



UMEÅ UNIVERSITET

An abstract, textured background image with vibrant colors of teal, blue, and orange, resembling a microscopic view or a natural landscape. The colors are layered and blended, creating a sense of depth and movement.

# Antibiotikas miljöpåverkan

## Risken för resistens hos bakterier samt rening av vatten

Linn Varis

Examensarbete, 15 hp

Receptarieprogrammet, 180 hp

Rapporten godkänd: VT 2018

Handledare: Madeleine Ramstedt, Examinator: Anders Öhman



# Sammanfattning

**Introduktion** Den första antibiotikan upptäcktes år 1928. Antibiotika används mot infektioner orsakade av bakterier. Antibiotikaresistenta gener i bakterier är ett stort problem runt om i världen. Folkhälsomyndigheten har beräknat att antibiotikaresistensen i Sverige kommer öka med 4 gånger till år 2050 och kosta samhället 16 miljarder kronor om inte mängden antibiotika som förskrivs minskar. Ett sätt att minska antibiotikaanvändningen på är att följa vaccinationsprogrammet för barn samt att riskgrupper vaccinerar sig mot influensan och pneumokocker. Ungefär 500 000 personer i 22 olika länder har drabbats av bakterier som är resistenta mot antibiotika. Att folk reser mer gör att spridningen av de resistenta bakterierna går fort.

**Syftet** är att sammanställa den forskning som finns idag för att göra det tydligt vad antibiotika kan orsaka när den kommer ut i naturen. Rapportens intention är att ta reda på hur stora riskerna är för till exempel resistens hos bakterier på grund av utsläpp. Studien ska även visa på några av de metoder som finns för att rena bort mer antibiotika ur vatten

**Metod** Studien baseras på 23 artiklar som alla hittades vid sökning på Pubmed. Till introduktionen och diskussionen har även andra internetsidor och översikts- och originalartiklar använts.

**Resultat** Mycket av den antibiotika som används tillverkas i Kina och Indien. Eftersom reningen av avloppsvattnet från fabriken i dessa länder ofta är bristfällig kommer stora mängder antibiotika ut i naturen. Halter på upp till 16 gånger så mycket antibiotikarester har hittats i indiska sjöar jämfört med svenska. Antibiotika tar ofta lång tid att brytas ned och de stora utsläppen gör att antibiotika ligger kvar länge i vatten och jord och bakterier hinner bli resistenta. De höga halterna antibiotika i vatten ger toxiska effekter på flera vattenlevande djur.

**Diskussion och slutsats** Alla artiklar som valdes ut till arbetet visar på att antibiotikautsläpp med resistens som en konsekvens av det är utspritt över hela världen. De höga halterna av antibiotika i vatten är toxiskt för en del vattenlevande djur. Problemen är störst i fattigare länder i Asien och Afrika där de inte har samma möjlighet till att rena sitt vatten som vi har i västvärlden. Flera metoder för vattenrening är effektiva men den största utmaningen med vattenrening är att få fram billiga och enkla metoder som kan användas även i fattigare länder. För att de ska bli mer kostnadseffektiva behövs fortfarande mer forskning.

**Nyckelord** Antibiotika, antibiotikaresistens, miljöpåverkan, vattenrening, läkemedelstillverkning.



## Introduktion

### Antibiotikas historia

1928 upptäckte forskaren Alexander Fleming från Skottland av ett misstag penicillin. [1] Han hade slarvat med städningen och såg på en agarplatta efter två veckor att bakterier i närheten av mögelsporer hade dött. Han isolerade substansen i möglet och kunde identifiera att den tillhörde penicillinum släktet. Substansen var effektiv mot gram-positiva bakterier som bland annat orsakar lunginflammation, scharlakansfeber och hjärnhinneinflammation [1]. Penicillin var svårt att producera i stora mängder, först 1940 när han fick hjälp av två andra forskare, Howard Florey och Ernst Chain, blev det möjligt att producera penicillin i större mängd. Under andra världskriget kunde det användas i stor uträkning. [1] Den andra antibiotikan som upptäcktes var Sulfonamider, tabell 1. [2]

**Tabell 1.** De åren några av de viktigaste antibiotika upptäcktes [2]

Antibiotika	År	Antibiotika	År
Penicillin	1928	Nalidixinsyra	1961
Sulfonamider	1932	Fusidinsyra	1961
Streptomycin	1943	Lincomycin	1961
Kloramfenikon	1947	Trimetoprim	1961
Polymyxin	1947	Fosfomycin	1969
Cefalosporin	1948	Mupirocin	1971
Erytromycin	1952	Karbapenem	1976
Isoniazid	1952	Oxazolidinon	1978
Vancomycin	1953	Monobaktam	1981
Rifamycin	1957	Daptomycin	1987
Metronidazole	1959		

### Om antibiotika:

Antibiotika används för att behandla infektioner som orsakats av bakterier, om infektionerna är orsakade av virus eller svampar hjälper inte antibiotika [3]. Det finns antibiotika som har brett eller smalt spektrum. Ett antibiotika med brett spektrum påverkar även de nyttiga bakterierna i kroppen, bland annat i mag- tarmkanalen, ett antibiotika med smalt spektrum påverkar bara ett fåtal olika bakterier. Ett bredspektrum antibiotika väljs när läkaren inte vet vilken typ av bakterier det är eller om det är flera olika [3].

Idag är resistens hos bakterier ett problem, en människa kan aldrig bli resistent mot antibiotika utan det är bakterierna i sig som blir det [3]. I Sverige har vi inte stora problem än även om det finns resistenta bakterier som vi inte kan behandla. Det är viktigt att vara restriktiv med antibiotika och att läkarna bara skriver ut det när det finns stort behov. Det är även viktigt att välja ett antibiotika som är testat och fungerar bra på den typ av bakterier som ska behandla. Störst risk för resistenta bakterier är på sjukhus, äldreboenden och förskolor, eftersom många sjuka vistas där och mycket antibiotika används [3]. Det finns antibiotikaresistenta bakterier som är ofarliga men även de som är patogena. Resistens kan spridas mellan bakterier som är ofarliga och patogena vilket kan ge stora problem [4]. För att minska risken för resistens är det viktigt att alltid fortsätta att ta hela kuren man fått utskrivna, även om man känner sig bättre efter några dagar eftersom bakterier annars kan överleva och bli resistenta [3].

Om den totala antibiotikaanvändningen inte minskar befaras det att resistensen i Sverige kommer att öka med fyra gånger till år 2050. Det skulle i Sverige kosta ungefär 16 miljarder kronor [5]. För att minska användandet av antibiotika är det viktigt att följa

vaccinationsprogrammet för barn samt att riskgrupper vaccinerar sig mot influensa och pneumokocker [6]. I vissa länder används 80 % av all antibiotika till djuruppfödning, ofta till friska djur för att öka tillväxten [7].

De vanligaste antibiotikagrupperna i Sverige är [3]:

- Penicilliner
- Cefalosporiner
- Tetracykliner
- Makrolider
- Kinoloner
- Trimetoprim och Sulfonamider.

De vanligaste resistenta bakterierna är *Escherichia coli* (*E. Coli*), *Klebsiella pneumoniae* som ger bland annat urinvägsinfektion, *Staphylococcus aureus* (gula stafylocker) som kan ge hud- och sårinfektioner, *Streptococcus pneumoniae* (pneumokocker) som kan ge lunginflammation och *Salmonella enterica* [8]. Det är stora skillnader mellan olika länder hur mycket bakterier som är resistenta, för *E. Coli* bakterier varierar det mellan 8 % och 65 % resistens mot Ciprofloxacin, som är den vanligaste antibiotikan för behandling. Ungefär 500 000 personer i 22 olika länder har drabbats av bakterier som är resistenta mot antibiotika [8].

### Läkemedelspåverkan på miljön

Läkemedel är producerade för att påverka djur och människor även vid låga koncentrationer. De kan därför påverka även andra organismer om de kommer ut i naturen även om det är små mängder [4]. Fiskar andas vatten genom sina gälar och risken är stor att läkemedelsrester följer med in i fisken. I fisken kan det samlas stora mängder, främst fettlösliga, ämnen. Det finns inga studier idag som visar att halterna påverkar människan som äter fisken. [4]

Läkemedelssubstanser behöver vara stabila för att läkemedlen ska kunna transporteras och lagras, det utgör ett större problem för miljön eftersom en del substanser är svåra att rena bort från vattnet och överlever länge i miljön. Det gör att de kan spridas till stora områden och även samlas på ett ställe vilket medför hög koncentration som kan göra mer skada [4].

Läkemedelsrester släpps ut genom flera olika steg. Genom att människor inte kan bryta ned allt läkemedel i kroppen så följer det med urin och avföring ut samt vid produktion av läkemedelssubstanser. [4] Alla läkemedelsrester som kommer till reningsverken kan inte brytas ned, en del hamnar i ytvattnet eller i slammet som sedan sprids ut på åkrar. I Sverige lämnas ungefär 75 % av de läkemedel som inte används in till apoteken, som i sin tur skickar dem på förbränning, resten hamnar i soporna och en liten del spolas ned i avloppet [4].

När en ansökan om godkännande för en ny substans görs, måste en miljöriskbedömning göras. Däremot tar man inte hänsyn till miljöpåverkan av produktion eller risken för resistensutveckling utan enbart riskerna vid användning [4]. Det finns några läkemedel som påverkar miljön lite mer än andra, till exempel steroidhormoner, diklofenak, bensodiazepiner, antibiotika och veterinärmedicinska preparat, främst avmaskningsmedlet ivermektin som inte bryts ned i djurens tarmar [4].

I Mälaren fanns det rester av 12 olika läkemedel i råvatten och dricksvatten, däremot är det fortfarande så långa halter att det inte påverkar människan [9].

För att minska mängden utsläpp i världen har Sverige kommit med förslag att göra ett tillägg till GMP, där man även tar hänsyn till miljöpåverkan. Det skulle även påverka tillverkningsen i andra länder eftersom de måste följa GMP för att få leverera till EU-

länder. Ett av de stora problemen är att det idag inte finns några pengar till det för alla priser pressas [10]. Förslaget kom år 2011 men har i skrivande stund inte inneburit någon förändring, revidering av det pågår än och ska vara klara att presentera 2020 av läkemedelsverket. Införande av nya lagar och regler kan efter det ta ytterligare en tid, 10-15 år [11].

Att folk reser mer ökar spridningen av resistent gener runt om i världen. WHO och EU klassar den snabbt spridande antibiotikaresistensen som ett av de tre största hoten mot människors hälsa [12].

### **Rening av vatten i Sverige:**

I Sverige får vi vatten från ytvatten eller grundvatten, grundvattnet är renare och lättare att få tillräckligt rent för att klassificeras som drickbart. Varje kommun ansvarar själv för sin rening av vatten och det kan vara stora skillnader. Beroende på vilken typ av vatten man använder ser det olika ut hur man renar det. Ytvatten renas oftast genom filtrering, pH-justerings, flockulering med hjälp av kemikalier, sedimentering där sedimenten faller ned till botten, snabbfiltrering och desinfektion. Grundvatten går igenom färre steg [13].

Filtrering kan ske genom långsamfilter, snabbfilter, nanofilter eller ultrafilter och som tillägg används ultraviolet strålning, ozon, klor eller kemisk fällning. Oftast är det en kombination av minst två stycken olika metoder, det är rekommenderat att ha minst en metod som avskiljer och en som inaktiverar. Mikrobiologisk riskanalys används för att säkerställa att de barriärer som finns i reningsverket är tillräckligt bra [14].

Livsmedelsverket som har hand om riktlinjer om vattenkvalitet skriver att dricksvatten anses var rent och hälsosamt när det inte innehåller mikroorganismer, parasiter eller ämnen i så höga halter att det kan skada människors hälsa. För läkemedelsrester finns det inga halter angivna [15]. Halterna av läkemedel i svenskt vatten är väldigt låga. För att få i sig en dos som påverkar krävs det att man dricker några kubikmeter vatten varje dag. Antibiotika bryts ned av kroppen och stannar inte kvar vilket minskar risken för påverkan på människor [4].

Det har tidigare inte publicerats någon artikel som påvisar hur utbrett problemet med antibiotika i naturen är. För de miljömedvetna är det viktiga frågor som sammanställts i den här studien.

## **Syfte**

Syftet är att sammanställa den forskning som finns idag för att göra det tydligt vad antibiotika kan orsaka när den kommer ut i miljön. Rapportens intention är att ta reda på hur stora riskerna är för till exempel resistens hos bakterier på grund av utsläpp. Studien ska även visa på några av de metoder som finns för att rena bort mer antibiotika ur vatten.

## Metod

Denna litteraturstudie baseras på originalartiklar från databasen Pubmed. Informationen samlades in i januari och februari 2018. De sökord, begränsningar och utvalda artiklar som användes finns i tabell 2. Artiklarna valdes ut genom dess abstrakt, att det var relevant och trovärdigt, utan sponsring av ett företag som kunnat vinkla resultatet. Vid urval av rapporter om reningsmetoder valdes de som var sponsrade av olika tillverkare av reningsprocesser bort eftersom det är svårt att veta hur mycket de undanhåller för att få resultaten att låta så bra som möjligt. Eftersom det hela tiden kommer ny forskning användes bara artiklar som var maximalt tio år gamla.

För att hitta förklaringar till svåra ord som skulle vara med i rapporten användes sökmotorn Google och uppslagsverket Nationalencyklopedins hemsida.

Tabell 2, artikelsök i Pubmed

Sökord	Begränsningar	Antal	Datum	Utvalda artiklar
Multiple antibiotic resistance	Senaste tio åren	17592	2018-01-17	64
Antibiotic resistance in drinking water	Senaste tio åren	297	2018-01-20	1, 10
Toxicity of pharmaceutical wastewater antibiotic	Most recent	109	2018-02-16	4,5,6,11,12,13, 16,22,29,41
Fluoroquinolones resistance pollution	Senaste fem åren	47	2018-02-23	1,3,28,33,41,46
Antibiotic resistance Wastewater treatment plant	Senaste tio åren	454	2018-02-24	30
Environmental problems of antibiotic resistance	Senaste fem åren	514	2018-02-24	76
Antibiotics pollution	Most recent	1199	2018-02-25	43

Informationen till introduktionen hittades främst genom Google, men även på [www.1177.se](http://www.1177.se). Andra sidor som användes till introduktionen var bland annat WHO:s hemsida, folkhälsovården, Pubmed, Läkemedelsbokens hemsida, Livsmedelsverket och Svenskt vatten.



# Resultat

## Antibiotikans miljöpåverkan

Två läkemedel som är utbytbara mot varandra kan ge olika miljöpåverkan beroende på vart de är tillverkade. Hur stor miljöpåverkan de ger beror främst på hur vattnet från fabriken renas. Men det är inget man tar hänsyn till när man väljer vilken som ska förskrivas. Främst på grund av att det finns för lite forskning och därmed data om vilken som har minst miljöpåverkan. Att läkemedlet är effektivt och säkert för patienten är en högre prioritet [10]. En stor del av substanserna som används i Sverige tillverkas i Kina och Indien, det kan resultera i stora mängder aktiva substanser i avloppsvatten från fabrikena [16]. I byar i Indien finns spår av fluorokinoloner upp till tre km ifrån reningsverk, halter ungefär 10 gånger så höga som i svenskt renat vatten [17]. Halterna av antibiotikaresistenta gener mot fluorokinoloner i avföringen var betydligt högre hos de boende i Indien än hos testpersonerna som bodde i Sverige. Det var ingen skillnad mellan de byar som låg nära eller långt ifrån industrierna [17].

De höga halterna i vatten beror inte bara på utsläpp från fabriker utan även på olaglig dumpning av industriavfall. Det hittades spår av fluorokinoloner i jorden men lägre halt än i närliggande vatten vilket kan bero på att de lätt bildar komplex med katjoner som finns i jorden och minskar biotillgängligheten. Trots att det inte är höga halter som påträffats kan de ge resistenta bakterier [17]. Vattnet i Kazipally sjön och Asanikunta tank i Indien testades i avseende på mängd antibiotikaresistenta gener, sjöarna är sedan tidigare kända för höga halter av antibiotikaavfall. De jämfördes med dricksvatten från sjöarna Himayat Sagar och Osman Sagar i Indien och de svenska sjöarna Härlandatjärn och Axlemosse som inte får några industriella utsläpp. I de förorenade indiska sjöarna var resistensen mot antibiotika mellan 23 % - 97 % och 18 % - 95 %, för Sulfametoxazol och Ciprofloxacin. De svenska sjöarnas motsvarighet var 1 % - 6 % och de andra Indiska sjöarna, Himayat Sagar och Osman Sagar, var 1 % - 18 % [18]. I vatten som passerat deponier, så kallat lakvatten, i Kina hittades nedbrytningsprodukter från antibiotika i halter mellan 50 och 50 000 ng/L från fluorokinoloner och  $\beta$ -laktamer, med högsta halterna i Shanghai. Fem olika antibiotikaresistenta gener i bakterier hittades där 80 - 90 % av dem var resistenta mot Fluorokinoloner och  $\beta$ -laktamer. De höga halterna kan bero på att det finns mycket näring i deponierna för bakterierna att växa till sig och föröka sig i. Ett samband med höga halter av antibiotikaresistenta gener sågs där det fanns arsenik och krom [19]. De höga halterna av antibiotika kan jämföras med att i svenskt renat finns halter på upp till 0,44  $\mu\text{g/L}$  [20].

Gödsel från uppfödning av nötkreatur, höns och svin i Kina innehöll höga halter av antibiotika. Fluorokinoloner är den antibiotika som används mest inom veterinärmedicin i Kina och Tetracykliner används ofta i djurens foder. Från svin och höns innehöll gödslet främst Fluorokinoloner medan gödsel från nötkreatur innehöll höga halter av Tetracykliner. Ett stort antal antibiotikaresistenta gener hittades, mellan 65 och 137 i varje prov och upp till 5,5 per bakteriecell. De var resistenta mot bland annat Aminoglykosider,  $\beta$ -laktamer, Tetracyklin, Sulfonamider eller uppvisade multiresistens. En signifikant korrelation kunde ses mellan mängd antibiotika och antal resistenta gener på en del antibiotika. Sulfadiazin var till viss del fortfarande aktiv och där såg man en negativ korrelation [21].

Även i europeiska länder har det hittats höga halter av antibiotika i vatten. I nordöstra Spanien hittades höga halter av Ofloxacin i flodsediment och Ciprofloxacin i vatten direkt från reningsverk. Bakterier som samlades in från vatten och flodsediment visade på höga halter av antibiotikaresistenta bakterier [22]. Det visar att reningsverken inte kan rena bort alla läkemedelsrester ifrån vattnet och att det hamnar i naturen. Fluorokinoloner och makrolider hittades längst ifrån reningsverken vilket tyder på att de är svårast att bryta ned. Det var låga halter i vattnet men bakterierna utsätts för antibiotika under en längre tid och kan utveckla resistens [22].

Förutom resistens hos bakterier har effekter av antibiotika setts även på djur. Musslor som blev utsatta för avloppsvatten från en läkemedelsfabrik i Tunisien visade stora skador redan efter 24 timmar, hemocyterna i matsmältningssystemet aggregerade och inflammatoriska processer började ske i gälarna. Även kontrollgruppen som fick rent vatten från reningsverk blev påverkade men i mindre utsträckning [23]. Utsläpp från två olika läkemedelsfabriker där antibiotika produceras i Tjeckien visade på halter långt över de satta gränserna, med högsta halterna under vintern och våren. Halterna var över 10 gånger så höga som den lägsta halten för att påverka algen *Pseudokirchneriella subcapitata* och vattenloppan *Daphnia magna*. Resistenta bakterier påvisades mot Azitromycin, Sulfonamider och Oxitetracyclin. Zebrafisksembryon påverkades negativt av de höga halterna antibiotika, en del av dem dog och andra fick missbildningar som hjärtödem. Efter att ha blivit utsatta för avloppsvatten i 24 timmar som var uppsamlat på vintern och våren dog 100 % av embryona [24].

### **Resistenta bakterier**

Många studier har gjorts på vattenlevande djur och växter. En jämförelse gjordes mellan fiskar från två olika reservoarer i Spanien, en ganska orörd av människor och en som bara får vatten från ett reningsverk. Den visar att alla fiskar hade antibiotika i sig, dock en högre halt i de från reservoaren där vatten från flera reningsverk påverkar. I karpfiskar var det hög halt av antibiotikaresistenta bakterier, främst mot Sulfonamider. Det tyder på att antibiotikaresistenta bakterier även finns hos organismer som inte utsätts direkt för antibiotika utan även hos de som indirekt utsätts genom vatten från reningsverk. Miljöförstöring med antibiotika ökar antalet resistenta bakterier snabbare [25]. Ytslem från fiskar, främst löja, fångade i Lake Mogan i Ankara, Turkiet, samlades in. I ytslemmet fanns höga halter av antibiotikaresistenta bakterier. Av de bakterierna var 95 % resistenta mot ampicillin, 93 % mot kloramfenikol och 88 % mot Streptomycin och Kanamycine. En del bakterier var resistenta mot flera sorters antibiotika och några var resistenta mot alla fyra [26]. *Sparus aurata*, Guldbrax, som odlats i Tunisien på tre olika fiskodlingar bar på bakterier resistenta mot Kolistin och Fusidinsyra medan viltfångade guldbraxars bakterier var resistenta mot Amoxicillin, Neomycin och Fusidinsyra. I de odlade fiskarna från en odling hittades spår av Amoxicillin, men inget i de viltfångade fiskarna. Antibiotikan kan stanna kvar i fisken och ha en gentoxisk effekt vid höga halter [27].

Tester som tagits på dricksvatten i Le Havre i Frankrike visar att alla 580 bakterier de isolerat var resistenta mot minst en sorts antibiotika. De flesta var resistenta mot mellan sex och åtta stycken. Bakterierna som var resistenta mot bara några få sorters antibiotika var alla resistenta mot de vanligaste sorterna i Frankrike, Fenoximetylpenicillin, Timentin och Cefsulodin. Antalet bakterier ökade dagarna efter regn eller snö då det förde med sig bakterier från marken ner i grundvattnet [28]. Guinea-Bissau i Västafrika är ett av världens fattigaste länder. Landets dricksvatten innehåller höga halter av bakterier resistenta mot de vanligaste antibiotika, Ampicillin, Kloramfenikol, Doxycyklin, Amoxicillin/Klavulansyra och Getamicin. 65 % av alla isolerade gener bar resistens mot minst en sorts antibiotika. Bakterierna var i många fall patogena. Spridningen av resistenta bakterier sker genom att människor och djur dricker vattnet och att bakterierna sedan följer med urin och avföring ut i naturen och ned i dricksvattnet igen. Det ger stora problem i fattiga länder där det inte finns reningsverk och sämre sjukvård än i västvärlden. För att minska risken för spridning av bakterier kan vattnet kloreras, det är både billigt och effektivt, men många byar är för fattiga för att ha råd [29].

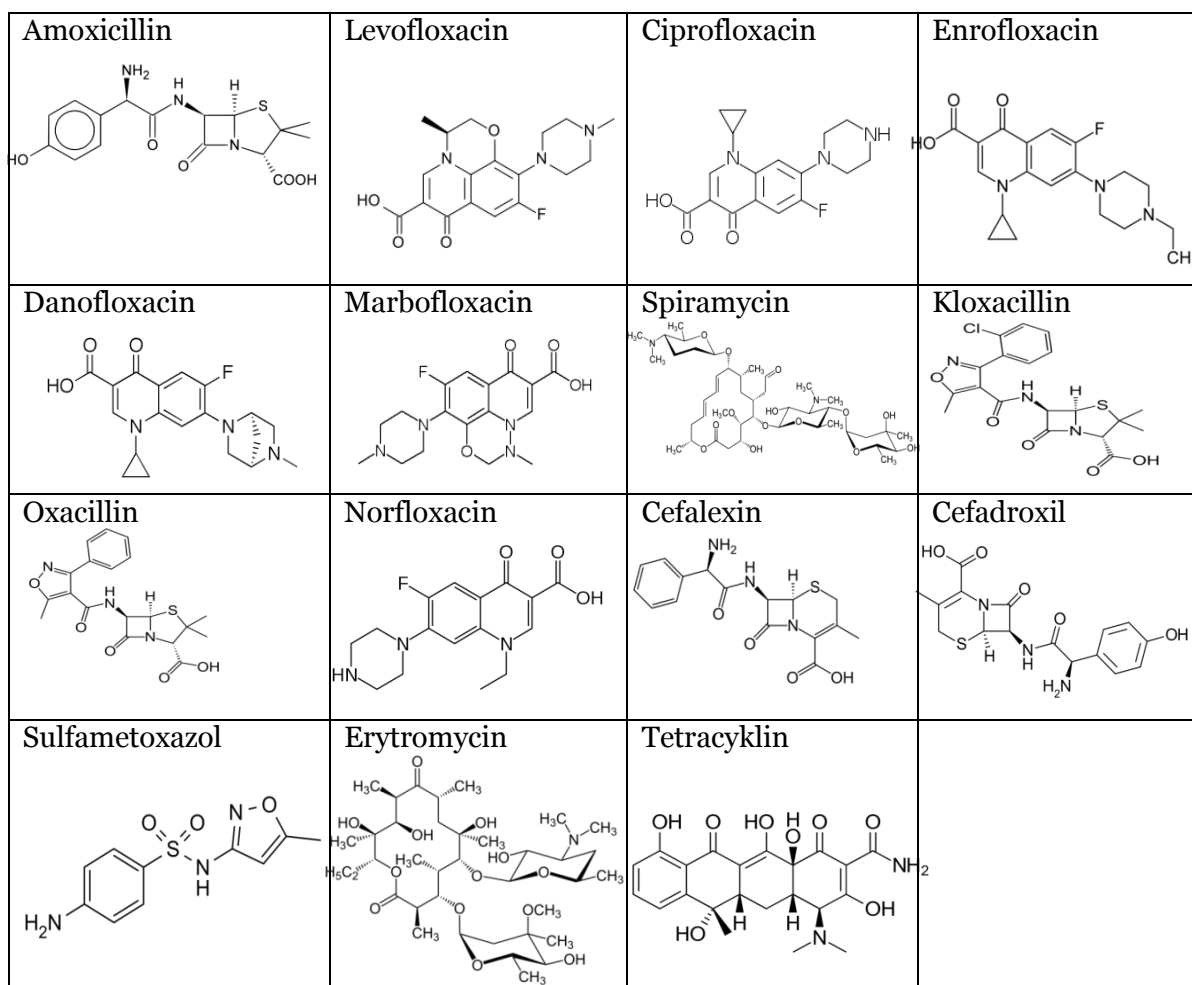
I smogen i Peking som har det högst antal bakterier i den här studien finns även den högsta halten av antibiotikaresistenta gener, ARG, se tabell 2. Hos människor hittades bakterier med ARG främst i tarmarna. Av de resistenta bakterier som fanns i djur och människor var flest resistenta mot Tetracykliner, ca 90 %. På övriga platser dominerade resistens mot Sulfonamider, Kinoloner och Aminoglykosider. Det finns många olika ARG och det skiljde lite mellan insamlingsställena vilka de hittade. Ungefär 40 % av alla resistenta bakterier var samma i avloppsvattnet som i människokroppen [30].

Tabell 2, antalet antibiotikaresistenta gener, ARG, som hittats på olika ställen i Kina [30]

Plats	Antal olika ARG
Smogen i Peking	64
Läkemedelsförorenade miljöer	39
Avloppsvatten och slam	19
Djur	12
Jord	12
Människokroppen	1 till 17

### Rening av antibiotika från vatten:

Det finns flera studier som visar på positiva resultat av rening av antibiotika ur vatten. Några av dem har valts ut för att visa på det breda utbudet och dess effektivitet.



Figur 1, Strukturerna på de olika antibiotika som studierna försökt att rena bort

## **Amoxicillin:**

Amoxicillin, en sorts penicillin, figur 1, kan effektivt brytas ned till 99 % på flera olika vis. Genom bland annat en kombination av ozon, O<sub>3</sub>, med ultraljud [31], ozon med aerob nedbrytning [32] samt genom kombinationen av membran-ultrafiltrering, koladsorption och ultraljud [33].

Enbart ultraljud för att bryta ned Amoxicillin tog lång tid, efter 90 minuter var 99 % nerbrutet. Ultraljudet bröt ned Amoxicillin genom att skapa fria radikaler i lösningen. När vattnet innehöll bikarbonatjoner reagerade de med fria radikalerna och bildade istället karbonatradikaler. Eftersom det minskade mängden av fria radikaler reducerades nedbrytningen av Amoxicillin till 86-90 % efter 90 minuter. Den högsta och snabbaste nedbrytningen var vid 575 kHz och pH 10, kolmineralisering var mindre än 10 % [31]. Kolmineralisering innebär att organiskt kol omvandlas till oorganiska molekyler [34]. Med bara ozon, gick det snabbt men det bildades många toxiska restprodukter. Vid höga pH värden, ca 10, löste sig ozonet bättre och ger upphov till högre halt fria radikaler. Användning av ultraljud och ozon samtidigt minskade bildandet av toxiska restprodukter på grund av högre mineralisering, 45 % istället för 10 % respektive 32 %. Vid pH 10 hade den högst löslighet och den blev därför lättare att bryta ned. När kombinationen av ozon och ultraljud användes minskade inte nedbrytningen av Amoxicillin vid närvaro av bikarbonatjoner [31].

Enbart aerob nedbrytning bröt ned 70 % av Amoxicillin, medan ozonet bröt ner 46 %. Kombinationen av O<sub>3</sub>, och aerob bionedbrytning, bröt ned 99 % av all Amoxicillin och 90 % av de toxiska ämnena. Indikatororganism på toxiciteten var den vattenlevande bakterien *Aliivibrio fischeri*. Vid pH 9,6 var metoden som mest effektiv. För att kunna göra metoden billigare krävs mer forskning om hur mängden ozon som löser sig kan öka eftersom det är svårt att lösa allt ozon när den är i gasform. Ungefär 50 % av Amoxicillin brukar binda in till slam [32].

Användandet av kombinationen membran-ultrafiltrering, aktiverad koladsorption och ultraljudsbestrålning var effektivt för att få bort mer än 99 % av alla läkemedelsrester i vattnet, bland annat Amoxicillin. Ultraljudens strålning ökade mängden läkemedelsrester som adsorberades på kolet, främst på grund av kavitation [33], när trycket i vätskan är lägre än ångtrycket övergår vätskan lokalt till ånga och bildas bubblor [35]. Det ger extrema temperaturer och när mikrobubblorna går sönder resulterar det i chockvågor och värmestrålning. Den kraftiga skjuvspänning som blir slår sönder kolet till mindre bitar vilket gör att det blir större yta som kan adsorbera läkemedelsresterna. Bäst effekt hade den vid 35 kHz eftersom det bildades större kavitationbubblor som gav högre skjuvkraft när de gick sönder. Vid hög koncentration av aktiverat kol, 4,5 g/m<sup>2</sup>, tog det en timme att avlägsna 99 %, vid lägre koncentration, 0,75 g/m<sup>2</sup>, var 99,5 % adsorberats efter 30 minuter men blev mättad och slutliga mängden blev 93 %. Kolet med den adsorberade Amoxicillin tog sig inte genom filtret. Än så länge är det inte testat på vatten från naturen, det krävs mer forskning för att veta om det påverkas av andra ämnens närvaro [33].

## **Fluorokinoloner**

Majsblad från jordbruksavfall som modifierades av zirkoniumkatjoner användes för att rena bort Levofloxacin, figur 1, en antibiotika som tillhör fluorokinoloner, genom adsorption. Bäst effekt hade den vid pH 7, Levofloxacin var då en zwitterjon med en negativ och en positiv sida. Zwitterjonen kunde binda på två vis, genom att bilda komplex med zirkoniumjonerna genom de deprotonerade karboxylgrupperna på Levofloxacin och via elektrostatisk interaktion med de negativa delarna av majsbladen. Vid högre pH blev Levofloxacin negativt och de repellerade varandra. Vid låga pH blev det en viss attraktion mellan de modifierade majsbladen och Levofloxacin, men H<sup>+</sup> konkurrerade ut zirkoniumkatjonerna. Adsorptionen skedde genom komplexbildning och via kemisorption, med kovalenta bindningar och genom att Levofloxacinet ändrade sin

struktur för att bättre binda in till majsbladen. När Levofloxacin hade bundit till majsbladen kunde pH höjas till 11 och bindningarna släppte [36].

Nedbrytning av fem olika sorters flourokinoloner med solljus och fotolys testades. De olika antibiotikan var Ciprofloxacin, Enrofloxacin, Danofloxacin, Marbofloxacin och Levofloxacin, figur 1. Nedbrytningen gjordes i tre steg, oxidation av amin sidokedjan, nukelofil substitution och reduktiv dehalogenering [37], en anaerob endoterm reaktion där en eller flera halogenatomer lösgörs från det halogenerade kolvätet [38]. Det bildades toxiska mellanprodukter mellan de olika stegen. Levofloxacin tog längst tid för att brytas ned, ungefär 300 minuter. Ingen av läkemedlen kunde brytas ned helt. [37].

Enrofloxacin, figur 1, bröts ned till 80 % genom katalytisk våtluftoxidation vid 0,5 Mpa syretryck och 150 °C i 120 minuter, men det blev hög halt av organiskt kol kvar i vattnet. När katalysatorer, FeCl<sub>3</sub> and NaNO<sub>2</sub>, tillsattes bröts 99,5 % av Enrofloxacinet ned och mängden nedbruten organiskt kol ökade från 17 % till 51 %. Den akuta toxiciteten minskade från 43 % till 12 %. Som indikator för den akuta toxiciteten användes *Aliivibrio fisheri*. Nedbrytningen av Enrofloxacin kunde ske genom bland annat dealkylering, deflorering, hydroxylering och hydroxylsubstitution [39].

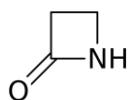
### Makrolider:

Kombinationen av membranbioreaktor och ett nanofiltrationsmembran renade bort 95 % av all Spiramycin, figur 1, som fanns i vattnet från en fabrik i Kina där läkemedel produceras. Enbart membranbioreaktorn renade bort 51 – 55 %. Kombinationen kunde dessutom rensa bort alla akut toxiska ämnen som fanns i vattnet. Membranbioreaktor minskar mängden slam och ökar kvaliteten på det renade vattnet, men tar inte bort oorganiska ämnen. Nanofiltermembran, med hjälp av omvänd osmos, fångar upp joner och oorganiska ämnen som membranbioreaktorn inte kan få bort [40].

### Jämförelser mellan olika antibiotika:

Elektrogenererat aktivt klor visade hög nedbrytning av penicillinerna Kloxacillin och Oxacillin, fluorokinolonerna Norfloxacin och Ciprofloxacin och cefalosporinerna Cefalexin och Cefadroxil. Redan efter 20 minuter hade mer än 90 % av antibiotikakoncentrationen eliminerats. Cefalosporiner tog längst tid att brytas ned medan Fluorokinoloner bröts ned snabbast, på grund av den höga halten tillgängliga elektroner. Vid höga halter av urea och ammonium sågs en konkurrens om HOCl, som bildas när klor löser upp sig i vatten, och längre tid krävdes för de sex testade antibiotika, upp till 60 minuter.

Däremot ändrades toxiciteten beroende på strukturen av antibiotikan. Restprodukterna efter penicillinet var mer toxiskt än innan tillsatsen av klor. När allt penicillin hade brutits ned var den toxiska halten fortfarande under LD<sub>50</sub>, den halt där 50 % av indikatororganismerna dör. Som indikator för att mäta den akuta toxiciteten användes *Saccharomyces cerevisiae*, bagerijäst. Fluorokinolonernas restprodukter hade oförändrad toxicitet och cefalosporiners toxicitet minskade när dess  $\beta$ -laktamring, figur 2, öppnades av klor, figur 1, ändringen av den kemiska strukturen gör även att den antibakteriella aktiviteten minskar. Fluorokinoloners nedbrytning skedde vid den cykliska amin-gruppen och benzenringen. Penicillin bröts ned genom påverkan av  $\beta$ -laktamringen, figur 2, och sulfidgrupper, figur 1 [41].



Figur 2,  $\beta$ -laktamring

Anaerob bionedbrytning av Sulfametoxazol, Erytromycin och Tetracykliner, figur 1, med svamparna sidenticka och svedticka tog bort 85 – 94 % beroende på kombination av olika sorters antibiotika och svampar. Störst nedbrytning blev det när Erytromycin och Tetracykliner kombinerades med båda svamparna, det kan förklaras med att olika antibiotika inhiberar svamparna olika mycket. Ju högre halt av antibiotika desto lägre procent som bröts ned [42].

En sammanfattning av de olika metoderna som jämförts för att rena bort mer antibiotika ur vatten visas i tabell 3.

Tabell 3, Några olika metoders för- och nackdelar vid rening av antibiotika från vatten

<b>Metod för nedbrytning</b>	<b>Antibiotika</b>	<b>Fördelar</b>	<b>Nackdelar</b>
Ozon och ultraljud	Amoxicillin	99 % nedbrytning	Låga halter toxiska restprodukter kan finnas kvar
Ozon och aerob bionedbrytning	Amoxicillin	Kostnadseffektivt, 99 % nedbrytning	Behöver utvecklas mer
Membran-ultrafiltrering, koladsorption och ultraljud	Amoxicillin	99 % nedbrytning	Kräver mer forskning
Majsblad modifierade av zirkoniumkationer	Levofloxacin	Tar till vara på matavfall, giftfritt, ekonomiskt	Inga som framgår av artikeln
Fotolys, genom solljus	Flourokinoloner	Naturligt	Inte tillräckligt effektivt ensamt
Katalytisk våtluftoxidation	Enrofloxacin	99,5 % nedbrytning, kan göras kostnadseffektiv, effektiv vid höga koncentrationer antibiotika	Kräver mer forskning
Kombination av MBR* och NF**	Spiramycin	95 % nedbrytning	Kräver ombyggnation av reningsverk
Elektrogenererat aktivt klor	Penicilliner, Flourokinoloner, Cefalosporiner	Snabb	10 % som inte bröts ned, Toxiska restprodukter av penicillin, konkurrens med urea och ammonium

Kombination av sidenticka och svedticka	Sulfametoxazol, Erytromycin, Tetracykliner	Billigt och snabbt	95-84 % nedbrytning, behöver forskas mer om för att utveckla
--	--	--------------------	--

\*MBR – Membranbioreaktor. \*\*NF – nanofiltermembran

# Diskussion

## Metodiskussion

Syftet med detta arbete var att ta reda på hur mycket skada antibiotika kan göra på naturen, risken för resistens på grund av utsläppen och hur man på ett effektivt sätt kan rena bort mer antibiotika ut vatten.

För att hitta fakta har flera rapporter på Pubmed använts. Att det blev en litteraturstudie för att besvara frågeställningarna beror på att det är lättare att få mycket information om hur det ser ut runt om i hela världen genom artiklar. Det är viktigt eftersom de största problemen inte finns i Europa utan främst i asiatiska och en del afrikanska länder. I en annan typ av studie hade det varit svårt att få en bild av hur utbredda problemen är utanför Sverige. Tidsbegränsningen gjorde att det inte fanns tid att göra en intervjustudie då alla personer som skulle intervjuas inte hade hunnits med på de 10 veckor arbetet skulle ta.

En felkälla är att det är svårt att välja ut rätt sökord för att få med så mycket och omfattande fakta som möjligt. Vid fler eller andra sökord kan det hända att resultatet hade sett annorlunda ut. Under urvalet prioriterades att artiklarna skulle vara från lite olika länder för att belysa hur utbredd problemet med antibiotikas miljöförstöring är och resistens som en konsekvens av det.

De flesta studier har använt olika metoder för att samla in bakterier och undersöka om de är resistenta. Flera studier har dessutom bara kollat mot ett eller ett fåtal antibiotika. Ett annat problem kan vara antalet bakterier de använt, är det bara ett få antal bakterier med kan det påverka resultatet väldigt mycket. Studierna har använt olika indikatorer för att mäta toxiciteten. Men eftersom alla rapporter visar på samma problem kan resultatet inte enbart förklaras med att forskarna har kommit fram till resultatet på olika vis.

## Resultatdiskussion

Resultatet av denna litteraturstudie visar på att det finns höga halter av antibiotika i naturen, främst i vatten, på många ställen i världen. De höga halterna av antibiotika ökar mängden antibiotikaresistenta bakterier. Även om vi människor inte påverkas av mängden antibiotika som finns i vattnet i Sverige finns det ingen forskning som visar hur de höga halterna i Asien och Afrika kan påverka förutom att det ökar resistensen hos bakterier.

De flesta bakterier som blir resistenta är ofarliga för människor men de kan föra över resistensgener till patogena bakterier som då kan göra det svårt att behandla den sjuka människan. De patogena resistenta bakterierna skapar stora problem främst i de fattiga länder där det inte finns tillgång till bra sjukvård. Finns det ingen antibiotika som hjälper kommer folk avlida som en konsekvens [29]. Fiskar påverkas i större utsträckning eftersom de andas in vatten som kan innehålla höga halter antibiotika och antibiotikaresistenta bakterier. Musslor är väldigt känsliga mot antibiotika i vatten och kan dö även vid låga halter [23].

Tungmetaller kan vid höga halter bli giftiga för bakterier. Bakterierna kan bli resistenta mot metaller på samma vis som mot antibiotika. De olika resistensgenerna sitter ofta på samma plasmid, som lätt kan överföras till andra bakterier. Närvaron av tungmetaller kan öka spridningen av antibiotikaresistens genom co-selektion. Co-selektion är när resistens uppstår mot flera olika ämnen i samma bakterie. Vilket förklarar varför det sågs en korrelation mellan höga halter av antibiotikaresistens och arsenik samt krom i kinesiskt lakvatten [44].

Att det är höga halter antibiotika i gödsel från djuruppfödning kan leda till att antibiotikan ligger kvar länge i marken innan det bryts ned och stora mängden bakterier



kan bli resistenta [21]. I alla studier där det jämförts olika antibiotika har man sett att den antibiotika som det finns mest av i vatten och jord också har flesta resistenta bakterier. Eftersom fluorokinoloners struktur gör att de bildar komplex med katjoner i marken ligger de kvar längre än de flesta andra antibiotika vilket ger högre halter resistenta bakterier.

De höga halterna antibiotika som hamnar i vatten gör djur sjuka [23][24][25][27]. Fiskar och andra vattenlevande djur som musslor kan inte bryta ned antibiotika lika bra som människor utan det ansamlar sig i deras kroppar. Det blir då gott om tid för bakterier att skapa resistens mot de olika antibiotika de utsätts för. En del djur är känsliga mot den mängd antibiotika som finns i vatten och dör av toxiska effekter. Att odlade fiskar innehåller mer ARG än vildfångade beror på att antibiotika används i förebyggande syfte vid uppfödningen för att kunna odla så mycket fisk som möjligt på så liten yta som möjligt utan att de blir sjuka [27].

Asien har stora problem med antibiotikaförorening [17][18][23][27][30]. I alla jämförelser mellan asiatiska länder och Sverige såg man att antibiotikamängden och -resistensen var högre i de asiatiska. Många av de tillverkande länderna är fattiga och har knappt någon eller i varje fall sämre vattenrening än i Sverige. Att 40 % av alla ARG var samma i avloppsvatten och människokroppen är ett tydligt exempel. [30]. Det visar på varför det är viktigt att hitta effektiva men billiga metoder för att rena bort läkemedelsrester från vatten.

De flesta metoder för att rena vatten fungerar på olika sätt, tabell 3. De är olika effektiva och många behöver fortfarande utvecklas mer för att göras kostnadseffektiva och snabba eftersom flera av dem kostar ganska mycket att installera och en del kräver ombyggnationer av reningsverken. Flera av de undersökta metoderna kan rena bort mer antibiotika från vatten än vad många reningsverk kan göra idag. En del studier är gjorda på vatten som renats från andra ämnen än antibiotika och behöver undersökas mer för att se om resultatet blir annorlunda när det finns andra ämnen som kan konkurrera med antibiotikamolekylerna.

En hög halt av kolmineralisering är viktigt eftersom det är den andel organiskt kol från antibiotika som blir oorganiska molekyler. Är det en hög andel finns mindre antibiotika och toxiska restprodukter kvar som kommer ut i vattnet och ökar mängden av resistenta bakterier.

Hur vatten från läkemedelsfabriker runt om i världen renas fanns det väldigt lite studier om. Studierna har bara undersökt mängden antibiotika och resistenta bakterier i avloppsvattnet och vad det ger för effekt på naturen eller olika djur.

Att hitta rätt pH är en viktig del vid borttagandet av läkemedel från vatten. För att få bort Levofloxacin med zirkoniumladdade majsblad var pH 7 optimalt eftersom Levofloxacin då var en zwitterjon och får två olika möjligheter att binda, både med den negativa och positiva sidan. När pH höjs blir Levofloxacin negativt och repellerar istället de negativa majsbladen. Det krävs ett högt pH, ungefär 10, för att så mycket ozon som möjligt ska lösa sig.

Ozon används ofta för att desinfektera dricks- och avloppsvatten i Sverige [42]. Men studier visar att bara användning av ozon inte kan få bort all antibiotika ur vattnet och kan dessutom ge toxiska restprodukter. Att kombinera ozon med antagligen ultraljud [31] eller aerob nedbrytning kan öka mängden antibiotika som bryts ned och minska på antalet toxiska restprodukter [32]. Ultraljud kombinerat med ozon var effektivast vid högt pH. Amoxicillin är en polyprotisk syra, vilket innebär att den kan avge fler än en proton, och har tre pKa värden 2,67, 7,11 och 9,55. Amoxicillin har högre löslighet över dess högsta pKa värdet, 9,55, eftersom den då kan avge alla sina tre protoner och bli negativ. Den högre halten av negativa laddningar ökade lösligheten av Amoxicillin i vattnet. Det är en bra kombination eftersom ozon behöver ett högt pH för att stor mängd ska kunna gå i

lösning [31]. Vid kombination med aerob nedbrytning var pH 9,55 bäst. Aerob nedbrytning tar tid, upp mot 28 dagar, men är effektivt för att rena bort den antibiotika som binder in till slammet. Men metoden på studien var bristfällig och ungefär 50 % av allt ozon försvann, troligtvis på grund av att ett för stort generatorsystem användes [32].

Att fotolys genom solljus gav viss nedbrytning [37] kan förklara varför högre halter av antibiotika hittades i vatten under vinter och höst enligt flera studier. Det är en bra metod att minska mängden läkemedelsrester, även om det inte kan ta bort allt, eftersom den största utmaningen är att få fram effektiva men billiga och enkla metoder som kan användas även i länderna med sämre tillgångar.

Majsblad kan vara en bra produkt att använda för rening av vatten i de länder där majs odlas eftersom de annars skulle bli sopor. Det är ett giftfritt sätt att få bort antibiotikan helt ur vattnet istället för att bryta ned det och riskera toxiska restprodukter [36]. En annan bra och miljövänlig metod är kombination av sidenticka och svedticka, att kunna utnyttja växter för att rena vatten skulle vara ett bra alternativ eftersom det på ett enkelt sätt skulle kunna göras billigt. En kombination av olika svampar är en fördel eftersom de har olika egenskaper och bryter ned olika antibiotika bäst. Utmaningen med den metoden är att hitta andra, liknande växter som ger lika bra effekt men klarar av att växa även i varmare länder [42].

Det läggs ned mycket resurser på att göra tillverkningen mer miljövänlig, men mycket mindre på att hitta nya mer lättnedbrytbara substanser [4].

## **Slutsats**

Den slutsats som kan dras av den här studien är att antibiotikaresistens på grund av de höga halterna i miljön är ett akut problem. Alla rapporter som studien bygger på visar att det är ett stort problem med all antibiotika som finns i naturen. För att minska på problemet behöver mindre antibiotika användas i hela världen. Mängden som släpps ut från fabrikena och som följer med urin och avföring ut från människorna skulle då minska. Att ställa krav på tillverkarna att ha bättre rening av vattnet från fabrikena skulle ge stora miljöfördelar. En viktig del är också att minska mängden antibiotika i djuruppfödning. Den stora mängd antibiotika som används vid fiskodling kan också ge stora problem i vattnet och den omgivande miljön.

## **Tack**

Jag vill rikta ett stort tack till min handledare Madeleine Ramstedt för hennes synpunkter och goda råd. Tack även till Kari Varis som varit ett stort stöd under mitt rapportskrivande.

## Referenser

1. Tan Siang-Yang, Tatsumura Yvonne. Alexander Fleming (1881–1955): Discoverer of penicillin. Singapore Med J 2015; 56(7): 366-367.
2. Silver L. Lynn. Challenges of Antibacterial Discovery. Clinical microbiology reviews. 2011 Jan; 24(1): 71–109.
3. Åsa Schelin, Antibiotika, 1177 Vårdguiden, Sveriges landsting och regioner. Hämtat från: <https://www.1177.se/Dalarna/Fakta-och-rad/Rad-om-lakemedel/Antibiotika/> [uppdaterad 2017-04-25, citerad 2018-01-26]
4. Joakim Larsson, Lars Lööf. Läkemedel i miljön, Läkemedelsbokens hemsida. Hämtat från: [https://lakemedelsboken.se/kapitel/lakemedelsanvandning/lakemedel\\_i\\_miljon.html](https://lakemedelsboken.se/kapitel/lakemedelsanvandning/lakemedel_i_miljon.html) [Uppdaterad 2015-08-27, Citerad 2018-01-26]
5. Ekonomiska aspekter av antibiotikaresistens (SKAR), Folkhälsomyndighetens hemsida. Hämtat från: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/antibiotika-och-antibiotikaresistens/ekonomiska-aspekter/> [Uppdaterad 2018-01-25, Citerad 2018-01-26]
6. Antibiotika och antibiotikaresistens, Folkhälsomyndighetens hemsida. Hämtat från: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/antibiotika-och-antibiotikaresistens/> [Uppdaterad 2017-09-13, Citerad 2018-01-26]
7. Stop using antibiotics in healthy animals to prevent the spread of antibiotic resistance, World health organization, WHO. Hämtat från: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/antibiotics-animals-effectiveness/en/> [Publicerad 2017-11-07, citerad 2018-01-29]
8. High levels of antibiotic resistance found worldwide, new data shows World health organization, WHO. Hämtat från: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2018/antibiotic-resistance-found/en/> [Publicerad 2018-01-29, citerad 2018-02-01]
9. Läkemedelsrester i dricksvatten, Svenskt vattens hemsida. Hämtat från: <http://www.svensktvatten.se/fakta-om-vatten/dricksvattenfakta/lakemedelsrester/> [Uppdaterad 2016-04-06, citerad 2018-01-26]
10. Joakim Larsson, Pollution from drug manufacturing: review and perspectives. Philosophical transactions of the royal society B. 2014 nov 19; 369(1656): 20130571
11. Handlingsplan för hur Läkemedelsverket fram till 2020 ska verka för att nå miljömålen. Läkemedelsverket. Hämtat från: <https://lakemedelsverket.se/upload/miljo/Handlingsplan-for-hur-Lakemedelsverket-fram-till-2020-ska-verka-for-att-na-miljomalen-2016-06-29.pdf> [Publicerad 2016-06-29, citerad 2018-03-20]
12. Underlag för att möjliggöra initieringen av en revidering av EU-lagstiftningen om god tillverkningsssed, GMP, med syfte att lagstiftningen även ska omfatta

miljöhänsyn. Läkemedelsverket. Hämtat från:  
[https://lakemedelsverket.se/upload/nyheter/2011/2011-06-16\\_regeringsuppdrag-miljo-GMP.pdf](https://lakemedelsverket.se/upload/nyheter/2011/2011-06-16_regeringsuppdrag-miljo-GMP.pdf) [Publicerad 2011-06-16, citerad 2018-01-31]

13. Produktion av dricksvatten, Svenskt vattens hemsida. Hämtat från:  
<http://www.svensktvatten.se/fakta-om-vatten/dricksvattenfakta/produktion-av-dricksvatten/> [Uppdaterad 2016-05-19, citerad 2018-02-01]
14. Mikrobiologiska säkerhetsbarriärer - Lägesrapport efter uppdatering av databas 2014. Svenskt vatten. Hämtat från:  
<http://www.svensktvatten.se/globalassets/dricksvatten/vattenverk-och-reningsprocesser/mikrobiologiska-barriarer.pdf> [Publicerad 2014-12-10, citerad 2018-02-01]
15. Livsmedelsverkets föreskrifter om ändring i Livsmedelsverkets föreskrifter (SLVFS 2001:30) om dricksvatten. Livsmedelsverket. Hämtat från:  
[https://www.livsmedelsverket.se/globalassets/om-oss/lagstiftning/dricksvatten--naturl-mineralv---kallv/livsfs-2017-2\\_web.pdf](https://www.livsmedelsverket.se/globalassets/om-oss/lagstiftning/dricksvatten--naturl-mineralv---kallv/livsfs-2017-2_web.pdf) [Uppdaterad 2017-09-21, citerad 2018-02-02]
16. Carin Mannberg-Zackari. Billiga läkemedel ett hot mot miljön. Forskning.se. Hämtat från: <https://www.forskning.se/2016/11/14/billiga-lakemedel-ett-hot-mot-miljon/> [Publicerad 2016-11-14, citerad 2018-02-20]
17. Rutgersson C, Fick J, Maranthe N, Kristiansson E, Janzon A, Angelin M et al. Fluoroquinolones and qnr genes in sediment, water, soil, and human fecal flora in an environment polluted by manufacturing discharges. *Environ. Sci. Technol.* 2014 jul 15;48(14):7825-32.
18. Flach CF, Johnning A, Nilsson I, Smalla K, Kristiansson E, Larsson DG. Isolation of novel IncA/C and IncN fluoroquinolone resistance plasmids from an antibiotic-polluted lake. *J Antimicrob Chemother* 2015 oct;70(10):2709-17.
19. You X, Wu D, Wei H, Xie B, Lu J. Fluoroquinolones and  $\beta$ -lactam antibiotics and antibiotic resistance genes in autumn leachates of seven major municipal solid waste landfills in China. *Environ Int.* 2018 feb 6;113:162-169.
20. Ghayda Fakhri, Katja Hagström, Håkan Westberg. Läkemedelsrester i avloppsvatten. Region Örebro län. Hämtat från:  
[https://www.regionorebrolan.se/files-sv/uso/kliniker\\_enheter/amm/amm%2001\\_2010%20%C3%A4kemedelsrester.pdf](https://www.regionorebrolan.se/files-sv/uso/kliniker_enheter/amm/amm%2001_2010%20%C3%A4kemedelsrester.pdf) [Publicerad 2010-01, citerad 2018-03-20]
21. Xie WY, Yang XP, Li Q, Wu LH, Shen QR, Zhao FJ. Changes in antibiotic concentrations and antibiotic resistome during commercial composting of animal manures. *Environ Pollut.* 2016 dec;219:182-190.
22. Marti E, Huerta B, Rodríguez-Mozaz S, Barceló D, Jofre J, Balcázar JL. Characterization of ciprofloxacin-resistant isolates from a wastewater treatment plant and its receiving river. *Water Res.* 2014 sep 15;61:67-76.
23. Zouiten A, Beltifa A, Van Loco J, Mansour HB, Reyns T. Ecotoxicological potential of antibiotic pollution-industrial wastewater: bioavailability, biomarkers, and

- occurrence in *Mytilus galloprovincialis*. *Environ Sci Pollut Res Int* 2016 aug;23(15):15343-50.
24. Bielen A, Šimatović A, Kosić-Vukšić J, Senta I, Ahel M, Babić S et al. Negative environmental impacts of antibiotic-contaminated effluents from pharmaceutical industries. *Water Res.* 2017 dec 1;126:79-87.
  25. Marti E, Huerta B, Rodríguez-Mozaz S, Barceló D, Marcé R, Balcázar JL. Abundance of antibiotic resistance genes and bacterial community composition in wild freshwater fish species. *Chemosphere* 2018 apr;196:115-119.
  26. Ozaktas T, Taskin B, Gozen AG. High level multiple antibiotic resistance among fish surface associated bacterial populations in non-aquaculture freshwater environment *Water Res.* 2012 dec 1;46(19):6382-90.
  27. Zouiten A, Mehri I, Beltifa A, Ghorbel A, Sire O, Van Loco J et al. Designation of pathogenic resistant bacteria in the Sparusaurata sea collected in Tunisia coastlines: Correlation with high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis of antibiotics. *Microb Pathog.* 2017 maj;106:3-8.
  28. Flores Ribeiro A, Bodilis J, Alonso L, Buquet S, Feuilloley M, Dupont JP. Occurrence of multi-antibiotic resistant *Pseudomonas* spp. in drinking water produced from karstic hydrosystems. *Sci Total Environ.* 2014 aug 15;490:370-8.
  29. Machado A, Bordalo AA. Prevalence of antibiotic resistance in bacteria isolated from drinking well water available in Guinea-Bissau (West Africa). *Ecotoxicol Environ Saf.* 2014 aug;106:188-94.
  30. Pal C, Bengtsson-Palme J, Kristiansson E, Larsson DG. The structure and diversity of human, animal and environmental resistomes. *Microbiome.* 2016 okt 7;4(1):54.
  31. Kızak R, Doğan Ş. Medium-high frequency ultrasound and ozone based advanced oxidation for amoxicillin removal in water. *Ultrason Sonochem.* 2018 jan;40(Pt B):131-139.
  32. Marcelino RBP, Leão MMD, Lago RM, Amorim CC. Multistage ozone and biological treatment system for real wastewater containing antibiotics. *J Environ Manage.* 2017 jun 15;195(Pt 2):110-116.
  33. Secondes MF, Naddeo V, Belgiorno V, Ballesteros F Jr. Removal of emerging contaminants by simultaneous application of membrane ultrafiltration, activated carbon adsorption, and ultrasound irradiation. *J Hazard Mater.* 2014 jan 15;264:342-9.
  34. Nedbrytning. Nationalencyklopedin, NE. Hämtat från: <https://www-ne-se.proxy.ub.umu.se/uppslagsverk/encyklopedi/l%C3%A5ng/nedbrytning> [Citerad 2018-03-01]
  35. Kavitation. Nationalencyklopedin, NE. Hämtat från: <https://www-ne-se.proxy.ub.umu.se/uppslagsverk/encyklopedi/l%C3%A5ng/kavitation> [Citerad

2018-03-01]

36. Yu Y, Wang W, Shi J, Zhu S, Yan Y. Enhanced levofloxacin removal from water using zirconium (IV) loaded corn bracts. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2017 apr;24(11):10685-10694.
37. Sturini M, Speltini A, Maraschi F, Pretali L, Ferri EN, Profumo A. Sunlight-induced degradation of fluoroquinolones in wastewater effluent: Photoproducts identification and toxicity. *Chemosphere.* 2015 sep;134:313-8.
38. Biologisk behandling – fördjupning. Åtgärdsportalen. Hämtat från: <http://atgardsportalen.se/metoder/jord/in-situ/biologisk-behandling-in-situ/bio-fordj> [Uppdaterad 2018-02-06, citerad 2018-03-01]
39. Li Y, Zhang F, Liang X, Yediler A. Chemical and toxicological evaluation of an emerging pollutant (enrofloxacin) by catalytic wet air oxidation and ozonation in aqueous solution. *Chemosphere.* 2013 jan;90(2):284-91.
40. Wang J, Li K, Wei Y, Cheng Y, Wei D, Li M. Performance and fate of organics in a pilot MBR-NF for treating antibiotic production wastewater with recycling NF concentrate. *Chemosphere.* 2015 feb;121:92-100.
41. Serna-Galvis EA, Berrio-Perlaza KE, Torres-Palma RA. Electrochemical treatment of penicillin, cephalosporin, and fluoroquinolone antibiotics via active chlorine: evaluation of antimicrobial activity, toxicity, matrix, and their correlation with the degradation pathways. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2017 okt;24(30):23771-23782.
42. Aydin S. Enhanced biodegradation of antibiotic combinations via the sequential treatment of the sludge resulting from pharmaceutical wastewater treatment using white-rot fungi *Trametes versicolor* and *Bjerkandera adusta*. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2016 jul;100(14):6491-9.
43. Ozon. Nationalencyklopedin, NE. Hämtat från: <https://www-ne-se.proxy.ub.umu.se/uppslagsverk/encyklopedi/l%C3%A5ng/ozon> [Citerat 2018-03-03]
44. Seiler C, Berendonk TU. Heavy metal driven co-selection of antibiotic resistance in soil and water bodies impacted by agriculture and aquaculture. *Front Microbiol.* 2012 Dec 14;3:399



Institutionen för farmakologi och klinisk neurovetenskap  
Umeå Universitet  
901 87 Umeå  
[www.umu.se](http://www.umu.se)