-kemiska data för veterinärmedicinska ämnen

Substans	CASnr	ATC-kod	molvikt	smältpunkt °C	vattenlöslighet mg/l	pKa	log Kow	Ångtryck Pa	Henvägs konstant Pa·m <sup>3</sup> /mol	Referens
Albendazol	54965-21-8	QP52A C11	265.34	209	0.530 (pH 7)	ABZ-sulfon 6.78 ABZ-sulfoxid 7.87 ABZ-2-aminosulfon 9.35	3.14 2.69		2.52E-16	PhysProp SmithKline, 1989
Anoxicillin	26787-78-0	QJ01C A04 + R02	365.41	216-218 (sonderdelas)	3430		0.87	6.25E-15	2.52E-16	PhysProp ChemIDPlus
Ampicillin	69-53-4	QJ01C A01	349.41	202 (sonderdelas)	1.01E+03	2.4 2.5, 7.3 (23 °C)	1.35	1.02E-12	2.42E-12	Beusse HSDB PhysProp
Bensylpenicillin	61-33-6	QJ01C E01	334.4		210	2.74	1.83	3.40E-10	1.17E-09	PhysProp
Bensylpenicillinnatrium	69-57-8									
Penicillinbenetamin	751-84-8									
Bensylpenicillinbenzatin	1538-09-6									
Bensylpenicillinprokain	54-35-3									
Penetamathydrojodid	808-71-9									
Ceftiofur	80370-57-6	QJ01D A90	545.55							
ceftiofuratrium	104010-37-9			sonderdelas över 190°C	>400		0.3 (pH5)	Negligible.		Upjohn, 1995
Danofloxacin	119478-55-6	QJ01M A92	453.49	328	156000 (pH 5) 65.6 (pH 7)	6.22; 9.43	-0.85 (pH 5) -0.41 (pH 7)	<1e-5		Pfeizer, 2002
danofloxacinmesilat					1060 (pH9)		-0.066 (pH 9)			
Dihydrostreptomycin	5490-27-7	QA07A A90, QJ01R A01								
Doramektin	117704-25-3	QP54A A03	899.13	160.5-162.2	0.025		4.41			Pfizer, 1996
Doxycyklin	564-25-0	QJ01A A02	462.46		630		-0.02 (inget pH angivet)	1.89E-21	4.72E-19	FDA
Enrofloxacin	93106-60-6	QJ01M A90	359.4	219-221 222-226	3400 1100 (pH5) 250 (pH 7) 600 (pH 9)	6.27; 7.73	0.7 0.4 (pH5) 3.1 (pH 7) 0.7 (pH 9)	2.53E-11 <1e-5	1.52E-13	HSDB och ChemIDPlus Bayer, 1996
Eprinomektin	123997-26-2	QP54A A04								
Febantel	58306-30-2	QP52A C05	446.477	129.5			1.53			ChemIDPlus
Fenbendazol	43210-67-9	QP52A C13	299.4	200	10-40 ppb	3.75	3.9			Hoechst-Roussel, 1993,1995 a-c
Flumetrin	69770-45-2	QP53A C05								
Foxim	014816-18-3	QP53A F01	298.3	6.1	4.1		4.39	2.11e-3	1.53E-01	PhysProp
gentamicin	1403-66-3	QJ01G B0, D06A X07	477.3161	102-108						HSDB
Gentamicinsulfat C1	1405-41-0		722	94-100						
Gentamicinsulfat C2			708	107-124						
Gentamicinsulfat C1A			694							

# Bilaga 2

## Fysikalisk-kemiska data för veterinärmedicinska ämnen

Substans	CASnr	ATC-kod	molvikt	smältpunkt °C	vattenlöslighet mg/l	pKa	log Kow	Anströck Pa	Henrys konstant Pa·m <sup>3</sup> /mol
<b>Halofuginon</b>	55837-20-2		414.6856						
Halofuginonvätebromid	64924-67-0		495.6	294 (sönderfaller)			1.369 (pH5)	5.33E-08	Hoechst-Roussel, 1986, 1991
Ivermektin	70288-86-7	QP54A A01	861.07; 875.1	c:a 150	4		3.22		Merck & Co, 1983, 1985, 1990, 1991, 1995
Klortetracyklin	57-62-5	QJ01A A02	478.8853	168.5	800	3.30; 7.44 och 9.27	-0.49 (pH 6.6) -1.15 till -0.39 (pH 2.1-8.5)	6.96E-22 Pa	FDA
1200 (Klorid, 37°C)									
<b>Moxidektin</b>	113507-06-5	QP54 AB02	639.8	145-154	0.51		4.77	<1e-5	Pfeizer, 1996
<b>Oxfendazol</b>	53716-50-0	QP52A C02	315.346	253	2.3		1.63		ChemIDPlus
<b>Oxitecracyklin</b>	6153-64-6	QG51A A01	460.4396	245-265 (med sönderdelning 3.11-4.63)	3.11-4.63	3.54; 9.51	1.95	10E-4 till 10E-9	Syntex Animal Health, 1990
<b>Pirlimycinhydroklorid</b>	78822-40-9	QJ51F F90	465.43		600 mg/l (hydrat) 6900 mg/l (klorid)	3.27; 7.32 och 9.11	-1.06 (pH 6.6) -2.46 till -1.06 pH (2.1-8.5)		Pfeizer 1987, Russel 1989, FDA
					39.7 (pH 6.7)	8.5	-0.22 (pH 7), 37°C 1.8 (som fri bas), 37°C -1.70 till 0.88 mellan pH 5.4-8.9, 25°C		Upjohn, 1993
<b>Prazikvantel</b>	55268-74-1	QP52A A51, A01	312.4108	136	400		2.42		ChemIDPlus
<b>Pyrantel</b>	15686-83-6		206.31	178-179	olöslig		3.14		HSDB och ChemIDPlus
<b>Spiramycin</b>	8025-81-8	QJ01F A02			något löslig				HSDB
I			843.05	134-137		Base			
II			885.09	130-133					
III			899.11	128-131					
<b>Sulfadiazine</b>	68-35-9	QJ01E W10	250.28	255.5	2000	6.36	-0.09	5.75E-06	PhysProp
<b>Sulfadoxin</b>	2447-57-6	<b>QJ01E W13</b>	310.33	190-194	2700		0.7	2.12E-07	PhysProp
<b>Sulfaklozin</b>	102-65-8	QP51AG0	284.7197						
sulfafiazol	72-14-0		255.32	189	373	7.2	0.05	5.62E-06	PhysProp
<b>Tiamulin</b>	55297-96-6	QJ01X X92	493.75	147-148					
Tiamulinhydrogentumarat			609.8	143-149	lösligt 5.8%	4.31; 7.64	175.15 (pH 7)	2.60E-04	
							0.9 (pH 4.1)		
<b>Toitrazuril</b>	69004-03-1	<b>QP51A J01</b>	425.3815						
<b>Trinetoptim</b>	738-70-5	QJ01E W1	290.32	199-203	400	7.12	0.91	1.32E-06	Boxall et al., 2004
<b>Tylosin</b>	1401-69-0	QJ01F A90	916.1108	128-132	5	7.73	1.63	2.65x10-32	HSDB PhysProp
<b>Veterinärvalprolamin</b>	101312-92-9	QJ01X X94	564.9		160	7.1	2.5 ± 0.84		Boxall et al., 2002
							2.9		

Sammanställning av ekotoxikologidata för veterinärmedicinska ämnen

Substans	Art	Typ av test	Ekotoxicitetsdata mg/l (om inte annat anges)	Referens
Amoxicillin	<i>Microcystis aeruginosa</i> (cyanobakt/ blågrönalg)	EC50, endast PNEC-värde angivet (omräknat m. h. a. säkerhetsfaktor)	0,0037 mikrog/L	Hofen Lützhöft et al. 1999, LV, 2004
	<i>Selenastrum capricornutum</i> (grönalg)	NOEC	250	Hofen Lützhöft et al. 1999
	<i>Rhodomonas salina</i> (alg)	EC50	3108	
Ampicillin	<i>Vibrio fischeri</i> (bakterier)	EC50 24 tim	163	Boxall et al. 2004
Benzyl-penicillin	<i>Microcystis aeruginosa</i> (cyanobakt/blågrönalg)	EC50 7 d	0,006	Boxall et al. 2004
	<i>Selenastrum capricornutum</i> (grönalg)	NOEC 72 tim	100	
Ceftiofur	mikrober	MIC el NOEC	0,25	Boxall et al. 2004
Doramektin	<i>Daphnia magna</i> (vattenloppa)	NOEC 48 tim	0,025	Boxall et al. 2004
	<i>Lepomis macrochirus</i> (Blå solabborre)	LC 50 96 tim	11	
	<i>Salmo gairdneri</i> (= <i>Oncorhynchus mykiss</i> , regnbågsöring)	LC 50 96 tim	5,1	
	daggmask	NOEC	2	
	mikrober	MIC el NOEC	40	
	växter	NOEC	1,6	
	<i>Ontophagus gazella</i> (dynglevande skalbagge)	LC90	38,3	
	<i>Ontophagus gazella</i> (dynglevande skalbagge)	LC50	12,5	
	<i>Haematobia irritans</i> (hornfluga)	LC50	3	
	<i>Lemna gibba</i> (Kupandmat)	EC50, tillväxt vätvikt, 7 dygn	316 mikrog/L	LV, 2004
Doxycyklin	<i>Lemna gibba</i> (Kupandmat)	LOEC, tillväxt, 7 dygn	300 mikrog/L	LV, 2004
	Rainbow trout	LC 50 96 tim	>10	LV, 2004
Enrofloxacin	<i>Lepomis macrochirus</i> (Blå solabborre)	LC 50 96 tim	>10	
	<i>Daphnia magna</i> (vattenloppa)	LC50 24 tim	>10	
	<i>Pseudomonas putida</i> (bakterie)	EC50	0,0037	Bayer 1997
Eprinomektin	daggmask	NOEC	295	Boxall et al. 2004
Fenbendazol	växt	MIC el NOEC	1000	Boxall et al. 2004
	<i>Eisenia foetida</i> (Stor dyngdaggmask)	LC50 14 dgr	1068 mg/kg	Hoechst-Roussel, 1993, 199F
	<i>Lumbricus terrestris</i> (stor daggmask)	LC50 28 dgr	180 mg/kg	
		LOEC	120 mg/kg	
		NOEC	56 mg/kg	
	<i>Ontophagus gazella</i> (dynglevande skalbagge)	LD50 7 dgr	> 770mg/kg	
	frögrodd	NOEC	970	
	sticklingtillväxt	NOEC	36	
		LOEC	64	
		NOEC	770 mg/kg	
<i>Pseudodactylogyrus</i>		populationsminskning över 24 tim	1-10	Boxall et al. 2004
	<i>Anguilla anguilla</i> (AI)	24 tim (fysiologi och tillväxteffekt)	1-10	
	<i>Daphnia magna</i> (vattenloppa)	EC50 48 tim	1000	
		EC50 48 tim	14µg/l	
	<i>Lepomis macrochirus</i> (Blå solabborre)	LC50 21dgr	0,019	Hoechst-Roussel, 1993, 199F
Halofuginon	ospec. fisk	LC50 96 tim	500	Boxall et al. 2004
	mikrober	MIC el NOEC	200	Boxall et al. 2004
Ivermektin	växter	NOEC	24	
	<i>Eisenia foetida</i> (Stor dyngdaggmask)	LC50, 28 dygn	315 millig/kg jord	LV, 2004
	<i>Eisenia foetida</i> (Stor dyngdaggmask) (daggmask)	NOEL, 28 dygn	12 millig/kg jord	
	<i>Daphnia magna</i> (vattenloppa)	LC50, 48 tim	0,025 mikrog/L	
	<i>Daphnia magna</i> (vattenloppa)	NOEL (dödlighet), 48 tim	0,01 mikrog/L	

## Sammanställning av ekotoxikologidata för veterinärmedicinska ämnen

Substans	Art	Typ av test	Ekotoxicitetsdata mg/l (om inte annat anges)	referenser
<b>Ivermektin</b>				
<i>Daphnia magna</i> (vattenloppa)		MATC (21 dygn max. accept. Toxicant conc.)	0,004 mikrog/L	
<i>Oncorhynchus mykiss</i> (regnbågs lax)		LC50, 96 tim	3,3 mikrog/L	
<i>Lepomis macrochirus</i> (Blå solabborre)		LC50, 96 tim	5,3 mikrog/L	
bobwhite quail (vaktel)		LD50, oral akut	2000 millig/kg	
bobwhite quail (vaktel)		LC50, 8 dygn subakut, diet	3102 millig/kg	
gråsand		LD50, oral akut	85 millig/kg	
gråsand		LC50, 8 dygn subakut, diet	383 millig/kg	
gråsand		NOEC, Reproduktion, 18 mån kronisk födoexponering, Respiration och nitrifikation i jord (betes-och skogs)	12 millig/kg	
mikroorganismer			Ingen effekt vid konc. 2,5-10 ggr högre än förväntad ekstreiton	
<i>Salmo gairdneri</i> (= <i>Oncorhynchus mykiss</i> , regnbågsöring)		LC50, 96 tim	3	
<i>Salmo gairdneri</i> (= <i>Oncorhynchus mykiss</i> , regnbågsöring)		NOEC, 96 tim	0,9	
<i>Chlorella pyrenoidosa</i> (alg)		NOEL (no effect level)	> 9,1	
Jord		Nitrifikation och respiration, NOEC	30 mikrog/kg	Jensen et al., 2003
<i>Folsomia fimetaria</i> (hoppstjärt)		LC50, ? tim	8,4 millig/kg torrsvikt	
<i>Folsomia fimetaria</i> (hoppstjärt)		EC50, reproduktion, ? dygn	1,7 millig/kg torrsvikt	
<i>Folsomia fimetaria</i> (hoppstjärt)		NOEC, reproduktion, ? dygn	0,3 millig/kg torrsvikt	
<i>Enchytraeus crypticus</i> (vit daggmask)		LC50, ? tim	> 300 millig/kg (ingen effekt vid högsta dosen)	
<i>Enchytraeus crypticus</i> (vit daggmask)		EC50, reproduktion, 21 dygn	36 millig/kg torrsvikt	
<i>Enchytraeus crypticus</i> (vit daggmask)		NOEC, reproduktion, 21 dygn	3 millig/kg	
Bakterier		Standardtester, NOEC	2 millig/kg	Halley et al., 1993, (review)
Svamp		Standardtester, NOEC	2 millig/kg	
Scarabaeidae (dynglevande insektlarv)		NOEL (förekomst av larver i dynga)	0,125 millig/kg dynga	
Scarabaeidae (dynglevande insektlarv)		LOEL (förekomst av larver i dynga)	0,250 millig/kg dynga	
<i>Asterias rubens</i> (röd sjöstjärna)(sediment test)		LC 50 10d	23,6 mg/kg	Boxall et al. 2004
<i>Corophium volutator</i> (slammätära)		LC 50 10d	0,18 mg/kg	
<i>A. marina</i>		LC 50 10d	0,018 mg/kg	
<i>A. marina</i>		effekt på födointag	<0,005 mg/kg	
<i>A. marina</i>		neg effekt på hållbyggnad	>0,008 mg/kg	
<i>Salmo gairdneri</i> (= <i>Oncorhynchus mykiss</i> , regnbågsöring)		LC50 96 tim	0,003	
<i>Lepomis macrochirus</i> (Blå solabborre)		LC50 96 tim	0,0048	
<i>Crangon Septemspinosa</i> (räka)		LC50 96 tim	0,021	
<i>Neomysis integer</i> (pungträka)		LC50 96 tim	0,07	
<i>Neomysis integer</i> (pungträka)		LC50 48 tim	0,000026	
<i>Gammarus spp</i>		LC50 96 tim	0,000033	
<i>Palaeomonetes varians</i> (kräftdjur)		LC50 96 tim	0,054	
<i>A. salina</i>		LC50 24 tim	>0,03	
<i>Sphearoma rugicauda</i>		LC50 96 tim	0,348	
<i>Carcinus maenas</i> (strandkrabba)		LC50 96 tim	0,957	
<i>Crassostrea gigas</i> (larvae)(japanskt jätteostron)		LC50 96 tim	80-100	
<i>Crassostrea gigas</i> (larvae)(japanskt jätteostron)		LC50 96 tim	460	
<i>Mytilus edulis</i> (blåmussla)		LC50 96 tim	400	
<i>Tapes semidecussata</i> (larvae)		LC50 96 tim	0,38	
<i>Tapes semidecussata</i> (spat)		LC50 96 tim	0,6	
<i>Pecten maximus</i> (stor kammussla)		LC50 96 tim	0,3	
<i>Monodonta lineata</i> (snäck)		LC50 96 tim	0,78	

## Sammanställning av ekotoxikologidata för veterinärmedicinska ämnen

Substans	Art	Typ av test	Ekotoxicitetsdata mg/l (om inte annat anges)	referenser
<b>Ivermektin</b>	<i>Nucleia lapillus</i> (purpursnäcka)	LC50 96 tim	0.39	
	<i>Daphnia magna</i> (vattenloppa)	MATC (21 dygn max. accept. Toxicant conc.)	0.004 mikrog/L	
	<i>Littorina littorea</i> (strandsnäcka)	LC50 96 tim	0.58	
	<i>Hydrobia ulvae</i> (tusensnäcka)	LC50 96 tim	>10	
	<i>Potamopyrgus jenkinsii</i> (snäcka)	LC50 96 tim	<9	
	<i>Nereis diversicolor</i> (havsborstmask)	LC50 96 tim	0.0075	
	<i>A. marina</i>	LC50 10d (sediment)	0.023	
	<i>Biomphalaria glabrata</i> (sötvattensmollusk)	LC50 24 tim	0.03	
	<i>Daphnia magna</i> (vattenloppa)	LC50 48 tim	0.000025	
	<i>Chlorella pyrenoidosa</i> (alg)	LC50 14d	>10000	
	dagmask	MNOEC	12	
	<i>Eisenia foetida</i> (stor dyngmask)	LC50 28 d	18-100	
	växt	NOEC	0.56	
	<i>Neomyia comicina</i> (dyngfluga)	beteende	0.125	
	<i>Neomyia comicina</i> (dyngfluga)	47 % dödlighet över 7 d (dynga)	0.125	
	<i>Neomyia comicina</i> (dyngfluga)	77 % dödlighet över 7 d (dynga)	0.25	
	<i>Neomyia comicina</i> (dyngfluga)	87 % dödlighet över 7 d (dynga)	0.5	
	<i>Neomyia comicina</i> (dyngfluga)	100% dödlighet över 7 d (dynga)	1	
	<i>Neomyia comicina</i> (dyngfluga)	LC50 (dynga)	0.139	
	<i>Scatophaga stercoraria</i> (dyngfluga)(larvae)	EC50 24tim	0.051	
	<i>Scatophaga stercoraria</i> (dyngfluga)(larvae)	EC50 48 tim	0.036	
	<i>Scatophaga stercoraria</i> (dyngfluga)(larvae)	developmental abnormalities	0.0005	
	<i>Scatophaga stercoraria</i> (dyngfluga)(larvae)	50% förpunningsminskning	0.015	
	<i>Scatophaga stercoraria</i> (dyngfluga)(larvae)	50% reduction in emergence	0.001	
<b>Oxfendazol</b>	Daggmask	NOEC	971	Boxall et al. 2004
	mikrober	MICC el NOEC	9	
	växt	NOEC	0.9	
	gurka	NOEC	7.56	Syntax Animal Health, 1990
	pintböna	NOEC	0.912	
	raygräs	NOEC	7.56	
	vete	NOEC	102	
	majs	NOEC	102	
	sojaböna	NOEC	10	
	gurka	LOEC	10	
	pintböna	LOEC	1.82	
	raygräs	LOEC	10	
	vete	LOEC	nd	
	majs	LOEC	nd	
	sojaböna	LOEC	48.5	
	<i>Daphnia magna</i> (vattenloppa)	LOEC	0.12	
	trout	LC50 96 tim	2.5	
	<i>Lepomis macrochirus</i> (Blå solabborre)	LC50 96 tim	2.7	
<b>Oxitetracyclin</b>	<i>Folsomia fimetaria</i> (hoppsjäart)	EC50, reproduktion, 21 dygn	>5 000 millig/kg torrvtikt	Baguer et al., 2000
	<i>Folsomia fimetaria</i> (hoppsjäart)	NOEC, reproduktion, 21 dygn	>5 000 millig/kg torrvtikt	
	<i>Folsomia fimetaria</i> (hoppsjäart)	NOEC, överlevnad vuxna, 21 dygn	>5 000 millig/kg torrvtikt	

## Sammanställning av ekotoxikologidata för veterinärmedicinska ämnen

Substans	Art	Typ av test	Ekotoxicitetsdata	referenser
Oxitetracyklin			mg/l (om inte annat anges)	
	<i>Enchytraeus crypticus</i> (vit daggmask)	EC50, reproduktion, 21 dygn	2 701 millig/kg torrvtikt	
	<i>Enchytraeus crypticus</i> (vit daggmask)	NOEC, reproduktion, 21 dygn	2 000 millig/kg torrvtikt	
	<i>Enchytraeus crypticus</i> (vit daggmask)	LC50, överlevnad vuxna, 21 dygn	>5 000 millig/kg torrvtikt	
	<i>Enchytraeus crypticus</i> (vit daggmask)	NOEC, överlevnad vuxna, 21 dygn	3 000 millig/kg torrvtikt	
	<i>Aporrectodea caliginosa</i> (Grå daggmask)	EC50, reproduktion, 21 dygn	4 420 millig/kg torrvtikt	
	<i>Aporrectodea caliginosa</i> (Grå daggmask)	NOEC, reproduktion, 21 dygn	3 000 millig/kg torrvtikt	
	<i>Aporrectodea caliginosa</i> (Grå daggmask)	NOEC, överlevnad vuxna, 21 dygn	>5 000 millig/kg torrvtikt	
	<i>Aporrectodea caliginosa</i> (Grå daggmask)	EC50, kläckbarhet, 21 dygn exponering	>5 000 millig/kg torrvtikt	
	<i>Aporrectodea caliginosa</i> (Grå daggmask)	NOEC, kläckbarhet, 21 dygn exponering	>5 000 millig/kg torrvtikt	
	<i>Aporrectodea caliginosa</i> (Grå daggmask)	EC50, tillväxt, 21 dygn	>5 000 millig/kg torrvtikt	
	<i>Aporrectodea caliginosa</i> (Grå daggmask)	NOEC, tillväxt, 21 dygn	3 000 millig/kg torrvtikt	
	<i>Daphnia magna</i> (vattenloppa)	LOEC, LC10 48 tim	100 (högsta testade dosen)	Wollenberger et al., 2000
	<i>Daphnia magna</i> (vattenloppa)	EC50, reproduktion, 21 dygn	46,2	
	<i>Microcystis aeruginosa</i> (cyanobakt/ blågrönalg)	EC50	0,207	
	<i>Selenastrum capricornutum</i> (grönalg)	EC50	4,5	
	<i>R. Salina</i> (alg)	EC50	1,6	
	<i>Lemna minor</i> (ekvatisk vaskulär växt)	EC50, antal gröna "frön", 7 dygn	4,92	
	<i>Chlorella vulgaris</i> (grönalg)	EC50, 48 tim	6,4	
	(fisk)	EC50, ECOSAR	1,66e-5 *	
	(Daphnid)	EC50, ECOSAR	2432 *	
	(alg)	EC50, ECOSAR	2294 *	
	<i>Penaeus setiferus</i> (Nordlig viträka)	LC50, 24 tim	> 5	
	<i>Morone saxatilis</i> (larvae)(strimmig havsbass)	LC50, 24,48,72 tim (oxitetracyklin HCL)	62,5	
	<i>Morone saxatilis</i> (strimmig havsbass)	LC50, 24, 48, 72, 96 tim (oxitetracyklin HCL)	150, 125, 100, 75	
	<i>Lemna gibba</i> (Kupandmat)	EC50, tillväxt vätvikt, 7dygn	1 010 mikrog/L	
	<i>Lemna gibba</i> (Kupandmat)	LOEC, tillväxt vätvikt, 7dygn	1 000 mikrog/L	
	<i>Selenastrum capricornutum</i> (grönalg)	EC50, 72 tim	4,18	
	<i>M.aeruginosa</i> (cyanobakt/blågrönalg)	EC50	0,207	Holten Lützhöft et al. 1999
	<i>S.capricornutum</i> (grönalg)	EC50	4,5	
	<i>R. Salina</i> (alg)	EC50	1,6	
	<i>Daphnia magna</i> (vattenloppa)	LOEC 48 tim	100	
	<i>Daphnia magna</i> (vattenloppa)	EC50 48 tim intoxication	>102ppm	Wollenberger et al., 2000
	<i>Lepomis macrochirus</i> (Blå solbörre)	LC50 96 tim	>1100ppm	Boxall et al. 2004
	<i>Morone saxatilis</i> (larvae)(strimmig havsbass)	LC50 24 tim	62,5	
	<i>Morone saxatilis</i> (larvae)(strimmig havsbass)	LC50 48 tim	62,5	
	<i>Morone saxatilis</i> (larvae)(strimmig havsbass)	LC50 72 tim	62,5	
	<i>Morone saxatilis</i> (larvae)(strimmig havsbass)	LC50 96 tim	62,5	
	<i>Morone saxatilis</i> (fingerling) (strimmig havsbass)	LC50 24 tim	150	
	<i>Morone saxatilis</i> (fingerling) (strimmig havsbass)	LC50 48 tim	125	
	<i>Morone saxatilis</i> (fingerling) (strimmig havsbass)	LC50 72 tim	100	
	<i>Morone saxatilis</i> (fingerling) (strimmig havsbass)	LC50 96 tim	75	
	<i>Salmo gairdneri</i> (=Oncorhynchus mykiss, regnbågsöring)	LC50 24 tim intoxication	>116 ppm	
	<i>Pannaeus vanmei</i> (Vitbensräka)	LC50 24 tim intoxication	0,16	
	<i>Pannaeus vanmei</i> (Vitbensräka)	LC50 48 tim intoxication	0,0611-0,2141	
	<i>Pannaeus vanmei</i> (Vitbensräka)	LC50 24 tim	0,16	

## Sammanställning av ekotokikologidata för veterinärmedicinska ämnen

Substans	Art	Typ av test	Ekotoxicitetsdata mg/l (om inte annat anges)	referenser
Oxitetracyclin	<i>Panneus varnmei</i> (Vitbensräka)	LC50 48 tim	0,16-0,2384	
	<i>Panneus varnmei</i> (Vitbensräka)	LOEC 24 tim intoxication	0,1609	
	<i>Panneus varnmei</i> (Vitbensräka)	LOEC 48 tim intoxication	0,1089-0,3778	
	<i>Panneus varnmei</i> (Vitbensräka)	NOEC 24 tim intoxication	0,1609	
	<i>Panneus varnmei</i> (Vitbensräka)	NOEC 48 tim intoxication	0,0549-0,1609	
	<i>S. namaycush</i> (Canadarödning)	LC50 24 tim	<200	
	gräsand			
	Northern Bobwithe (vakte)			
	Northern Bobwithe (vakte)			
	<i>Folsomia fimetaria</i> (hoppstjärt)	L50	>5000 mg/kg	
Pirlimycin	<i>Aporrectodea caliginosa</i> (Grå daggmask)	LC50	>5000 mg/kg	Boxall et al. 2004
	Daggmask	NOEC	1000	
	mikrober	MIC el NOEC	0,13	
	växt	NOEC	0,4	
Prokainpenicillin	<i>Lactus sativa</i> (sallad)	effect on root mitotic rate and hypocotyl size over 2.5 d	0.50%	Boxall et al. 2004
	<i>Microcystis aeruginosa</i> (cyanobakt/ blågrönalg)	EC50 7d	0,005	Boxall et al. 2004
Spiramycin	<i>Selenastrum capricornutum</i> (grönalg)	EC50 72 tim	2,3	
	<i>Lernia gibba</i> (Kupandmat)	NOEC, tillväxt, 7 dygn	> 1 000 mikrog/L (högsta testade konc.)	LV, 2004
Streptomycin	<i>Microcystis aeruginosa</i> (cyanobakt/blågrönalg)	MIC	0,3	Hoffen Lützhöft et al. 1999
	<i>Selenastrum capricornutum</i> (grönalg)	MIC	2,1	Wollenberger et al., 2000
	<i>Daphnia magna</i> (vattenloppa)	EC50 48 tim	487	
	<i>M. aeruginosa</i>	EC50 7d	0,007	Boxall et al. 2004
	<i>Selenastrum capricornutum</i> (grönalg)	EC50 72 tim	0,133	
	<i>Vibrio fischeri</i> (bakterier)	EC50 24 tim	8,21	
	<i>S. vacuolatus</i>	hämmande av reproduktion	17,4	
	<i>Microcystis aeruginosa</i> (cyanobakt/blågrönalg)	EC50 population	0,135	Hoffen Lützhöft et al. 1999
	<i>Selenastrum capricornutum</i> (grönalg)	EC50	7,8	
	<i>R. Salina</i> (elg)	EC50	403	
Sulfadiazine	<i>Daphnia magna</i> (vattenloppa)	EC50 48 tim	221	Wollenberger et al., 2000
	<i>Daphnia magna</i> (vattenloppa)	EC50 24 tim fysiologi	112	Boxall et al. 2004
	<i>Daphnia magna</i> (vattenloppa)	EC50 48 tim fysiologi	88	
	<i>Daphnia magna</i> (vattenloppa)	EC50 72 tim fysiologi	57	
	<i>Cirrhinus mirgala</i>	effekt tillväxt	20 mg/100g	
	<i>Lupinus albus</i>	13%reduction av rootstorlek över 1 d	10ppm	
	<i>Folsomia fimetaria</i> (hoppstjärt)	EC50, reproduktion, 21 dygn	475 millig/kg torrvtikt	Jensen et al., 2003
	<i>Folsomia fimetaria</i> (hoppstjärt)	LC50, ?	> 5 000 millig/kg torrvtikt (ingen effekt vid högsta dosen)	
	<i>Daphnia magna</i> (vattenloppa)	LC50 48 tim	40	Wollenberger et al., 2000
	<i>Daphnia magna</i> (vattenloppa)	EC50, reproduktion, 21 dygn	5,4	
<i>Microcystis aeruginosa</i> (sölvattens cyanobakterie)	EC50, tillväxt, 7 dygn	0,003	Wollenberger et al., 2000	
Tiamulin	<i>Selenastrum capricornutum</i> (grönalg)	EC50, tillväxt, 3 dygn	0,165	
	<i>Daphnia magna</i> (vattenloppa)	EC50 48 tim	40-67	Boxall et al. 2004
	<i>Ospecc. fisk</i>	LC50 96 tim	5,2	
	<i>Ospecc. elg</i>	EC50 96 tim	>0,62	
	<i>Microcystis aeruginosa</i> (sölvattens cyanobakterie)	EC50 7d	0,003	

Sammanställning av ekotoxikologidata för veterinärmedicinska ämnen

Substans	Art	Typ av test	Ekotoxicitetsdata mg/l (om inte annat anges)	referenser
<b>Tiamulin</b>	<i>Selenastrum capricornutum</i> (grönalg)	EC50 72 tim	0,165	
	vete	Plant vigor/germination	ingen effekt	
	sallad	Plant vigor/germination	ingen effekt	
	mikrober	MIC el NOEC	500	
<b>Trimetoprim</b>	<i>Lemna gibba</i> (Kupandmat)	NOEC, tillväxt, 7 dygn	1 000 mikrog/L (högsta testade konc)	Boxall et al. 2004
	<i>Microcystis aeruginosa</i> (sötvattens cyanobakterie)	EC50	112	Holten Lützhöft et al. 1999
	<i>Selenastrum capricornutum</i> (grönalg)	EC50	130	
	<i>R. salina</i> (alg)	EC50	16	
<b>Tylosin</b>	<i>Folsomia fimetaria</i> (hoppsjärt)	EC50, reproduktion, 21 dygn	2 520 millig/kg torrvtkt	Baguer et al., 2000
	<i>Folsomia fimetaria</i> (springtail)	NOEC, reproduktion, 21 dygn	3 000 millig/kg torrvtkt	
	<i>Folsomia fimetaria</i> (hoppsjärt)	NOEC, överlevnad vuxna, 21 dygn	> 5 000 millig/kg torrvtkt (ingen effekt vid högsta dosen)	
	<i>Enchytraeus crypticus</i> (vit daggmask)	EC50, reproduktion, 21 dygn	3 109 millig/kg torrvtkt	
	<i>Enchytraeus crypticus</i> (vit daggmask)	NOEC, reproduktion, 21 dygn	3 000 millig/kg torrvtkt	
	<i>Enchytraeus crypticus</i> (vit daggmask)	LC50, överlevnad vuxna, 21 dygn	3 381 millig/kg torrvtkt	
	<i>Enchytraeus crypticus</i> (vit daggmask)	NOEC, överlevnad vuxna, 21 dygn	2 000 millig/kg torrvtkt	
	<i>Aporrectodea caliginosa</i> (Grå daggmask)	EC50, reproduktion, 21 dygn	4 530 millig/kg torrvtkt	
	<i>Aporrectodea caliginosa</i> (Grå daggmask)	NOEC, reproduktion, 21 dygn	3 000 millig/kg torrvtkt	
	<i>Aporrectodea caliginosa</i> (Grå daggmask)	NOEC, överlevnad vuxna, 21 dygn	> 5 000 millig/kg torrvtkt (ingen effekt vid högsta dosen)	
	<i>Aporrectodea caliginosa</i> (Grå daggmask)	NOEC, kläckbarhet, 21 dygn exponering	4 823 millig/kg torrvtkt	
	<i>Aporrectodea caliginosa</i> (Grå daggmask)	NOEC, kläckbarhet, 21 dygn exponering	3 000 millig/kg torrvtkt	
	<i>Aporrectodea caliginosa</i> (Grå daggmask)	EC50, tillväxt, 21 dygn	> 5 000 millig/kg torrvtkt (ingen effekt vid högsta dosen)	
	<i>Aporrectodea caliginosa</i> (Grå daggmask)	NOEC, tillväxt, 21 dygn	3 000 millig/kg torrvtkt	
	<i>Daphnia magna</i> (vattenloppa)	LC50 48 tim	680	Wollenberger et al., 2000
	<i>Daphnia magna</i> (vattenloppa)	NOEC, reproduktion, 21 dygn	45	
	<i>Microcystis aeruginosa</i> (sötvattens cyanobakterie)	EC50, tillväxt, 7 dygn	0,034	LV 2004
	<i>Selenastrum capricornutum</i> (grönalg)	EC50, tillväxt, 3 dygn	1,38	
	<i>Selenastrum capricornutum</i> (grönalg)	EC50, 72 tim	0,95	
	(fisk)	EC50, ECOSAR	27,4 *	
	(Daphnid)	EC50, ECOSAR	66 *	
	(alg)	EC50, ECOSAR	16 *	
	<i>Lemna gibba</i> (Kupandmat)	NOEC, tillväxt, 7 d	> 1 000 mikrog/L (högsta testade konc.)	Baguer et al., 2000
	<i>Folsomia fimetaria</i> (hoppsjärt)	LC50	>5000	
	<i>Enchytraeus crypticus</i> (vit daggmask)	LC50	3381	
	<i>Enchytraeus crypticus</i> (vit daggmask)	EC50 reproduktion	3109	
	<i>Aporrectodea caliginosa</i> (Grå daggmask)	LC50	>5000	
	<i>Aporrectodea caliginosa</i> (Grå daggmask)	EC50 reproduktion	4530	
	<i>Aporrectodea caliginosa</i> (Grå daggmask)	EC50 tillväxt	>5000	
	<i>Aporrectodea caliginosa</i> (Grå daggmask)	EC50 kläckbarhet	4823	
	<i>Aporrectodea caliginosa</i> (Grå daggmask)	LD50 5 d (dietary)	4820	
	Bobwife quall	LD50 5 d (dietary)	4710	
	gräsand	LD50 28 d	918	
	Daggmask		>1000	
	<i>Chaetomium globosum</i>	inhibition	>1000	
	<i>Aspegillus flavus</i>	inhibition	250	
	<i>Comamonas acidovorans</i>	inhibition	250	
	<i>Azobacter chroococcum</i>	inhibition	5	

\* QSAR-värde



# Litteraturstudie av veterinärmedicinska produkter inför screeningen 2006

ISSN 1403-977X