



UPPSALA
UNIVERSITET

Förbrukningen av smärtstillande läkemedel och miljörisk i region Uppsala

Fatema Ahmadi

Fördjupningsprojekt i samhällsfarmaci, 15 hp, Receptarieprogrammet,
Termin 5

Examinator: Sofia Kälvemark Sporrang

Avdelningen för samhällsfarmaci och läkemedelsepidemiologi
Institutionen för farmaci
Farmaceutiska fakulteten
Uppsala universitet

Innehållsförteckning

ABSTRAKT	3
POPULÄRVETENSKAPLIG SAMMANFATTNING	4
INTRODUKTION	5
LÄKEMEDELS PÅVERKAN PÅ MILJÖN	5
PROBLEMBILDEN	7
PARACETAMOL	8
NSAID	8
SYFTE OCH FRÅGESTÄLLNINGAR	10
METOD OCH MATERIAL	11
DATAKÄLLOR	11
<i>Hälsomyndighetens statistikverktyg Concise</i>	11
DATAANALYS	11
MILJÖKLASSIFICERINGEN AV LÄKEMEDEL	12
<i>Miljöfara</i>	12
<i>Miljörisk</i>	12
ETIK	14
RESULTAT	15
KONSUMTION AV PARACETAMOL OCH NSAID I RELATION TILL MILJÖRISK	15
FÖRSÄLJNING AV PARACETAMOL OCH NSAID 2010–2020 VIA OLIKA FÖRSÄLJNINGSKANALER	17
FÖRÄNDRINGAR I KONSUMTION AV PARACETAMOL OCH NSAID	20
DISKUSSION	22
SLUTSATS	26
REFERENSER	27

Abstrakt

Introduktion: Läkemedel har en stor roll i vårt liv och användning av läkemedel påverkar vår miljö. De största utsläppen av läkemedel sker efter användningen och utsöndras i urinen. Slutligen hamnar de i avloppet och vattendrag och därefter når de oss och fiskar genom vattnet. Det finns få studier om hur läkemedelsanvändningen ser ut i relation till miljörisk.

Syfte: Syftet med denna tvärsnittsstudie var att undersöka data kring förbrukningen av NSAID och Paracetamol i relation till miljörisk.

Metod: Studien genomfördes genom datainsamling från Socialstyrelsens statistikdatabas för smärtstillande läkemedel och E-hälsomyndigheten statistikverktyg Concise för perioden 2010–2020. Förbrukningen av paracetamol (N02BE01) och NSAID (M01A) analyserades i kg som sålts på recept, receptfritt, till sjukhus och på öppenvård-rekvisition och bedömdes i förhållande till klassifikation av miljörisk.

Resultat: De mest använda läkemedlen var paracetamol, ibuprofen, naproxen och diklofenak. Paracetamol och ibuprofen har låg miljöfara och försumbar miljörisk. Naproxen har medium miljöfara och låg miljörisk. Miljöfara för diklofenak finns ej publicerat på regions Stockholms databas för läkemedelsmiljöpåverkan, men risken anses vara hög jämfört med andra NSAID. En stor andel av försäljningen av paracetamol, naproxen och diklofenak expedierades via recept. Förbrukningen av paracetamol, ibuprofen och naproxen har ökat medan konsumtionen av diklofenak har minskat med 71% under 2010–2020.

Slutsats: Av de fyra mest använda smärtstillande läkemedel som inte är opioider, är naproxen och diklofenak skadliga för miljön eftersom de har högt respektive medium miljöfara. Det bästa alternativet är paracetamol och ibuprofen ur ett miljöperspektiv.

Populärvetenskaplig sammanfattning

Denna studie visade att paracetamol och ibuprofen med låg, naproxen med medium och diklofenak med hög miljöfara är de mest använda smärtstillande läkemedel i region Uppsala. Paracetamol är det allra mest använda smärtstillande läkemedel i regionen under 2010–2020. Det bästa alternativet är paracetamol och ibuprofen ur ett miljöperspektiv. Största delen av paracetamol, naproxen och diklofenak förskrivs på recept. I regionen har förbrukningen av paracetamol ökat med 29%, ibuprofen med 23% och Naproxen med 60% samtidigt som konsumtionen av diklofenak har reducerat med 71% under år 2010–2020. Användningen av den sistnämnda kommer med sannolikhet att minska ännu mer på grund av att den blev receptbelagd sedan 1 juni 2020.

En viktig förutsättning för att hålla god hälsa är att få friskt vatten. Därför är det viktigt att veta vad som släpps ut i vattnet som vi dricker. De största utsläppen av läkemedel sker efter användningen och utsöndras i urinen. Slutligen hamnar de i avloppet och vattendrag och därefter når de oss och fiskar genom vattnet. Att läkemedel finns i låga halter i dricksvatten är ett tecken på att det sättet vi behandlar mediciner idag kan orsaka hälsomiljöproblem i framtiden.

För att bota och lindra sjukdom så forskas och utvecklas läkemedel hela tiden. Enskilda patienters medicinska behov måste prioriteras vilket kan leda till konflikt med andra mål i samhället såsom miljömål. Miljöinformation i FASS har skapats för att informera förskrivare, tillverkare och användare om hur stor påverkan en läkemedelssubstans har på miljön.

Studien genomfördes genom datainsamling från Socialstyrelsens statistikdatabas för smärtstillande läkemedel och E-hälsomyndigheten statistikverktyg Concise för perioden 2010–2020. Förbrukningen av paracetamol (N02BE01) och NSAID (M01A) analyserades i kg som sålts på recept, receptfritt, till sjukhus och på öppenvård-rekvisition och bedömdes i förhållande till klassifikation av miljörisk.

Introduktion

Läkemedels påverkan på miljön

- Vad tycker du om att ta smärtstillande läkemedel även om du inte har smärta?
- Hur skulle det kännas att veta att du får i dig NSAID och/eller paracetamol genom att dricka ett glas vatten?
- Hur skulle det kännas att veta att abborrar som du äter till lunch och middag kan ha fått reproduktiva störningar eller beteendeförändringar på grund av läkemedelsrester som vi släpper ut i vattnet?

Läkemedel har en stor och viktig roll i vårt liv. Människors hälsa och livskvalitet ökas genom intag av läkemedel samtidigt som tillverkning och användning av läkemedel påverkar vår miljö. [1] En viktig förutsättning för god hälsa är tillgång till friskt vatten. Därför är det viktigt att veta vad som släpps ut i vattnet som vi dricker. De största utsläppen av läkemedel sker efter användningen. De flesta läkemedel vi använder utsöndras i urinen i oförändrad form eller i form av metaboliter och slutligen hamnar de i avloppet. Läkemedelsresterna kan nå vattendrag och grundvattnet trots att de passerar avloppsreningsverken.

Läkemedelsmolekyler som kommer in i avloppsverk kan passera utan att brytas ned.

Läkemedelsresterna kan därefter nå vattendrag och grundvatten och stanna i miljön länge. [2]

Största anledningen till att läkemedel finns i den svenska naturen är att de passerar kroppen och hamnar i avloppet i ursprunglig form eller som metaboliter. I vissa fall följer läkemedlet det renade vattnet till den omgivande miljön. [1] Att läkemedel finns i låga halter i dricksvatten är inte ett problem idag men de kan orsaka hälsomiljöproblem i framtiden om halterna i dricksvatten ökar. Vår användning av kemikalier och läkemedel ökar vilket ökar risken att de sprids i naturen och når oss genom dricksvattnet. [2]

Vi har begränsade kunskaper om de långsiktiga konsekvenserna av läkemedel och andra kemikalier på vår utveckling och hälsa. Även om det finns få vetenskapliga bevis som visar att läkemedel i naturen kan orsaka hälsoproblem för oss, bör vi minimera vår förbrukning av läkemedel. [2]

Läkemedel hjälper oss att få tillbaka vår hälsa när vi blir sjuka men det ska inte påverka vår miljö. Det är viktigt att läkemedelsföretagen som tillverkar och hanterar läkemedel, läkare

som förskriver, apotek som distribuerar samt människor som använder läkemedel tar sitt ansvar och gör det på ett vettigt och ansvarsfullt sätt. [1] År 2004 började branschorganisationen de forskande läkemedelsföretagen (LIF) att skapa läkemedelsklassificering system för olika substanser på FASS. [23]

Resultatet från en studie i England visade att de flesta avloppsverk i England och Wales sannolikt släpper ut små mängder läkemedel i brittiska sjöar och floder. [3] Inget av läkemedlen hittades i så höga koncentrationer att det skulle kunna orsaka toxiska effekter på vattenlevande organismer. I studien uppmättes bland annat paracetamol och icke-steroid antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) i höga koncentrationer i den brittiska miljön. [3]

Läkemedel påverkar olika processer i vår kropp, vanligtvis för att de binder till olika proteiner såsom receptorer eller enzymer. Många av dessa proteiner finns i andra arter särskilt hos andra ryggradsdjur såsom fisk. Därför kan dessa arter påverkas när de utsätts för höga nivåer av läkemedel. [4]

Läkemedel innehåller förutom biologiskt aktiva substanser även olika tillsatser såsom konserveringsmedel och färgämnen. Biologiskt aktiva substanser har störst påverkan på miljön och läkemedel som har effekt på människor kan påverka även andra levande organismer. [1] Läkemedel är ofta kemiskt stabila för att till exempel kunna transporteras och lagras samt för att undvika att förstöras av den sura miljön i magen. Läkemedel är även stabila för att kunna passera genom levern för förstapassagemetabolism och uppnå en hög koncentration i sina målorgan. Persistens är en positiv och önskvärd egenskap hos läkemedel men ur miljöperspektiv är det en negativ egenskap, eftersom substanser som har svårt att brytas ned kan passera genom reningsverket och kan överleva i miljön under lång tid. Detta innebär att det finns större risk att de ackumuleras i hög koncentration och kan spridas över ett större område och kan ge effekter på miljön. [4]

Fiskar och vissa andra vattenlevande organismer har gälar för att andas i vatten. När de andas vatten så finns det en risk att andra molekyler såsom läkemedel följer med. Jämfört med djur som bara dricker vatten har vattenandande organismer därför större risk för exponering av läkemedelsrester. [4]

Problembilden

Det är intressant och viktigt att studera smärtstillande läkemedel ur ett miljöperspektiv eftersom NSAID är bland de vanligaste läkemedel i världen och paracetamol är ett av de mest använda läkemedlen i Europa. Användningen av paracetamol är relativt hög bland annat i Sverige jämfört med andra europeiska länder. [5,6] Enligt en rapport som är ett resultat av en provtagningskampanj i samarbete med Lantbruksuniversitet utförd under juni 2019–2020, av ett sjuttiofem olika läkemedelssubstanser så utgör bland annat analgetika (tramadol och paracetamol) en betydande del av den kumulativa koncentrationen i Vättern och dess vattendrag. [7] Enligt samma rapport en betydande del av den kumulativa koncentrationen av kemiska ämnen i alla sjöar kring Vänern, Vättern, Mälaren och vattendrag runt omkring bestod bland annat av analgetika (smärtstillande, inklusive paracetamol och diklofenak). [7]

Smärtstillandes läkemedels miljörisk är inte helt klarlagd och det finns mycket kunskapsluckor inom detta område. Idag finns mycket forskning om läkemedel men inte speciellt mycket om läkemedel i miljön. Därför är det viktigt att studera läkemedelsanvändningen i relation till miljörisk. Vi har mycket data på läkemedelsanvändningen i Sverige men få studier om förbrukningen av läkemedel i relation till miljörisk har gjorts.

Det finns flera studier gjorda om antibiotikakonsumtion och dess förekomst i dricksvatten och miljö [8,9,10] däremot har smärtstillande i miljön inte studerats i lika stor utsträckning. I region Stockholm har försäljningen av bland annat antibiotika och NSAID studerats. [11] Under 2000 visade en studie att det såldes 23 400 kg NSAID i region Stockholm. Glukosamin tillsammans med ibuprofen och naproxen stod för 90% av användningen av muskuloskeletal läkemedel. [11]

I studien från Stockholm saknas information om paracetamol, det vanligast använda smärtstillande läkemedlet. Studien gav inte heller någon information om olika försäljningsätt för läkemedlen t.ex egenvård, förskrivning, slutenvård och öppenvårdrekvisition samt förändringar i användningen av läkemedel under de senaste åren d.v.s. tidsdimensionen. [11] Författarna av den tidigare studie lyfte fram den som en möjlig modell att användas som verktyg för att öka medvetenheten om miljöpåverkan av läkemedel hos patienter samt förbättra läkares förskrivning av läkemedel. [11] I denna studie har vi därför valt att bygga

vidare denna studie och utveckla modellen för att följa upp läkemedlen i relation till miljörisk.

Paracetamol

Paracetamol är ett smärtstillande och febernedsättande läkemedel som finns i olika former såsom tablett, brustablett, stolpiller, granulat, pulver som löses i vatten och i flytande form. Några exempel på läkemedel som innehåller paracetamol är Alvedon, Panodil, Pamol och Oparap. Läkemedel med paracetamol finns i många olika beredningsformer och vissa förpackningar får säljas receptfritt även utanför apotek. Paracetamol används till exempel vid huvudvärk, mensvärk, migrän, feber, tandvärk och ont i leder. [12]

Försäljningen av vissa receptfria läkemedel utanför apotek till exempel i butik och online via internet är tillåtet sedan år 2009 då apoteksmarknaden avreglerades i Sverige. [13]

Paracetamol började säljas utanför apotek i butiker 2009 men den 1 november 2015 stoppades försäljningen av paracetamol tablett såsom Alvedon och Panodil i butik på grund av ökade förgiftningsfall då paracetamol började säljas utanför apotek, se tabell 1 nedan. [14] Alvedon, Ipren och Treo är de läkemedel med stor efterfrågan utanför apotek. [13] Enligt E-hälsomyndigheten hade Alvedon år 2015 högst försäljningsvolym mätt i antal förpackningar utanför apotek. Därefter hade Ipren och Treo höga försäljningsvolymerna utanför apotek. [13]

Studier från flera svenska avloppsreningsverk har visat att paracetamol har en låg persistens, är lätt nedbrytbart och har en biologisk nedbrytning upp till 99%. Enligt en rapport mättes paracetamol till 15ng/L i dricksvatten i Stockholm. I en annan studie som utfördes år 2018 inom Region Stockholm hittades paracetamol i ytvatten i en koncentration upp till 200 ng/L. Ur en miljösynpunkt är paracetamol utan tvekan ett tryggt alternativt. De har en väldigt låg miljörisk. [15]

NSAID

NSAID är en grupp av läkemedel som minskar smärta och feber samt inflammation och det används som ett alternativ till paracetamol. NSAID kan ge magbesvär såsom illamående, diarré och ökar risken för magsår samt den ökar risken för hjärtkärlsjukdomar som hjärtinfarkt och stroke. Några exempel på läkemedel som innehåller NSAID är diklofenak, ibuprofen och naproxen. [16]

Enligt de data som finns så har diklofenak högst miljörisk jämfört med andra NSAID preparat. Ur miljösynpunkt bör diklofenak ersättas med andra NSAID preparat med undantag för ketoprofen men paracetamol är ett ännu bättre alternativ. Ketoprofen har lite högre miljörisk jämfört med andra NSAID läkemedel som har låg miljörisk. Ketoprofen, ibuprofen, celecoxib, naproxen och etoricoxib samt paracetamol anses inte ha stora risker och behöver inte ersättas med andra substanser. [17] Nedan följer en tidslinje på förändringar som har skett i marknaden för paracetamol och NSAID substanser under 2010–2020.

Paracetamol tebltter t,ex Alvedon och Panodil	Ketoprofen geler	Alveon 665	Diklofenak tabletter och kapslar
<ul style="list-style-type: none"> • Paracetamol började säljas utanför apotek år 2009 • Försäljningen av paracetamol tabletter såsom Alvedon och panodil utanför apotek stoppades år 2015 	<ul style="list-style-type: none"> • Blev receptbelagt • 15 februari 2011 [18] 	<ul style="list-style-type: none"> • Drogs tillbaka från marknaden • 1 juni 2018 [19] 	<ul style="list-style-type: none"> • Blev eceptbelagt • 1 juni 2020 [20]

Figur 1: Smärtstillande läkemedel som av olika anledningar blev receptbelagt och drogs tillbaka från marknaden 2010–2020. Källa: janusinfo och läkemedelsverket.

Syfte och frågeställningar

Syftet med denna tvärsnittsstudie var att undersöka förbrukningen av NSAID och paracetamol i relation till miljörisk. Följande frågeställningar studerades:

1. Hur ser förbrukningen av NSAID och paracetamol ut i relation till miljörisk i region Uppsala?
2. Hur mycket NSAID och paracetamol säljs på recept, receptfritt, till sjukhus och på öppenvård-rekvisition i region Uppsala?
3. Hur har förbrukningen utvecklats mellan 2010–2020?

Metod och material

Detta var en deskriptiv tvärsnittsstudie baserad på läkemedelsstatistik från E-hälsomyndigheten över läkemedel som sålts under perioden 2010–2020.

Datakällor

Uppgifter om försäljning av NSAID och paracetamol erhöles från statistiksystemet Concise som är E-hälsomyndighetens databas. Uppgifterna innehöll både försäljning av expedierade receptläkemedel och receptfria läkemedel som sålts till apotek samt beställda läkemedel för slutenvård. Läkemedel som studerats är paracetamol (ATC-grupp N02BE01) och NSAID (ATC-grupp M01A) sålda till apotek, butiker och till sjukhus i region Uppsala, Sverige.

Ett direkt aggregerat data om försäljningsstatistiken för NSAID och paracetamol från E-hälsomyndigheten på en Excelfil användes. Detta har sedan överförts till programmet Microsoft Excel för MAC och bearbetats. Deskriptiv statistik som proportioner, fördelningar och jämförelse med totaldata användes. Inga statistiska tester har gjorts.

Hälsomyndighetens statistikverktyg Concise

Enligt lag är alla som säljer läkemedel i Sverige skyldiga att skicka in rapporter om försäljningsuppgifter till E-hälsomyndigheten som har ansvaret att samla in och leverera statistik över försäljningen av läkemedel från partihandel, apoteksaktörer, sjukhus och detaljhandel. Försäljningsstatistiken innehåller receptbelagda och receptfria läkemedel både på apotek och övriga handel, handelsvaror som hämtas ut inom läkemedelsförmånen. Genom att beställa en anpassad rapport från E-hälsomyndigheten kan en del av statistiken lämnas ut till media, forskare, myndigheter, organisationer och vårdgivare. [21]

Receptexpedierade läkemedel som är kopplade till personnummer förs över från E-hälsomyndigheten till Socialstyrelsens läkemedelsregister och därmed sparas ingen individstatistik på E-hälsomyndigheten. Socialstyrelsen reglerar läkemedelsregistret och på så sätt begränsas uppgifter som kan finnas i E-hälsomyndighetens register. [22]

Dataanalys

Ett direkt aggregerat data om försäljningsstatistiken för NSAID och paracetamol på en Excelfil användes. Uppgifter analyserades med aktiv substans, definierad som alla produkter

som marknadsförs under en enda ATC-grupp och uppmätt i antal kg av ämnet. Den totala utdelade mängden dividerades med ytan i regionen Uppsala d.v.s 8 207 km². Denna nämnare valdes för att bedöma intensiteten i miljöutsläpp ur ett geografiskt perspektiv. Data över läkemedelsanvändningen innehöll även antalet definierade dagliga doser (DDD) som är ett terapeutiskt mått på exponering som sedan omvandlades till DDD i kg samt kg/km². Analyser gjordes för vara, försäljningssätt, år och antal kg. Så deskriptiv statistik som proportioner, fördelningar och jämförelse med totaldata användes. Inga statistiska tester har gjorts.

Miljöklassificeringen av läkemedel

Miljöklassificeringen av läkemedel består av miljöfara och miljörisk. När läkemedel klassificeras så måste hänsyn tas till både miljöfara och miljörisk. [3] För att en ny substans ska godkännas ska läkemedelsföretag dokumentera miljöeffekter av den nya substansen. Miljödata rörande substansen tas fram flera år innan läkemedelsföretaget ansöker om godkännande för substansen. Ett antal studier genomförs där det bland annat utförs miljöriskbedömningar, undersökningar och bedömningar om vid vilken halt substansen är giftig för fiskar och kräfdjur. [23]

Miljöfara

Med miljöfara menas ett läkemedels egenskaper såsom förmåga att motstå nedbrytning i vattenmiljö (P = persistens), ackumulering i fettvävnad hos vattenlevande organismer (B = bioackumulering) och potentialen att förgifta vattenlevande organismer (T= toxicitet). Var och en av dessa egenskaper tilldelas ett numeriskt värde från 0-3 och summan av dessa värden utgör en PBT-index (faropoäng) för ämnet. Faropoäng antas vara ett värde mellan 0-9. Ju högre värde desto mer skadligt är ämnet för miljön. [23]

Miljörisk

Risk är en jämförelse mellan exponering och toxicitet. Risk tar hänsyn till hur mycket av använda läkemedel som når naturen och i vilken utsträckning organismer exponeras. Utan exponering finns ingen miljörisk. Risken kan uttryckas som försumbar, låg och hög. [23] Se tabell 1 för miljörisk och miljöfara för substanser inkluderade i denna studie.

Tabell 1: Tabellen visar miljörisk, miljöfara och ATC-koder för paracetamol och NSAID substanser i Sverige. Källa: Janusinfo och FASS.

Substans	ATC	Miljörisk	$P + B + T =$ Faropoäng
Paracetamol	N02BE01	Försumbar	$0 + 0 + 2 = 2$
Diklofenak	M01AE01	Försumbar	-
Diklofenak kombinationer	M01AB55	-	-
Ketorolak	M01AB15	Försumbar	$3 + 0 + 1 = 4$
Piroxikam	M01AC01	-	-
Tenoxicam	M01AC02	-	-
Meloxicam	M01AC06	Försumbar	$3 + 0 + 1 = 4$
Ibuprofen	M01AE01	Låg	$0 + 0 + 2 = 2$
Naproxen	M01AE02	Låg	$3 + 0 + 2 = 5$
Naproxen och esomeprazol	M01AE52	Försumbar	-
Ketoprofen	M01AE03	Låg	$3 + 0 + 1 = 4$
Dexibuprofen	M01AE14	Låg	$3 + 0 + 2 = 5$
Celecoxib	M01AH01	Låg	-
Etoricoxib	M01AH05	Låg	$3 + 0 + 1 = 4$

Streck under miljörisk och faropoäng innebär att ingen data finns för substansen. Enligt FASS diklofenak har en försumbar miljörisk men enligt region Stockholm (janusinfo) den verkliga risken är mycket högre. [15]

Persistens. Siffervärde 3 betyder att substansen bryts ner långsamt i miljön eller är potentiellt persistent. Siffervärde 0 betecknar att substansen bryts ner i miljön. Bioackumulering. 3 tyder på att substansen har hög potential att bioackumuleras och 0 betyder att substansen har låg potential. Toxicitet. 3 innebär mycket hög toxicitet. 2 är hög toxicitet, 1 är måttlig toxicitet och 0 står för låg toxicitet. Faropoängen räknas ut genom att summera siffervärden för P, B och T för den aktiva substansen. Faropoäng antas vara ett värde mellan 0–9. Ju högre värde desto mer skadligt är ämnet för miljön. [23] Enligt Janusinfo diklofenak har en försumbar miljörisk. Hänsyn har inte tagits till uppmätta halter i miljön utan värdena har utgått från försäljningsdata i Sverige under år 2018. Miljörisken för diklofenak är motsägelsefull. [25]

Etik

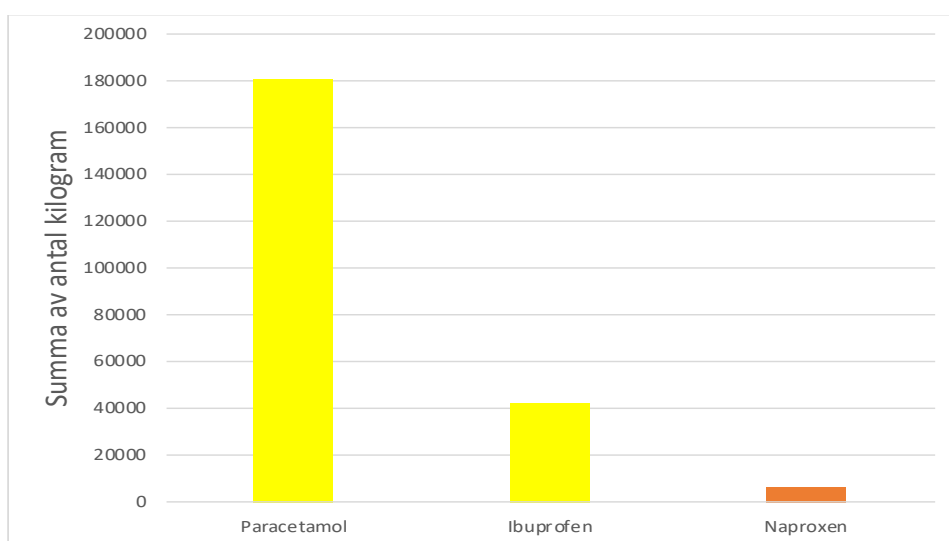
Inget etiskt godkännande behövdes för denna studie detta på grund av att inga personuppgifter samlades in. Nyttan med studien är att man kan visa olika problem när det gäller läkemedelsanvändningen utifrån miljösynpunkt. Detta kan vara nytta för patienter som har behov av smärtstillande läkemedel och befolkningen som blir medvetet om konsekvenserna som läkemedel orsakar. Risken är att känsliga data har använts är obefintlig eftersom det inte går att identifiera vilka personer som har fått läkemedel eftersom det är aggregat data med DDD som har räknats om till kg. För att enskilda företag inte ska kunna identifieras har data presenterats på en nivå där det finns minst tre tillverkare som har läkemedel på marknaden. Data för substanser där det enbart fanns en eller två tillverkare redovisas aggregerat.

Resultat

Konsumtion av paracetamol och NSAID i relation till miljörisk

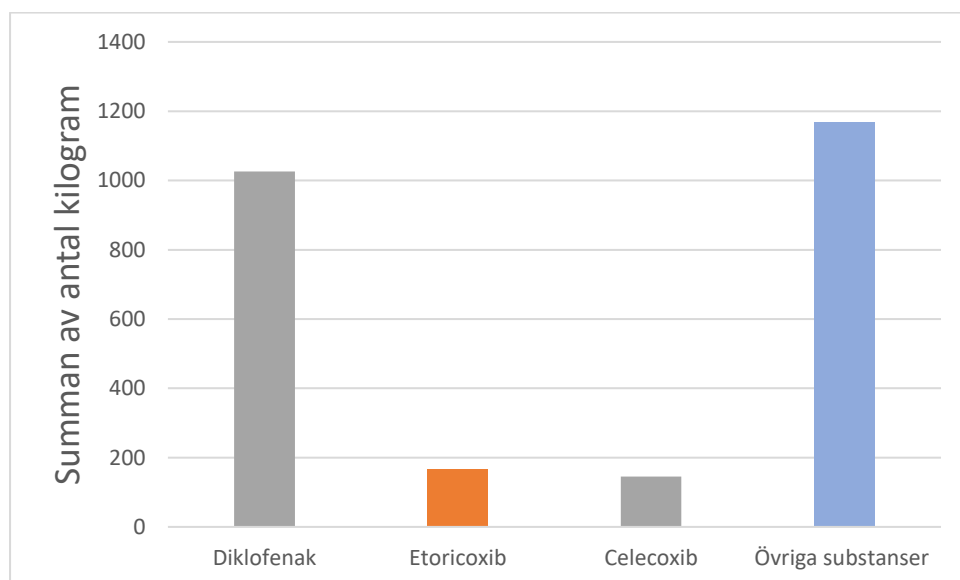
Totalt såldes 180 397 kg paracetamol, 42 292 kg ibuprofen och 6 856 kg naproxen i regionen under perioden 2010–2020 (Figur 2). Detta motsvarar 21,98 kg/ km² paracetamol 5,15 kg/ km² ibuprofen och 0,84 kg/ km² naproxen i region Uppsala under en tioårsperiod.

Paracetamol och ibuprofen har potentiell låg miljöfara och försumbar miljörisk. Naproxen som är den tredje mest sålda läkemedel i regionen har potentiell medium miljöfara och på grund av låg användning så har de låg miljörisk.



Figur 2: Total konsumtion i Uppsala av paracetamol och olika NSAID substanser 2010–2020. Mått: Antal kilogram. Källa: Försäljningsstatistik, E-hälsomyndigheten. Gul: Potentiell låg miljöfara, faropoäng 1–3. Orange: Potentiell medium miljöfara, faropoäng 4–6.

Paracetamol, ibuprofen och naproxen står för 98% av totala mängden smärtstillande läkemedel mätt i kilo. I figur 3 nedan har de tre största substanserna exkluderats för att få en tydligare bild. Totalt 1 025 kg diklofenak, 167 kg etoricoxib, 145 kg celecoxib och 1 683 kg övriga substanser har konsumerats i Uppsala. Det finns ingen data om miljöfara för diklofenak och celecoxib. Diklofenak har försumbar miljörisk men enligt region Stockholm (janusinfo) den verkliga risken anses mycket högre för diklofenak bland andra NSAID substanser [15] och celecoxib har låg miljörisk. Etoricoxib har medium miljöfara och p.g.a. låg användning så har de låg miljörisk. För att se konsumtionen av paracetamol och NSAID i antal förpackningar, DDD och kg/km² i region Uppsala, se tabell 2.



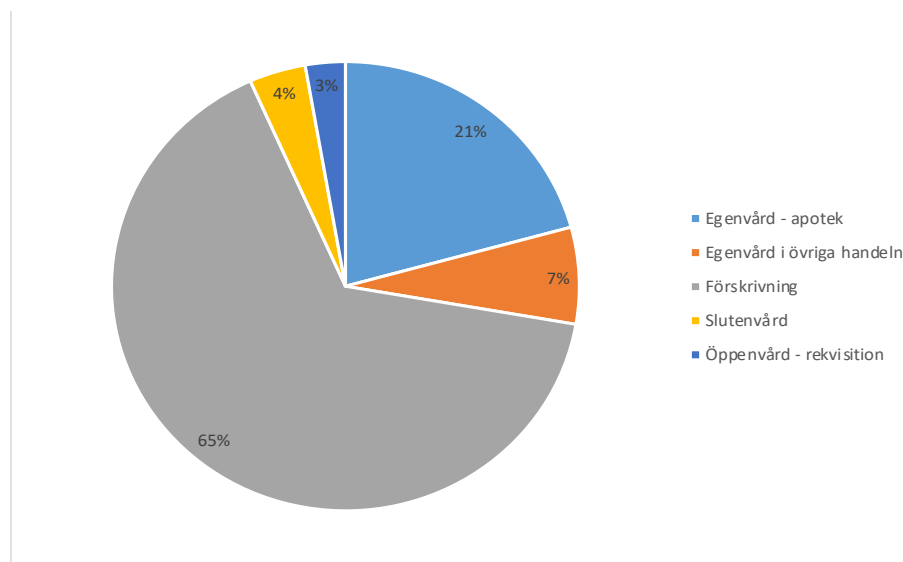
Figur 3: Totala konsumtionen i Uppsala av olika NSAID substanser mellan 2010–2020 exklusive paracetamol, ibuprofen och naproxen. Mått: Antal kilogram. Källa: Försäljningsstatistik E-hälsomyndigheten. Grå: Ingen data tillgänglig. Orange: Potentiell medium miljöfara, faropoäng 4–6. Blå: Övriga substanser med olika miljöfara.

Tabell 2: Konsumtionen av läkemedel mellan 2010–2020 i antal kg, kg/kvm, summa av DDD samt antal förpackningar. Källa: Försäljningsstatistik, E-hälsomyndigheten.

Substanser	Antal kg	Kg/Km ²	DDD	Förpackningar
Paracetamol	180 397	21,98	60 132 349	7 726 233
Ibuprofen	42 292	5,15	35 244 112	3 565 873
Naproxen	6 856	0,84	13 712 666	374 705
Diklofenak	1 025	0,13	10 259 149	907 682
Etoricoxib	167	0,02	2 784 985	59 298
Celecoxib	145	0,02	727 734	13 062
Övriga substanser	1 168	0,14	6 463 115	111 444
Totalsumma	232 053	28,28	129 324	12 758 298

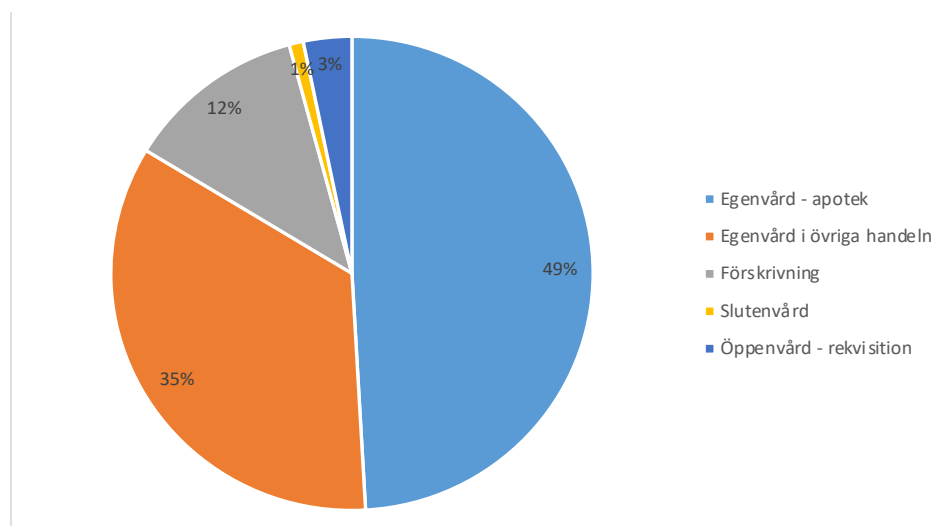
Försäljning av paracetamol och NSAID 2010–2020 via olika försäljningskanaler

Försäljningen av paracetamol i region Uppsala ackumulerat under hela perioden 2010–2020 bestod av 65% expedierat via recept, 21% egenvård via apotek, 7% via egenvård i andra försäljningsställe, 4 % via slutenvård och 3% rekvisition via öppenvård (Figur 4).



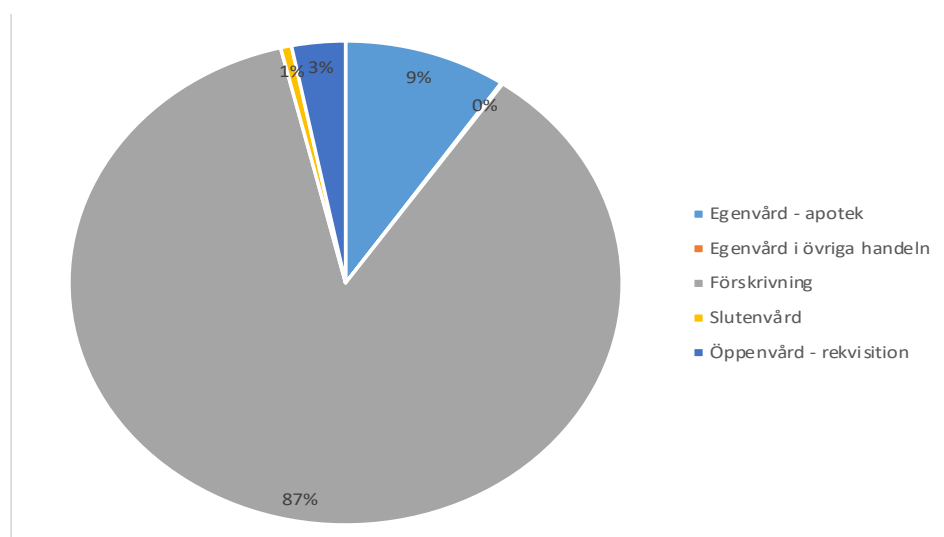
Figur 4: Andelen av totala mängden paracetamol i kg som sålts på recept, receptfritt, till sjukhus och på öppenvård-rekvisition i region Uppsala 2010–2020. Mått: Antal kilogram. Källa: Försäljningsstatistik, E-hälsomyndigheten.

Av den totala mängden ibuprofen 2010–2020 såldes 49% för egenvård via apotek, 35% för egenvård i andra försäljningsställe, 12% expedierades via recept, 3% som öppenvårdrekvisition via öppenvård och 1% för slutenvård.



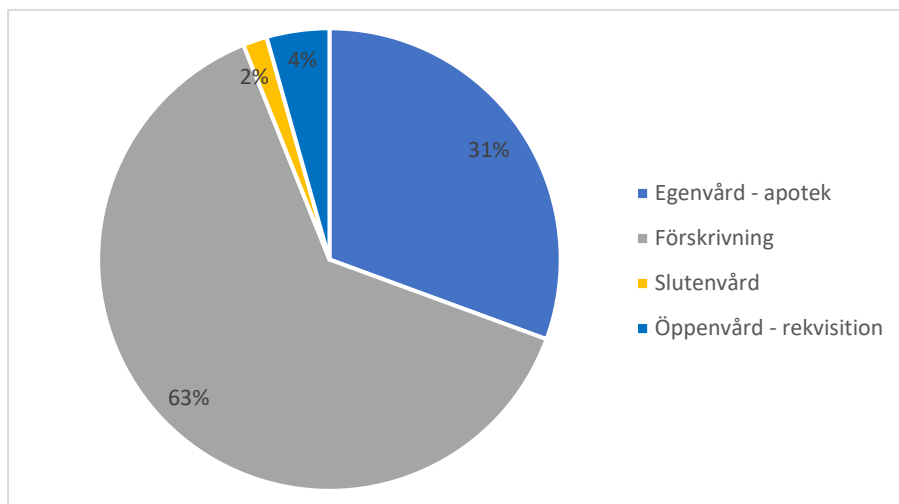
Figur 5: Andelen av totala mängden ibuprofen i kg som sålts på recept, receptfritt, till sjukhus och på öppenvårdrekvisition i region Uppsala 2010–2020. Mått: Antal kilogram. Källa: Försäljningsstatistik, E-hälsomyndigheten.

Av den totala mängden naproxen såldes 87% expedierat via recept, 9% för egenvård via apotek, 3% på öppenvård-rekvisition och 1% för slutenvård.



Figur 6: Andelen av totala mängden naproxen i kg som sålts på recept, receptfritt, till sjukhus och på öppenvårdrekvisition i region Uppsala 2010–2020. Mått: Antal kilogram. Källa: Försäljningsstatistik, E-hälsomyndigheten.

Av den totala mängde diklofenak såldes 63% expedierat via recept, 31% för egenvård via apotek, 4% på öppenvård-rekvisition och 2% för slutenvård. För att se andelen av totala mängden av övriga substanser samt totalsumma via olika försäljningsvägar se tabell 3.



Figur 7: Andelen av totala mängden diklofenak i kg som sålts på recept, receptfritt, till sjukhus och på rekvisition i region Uppsala 2010–2020. Mått: Antal kilogram. Källa: Försäljningsstatistik, E-hälsomyndigheten.

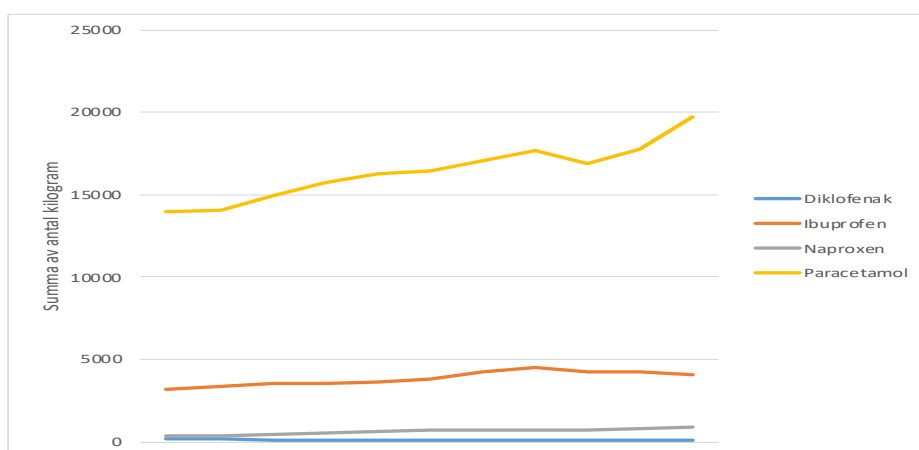
Tabell 3: Försäljning av läkemedel för egenvård via olika försäljningsställen, på recept, i slutenvård samt i öppenvårdrekvisition 2010–2020. Mått: Antal kilogram. Källa: Försäljningsstatistik, E-hälsomyndigheten.

Substanser	Egenvård - apotek	Egenvård i övriga handeln	Förskrivning	Slutenvård	Öppenvård - rekvisition	Totalsumma
Paracetamol	37 467	12 542	118 371	7 043	4 974	180 397
Ibuprofen	20 770	14 621	5 127	399	1 377	42 293
Naproxen	652	8	5 938	44	215	6 856
Diklofenak	314		650	17	45	1 026
Celecoxib			138	2	6	146
Etoricoxib			162	1	4	167
Övriga substanser			1 025	6	137	1 168
Totalsumma	59 203	27 171	131 410	7 512	6757	232 053

Förändringar i konsumtion av paracetamol och NSAID

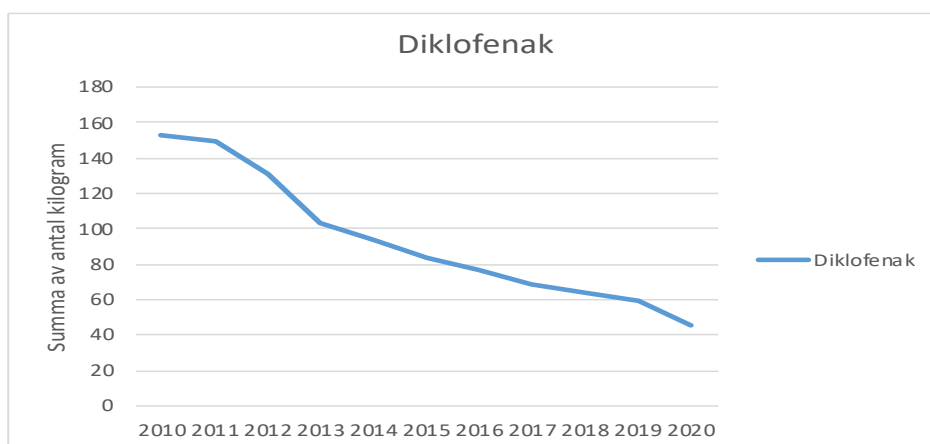
Eftersom paracetamol, ibuprofen, naproxen och diklofenak står för 99% av totala mängden smärtstillande läkemedel så har jag fokuserat på dessa fyra substanser i denna studie.

Förbrukningen av paracetamol i regionen har ökat med 29% från 13 984 kg/år 2010 till 19 668 kg/år 2020. Ibuprofen användningen har ökat från 3 139 kg/år till 4 057 kg/år vilket motsvarar en ökning med 23%. Naproxen konsumtionen har ökat med 60% från 343 kg/år till 846 kg/år under 2010–2020.



Figur 8: Total konsumtion i Uppsala av paracetamol, naproxen, ibuprofen och diklofenak oavsett försäljningsätt 2010–2020. Mått: Antal kilogram. Källa: Försäljningsstatistik, E-hälsomyndigheten.

Diklofenak konsumtionen har minskat med 71% från 153 kg/år till 45 kg/år mellan 2010–2020. För att se exakta siffror samt totalsumma på hur konsumtionen av paracetamol, ibuprofen, naproxen och diklofenak har förändrats under 2010–2020, se tabell 4.



Figur 9: Total konsumtion i Uppsala av diklofenak oavsett försäljningsätt 2010–2020. Mått: Antal kilogram. Källa: Försäljningsstatistik, E-hälsomyndigheten.

Tabell 4: Total konsumtion per år i Uppsala av paracetamol, naproxen, ibuprofen och diklofenak oavsett försäljningsätt 2010–2020. Mått: Antal kilogram. Källa: Försäljningsstatistik, E-hälsomyndigheten.

<i>Antal kg</i>	<i>Diklofenak</i>	<i>Ibuprofen</i>	<i>Naproxen</i>	<i>Paracetamol</i>
2010	153	3 139	343	13 984
2011	149	3 317	351	14 060
2012	131	3 492	424	14 944
2013	103	3 520	561	15 720
2014	94	3 646	652	16 221
2015	84	3 842	679	16 440
2016	77	4 284	729	17 037
2017	68	4 527	729	17 676
2018	63	4 224	736	16 866
2019	59	4 244	806	17 782
2020	45	4 057	846	19 668
<i>Totalsumma</i>	1 026	42 293	6 856	180 397

Diskussion

I denna rapport har användningen av NSAID och paracetamol i relation till miljörisk undersökts. Enligt branschorganisationen Lif forskas och utvecklas läkemedel hela tiden för att bota och lindra sjukdomar. Eftersom patienters behov är av största vikt, är det övergripande syftet med all verksamhet inom ett läkemedelsföretag att utveckla och leverera läkemedel som sjuka människor behöver. [26] Detta mål att patienters behov är viktigast kan hamna i konflikt med andra viktiga mål i samhället såsom miljömål. Det är svårt att lösa problem som läkemedel orsakar i miljö på grund av att läkemedel är nödvändiga för vår hälsa och patienters behov är viktigast. [26] För att minska läkemedlens miljöbelastning skapade LIF ett klassificeringssystem för läkemedel i FASS under rubriken miljöinformation. Miljöinformation i FASS skapades för att informera förskrivare, tillverkare och användare om hur stor påverkan en läkemedelssubstans har på miljön. [1,25]

Enligt denna studie var paracetamol det i särklass mest använda smärtstillande läkemedlet både inom öppenvård, slutenvård, egenvård och förskrivning i regionen under dessa 10 år. Det kan förklaras av att paracetamol anses vara säkrare jämfört med NSAID substanser. [27]

Den här studien visar att det fjärde mest använda läkemedel är diklofenak under perioden 2010–2020. Enligt region Stockholm (janusinfo) så utgör diklofenak högst miljörisk av NSAID. Eftersom diklofenak har högst miljörisk, så rekommenderas den att ersättas med något annat NSAID, med undantag för ketoprofen. [28] Det bästa alternativet är paracetamol och ibuprofen ur ett miljöperspektiv. De orsakar väldigt låg miljörisk och har potentiell låg miljöfara.

Denna studies resultat visade på att konsumtionen av diklofenak har minskat med 71% under 2010–2020. Minskad konsumtion av diklofenak under 2020 beror på att diklofenak tablett och kapslar blev receptbelagt 1 juni 2020. En annan anledning till att vi ser en rejäl minskad konsumtion av diklofenak är för att receptfria diklofenak i form av geler var inte inkluderade i den ATC-koden för NSAID som användes som kunde påverka grafen i figur 9.

Användningen av diklofenak förväntas minska ännu mer i framtiden eftersom diklofenak blev receptbelagt i Sverige 1 juni 2020 och i denna studie har vi följt förändringen fram till 2020.

I en studie undersöktes användningen av NSAID i Norden (Danmark, Finland, Norge och Sverige) mellan 2000_2016. [5] Resultatet av studien visade att försäljningen av ibuprofen, och naproxen ökade medan diklofenak försäljningen minskade under tiden vilket stämmer överens med resultatet från denna studie. [5] 2012 ersattes diklofenak med naproxen i en lista över rekommenderade essentiella läkemedel så kallad Kloka Listan för vanliga sjukdomar i Stockholmslandsting. Motsvarande förändringar skedde även i fler landsting vilket ledde till ökade receptanvändning av naproxen och minskade diklofenak användning i Sverige. [5]

Enligt en studie av Kristensen [5] förekommer det en studie som har visat att medier kan påverka användningen av läkemedel. Kristensen [5] beskriver att det förekommer studier som visat att politiska insatser kan ytterligare minska användningen av diklofenak. Insatser som utbildning, ett ersättningssystem som främjar rationell användning av NSAID, aktiv spridning av lagar och regler samt mer noggrann reglering av receptfri försäljning är andra sätt att påverka läkemedelsanvändningen. [5] Ovanstående faktorer kan ha en positiv påverkan på läkemedelsanvändningen i relation till miljörisk genom att öka kunskapen hos människor om miljörisken av smärtstillande läkemedel.

Paracetamol är ett av de mest använda smärtstillande läkemedel inte enbart i Sverige, utan även i Europa. Mindre restriktiva regler är överlag kopplade till en högre användning av paracetamol, vilket framkommer i Sverige, Danmark och Norge som har tillåtit försäljning av paracetamol utanför apotek. Dessa länder har också den högsta försäljningen av paracetamol, men försäljningen har ökat i alla nordiska länder. [6] Resultatet i denna studie pekar på att försäljningen av paracetamol, ibuprofen och naproxen har ökat mellan 2010–2020. Den ökande användningen av paracetamol under 2020 är sammankopplad med Covid-19 pandemin då människor började hamstra paracetamol. [29] Vidare enligt denna studie är 65 procent av försäljningen av paracetamol i region Uppsala på förskrivning. I relation till miljörisk har paracetamol lägst risk och utgör således ett mindre problem än om andra läkemedel skulle förskrivas, exempelvis diklofenak eller naproxen.

Läkemedelsförskrivning på recept är den största delen av paracetamol, naproxen och diklofenak. Det finns olika faktorer som påverkar valet av läkemedel bland annat patient faktorer och förskrivarerelaterade faktorer. [30] Enligt en studie från Kanada består patient

faktorer av patientens ålder, utbildning, kön, familj, sjukdomshistoria och livsstil. Läkarens kunskap och känslor mot en patient kan påverka förskrivningen. Många läkare tar gemensamma beslut med patienter som innehåller patientens förväntningar, preferenser och attityder och ekonomiska faktorer. Forskning har visat att läkare är oroliga över att patienter byter läkare om de inte får läkemedel de vill. [30] Förskrivarerelaterade faktorer innebär faktorer såsom läkares kunskaper, attityd och färdigheter. Dessa faktorer har viktig påverkan på läkarnas förskrivning. Deras uppfattning om fördelarna och risker med läkemedel och deras erfarenhet har viktig påverkan på förskrivning som görs. Studier har visat att ålder, läkardemografi, kön, erfarenheter vid medicinsk skola har påverkan på förskrivning. [30] Det är samma faktorer som kan påverka valet av läkemedel hos patienter och förskrivaren i Sverige. Patientens utbildningsnivå, ålder, kön och vilken familj de kommer ifrån kan påverka valet av läkemedel i relation till miljörisk. Läkarens kön, kunskap kring miljörisken av läkemedel, deras färdigheter, demografi och erfarenheter kan påverka valet av läkemedel.

Enligt en studie av Hanna [31] förekommer det andra studier som har visat på att fatta beslut är väldigt komplicerad process för farmaceuter men den viktiga påverkan på sådana beslut är produktens säkerhet och bevis på effektivitet var inte lika viktig. Vikten av säkerhet när man rekommenderar receptfria läkemedel har betonats tidigare men senare studie visade också att bevis på effektivitet används så sällan i farmaceutpatientkommunikation. Farmaceuter har förklarat att de sålde produkter som de visste eller misstänkte att saknade bevis på effektivitet och att de kände sig obekväma med det. De ville uppfylla patientförväntningarna, respekterade patientvalet fastän vissa insåg att det var ett etiskt dilemma att medvetet sälja en ineffektiv produkt. Så detta tyder på att farmaceuter utgår från patienter förväntningar och behov vid inköp av receptfria läkemedel. Hanna [31] beskriver att det förekommer en studie som har visat på att läkarna ordinerade läkemedel med "begränsat bevis på effekt" för att hålla ett bra förhållande med sina patienter. Förskrivningsbeslutet kändes obehagliga från läkarnas sida men de ändå förskrev läkemedel med begränsat kliniskt bevis för att uppfylla patientförväntningar och hålla en god relation med patienten. [31] Således kan det konstateras att vid förskrivning av läkemedel är miljörisk en faktor som ges ett begränsat utrymme. Detta beror på avsaknad av kunskap om miljöpåverkan av läkemedel och för att minska läkemedelspåverkan på miljön krävs det mer kunskap hos läkare för en förbättring av läkemedelsförskrivning.

Bestämda patienter som ofta vill ha en produkt med ett specifikt namn ger en liten flexibilitet till farmaceuter att välja det mest lämpliga läkemedlet för patienten. Dessutom är det svårt att ge råd, information och hålla en bra kommunikation med dessa kunder samt diskutera olika behandlingsalternativ. Patientens motstånd att vilja ha konsultation med farmaceuter anses utgöra ett hinder för kommunikation i apoteket. [31] Farmaceuter får ingen möjlighet att förmedla information till patienter, exempelvis att rekommendera ibuprofen som har låg miljöfara istället för naproxen som båda har samma effekt.

Den huvudsakliga styrkan i denna studie var användningen av data från E-hälsomyndigheten som innefattar hela Uppsalaregion. Samtliga försäljningsdata fanns tillgänglig för alla NSAID substanser respektive paracetamol, därtill fanns receptregister tillgängliga för alla substanser. En begränsning med denna studie är att geler, exempelvis Voltaren geler som är en storsäljare på marknaden inte inkluderas. Detta gör att figur 7 som visar att 63 procent av diklofenakanvändningen består av förskrivning och att vi ser en rejäl minskad konsumtion av diklofenak i figur 9 inte ger en komplett bild av diklofenakanvändningen.

Slutsats

I denna uppsats har förbrukningen av NSAID och paracetamol i relation till miljörisk undersökts. Paracetamol och ibuprofen med låg, naproxen med medium och diklofenak med hög miljöfara är de mest använda smärtstillande läkemedel i region Uppsala. Paracetamol är det allra mest använda smärtstillande läkemedel i regionen under 2010–2020. Det bästa alternativet är paracetamol och ibuprofen ur ett miljöperspektiv. Läkemedelsförskrivning på recept är den största delen av paracetamol, naproxen och diklofenak. Det finns olika faktorer som påverkar valet av läkemedel bland annat patientfaktorer och förskrivarrelaterade faktorer.

I regionen har förbrukningen av paracetamol ökat med 29%, ibuprofen med 23% och naproxen med 60% samtidigt som konsumtionen av diklofenak har reducerat med 71% under år 2010–2020. Användningen av den sistnämnda kommer med sannolikhet att minska ännu mer på grund av att den blev receptbelagd sedan 1 juni 2020.

Referenser

1. FASS. Miljöinformation [Internet]. Stockholm: FASS; 2021 [uppdaterad 2019-07-10; citerad 2021]. Hämtad från:
<https://www.fass.se/LIF/menydokument?userType=0&menyrubrikId=2432>
2. Janusinfo. Läkemedelspåverkan på miljön [Internet]. Stockholm: Janusinfo, Stockholms läns landsting; 2021 [uppdaterad 2018-04-03; citerad 2021-05-01]. Hämtad från:
<https://janusinfo.se/beslutsstod/lakemedelochmiljo/miljo/lakemedelspaverkanpamiljon.5.691f616219e10e934683b.html>
3. Ashton D, Hilton M, Thomas KV. Investigating the environmental transport of human pharmaceuticals to streams in the United Kingdom. *Science of the Total Environment*. 2004;333(1):167–184.
4. Larsson J, Löf L. Läkemedel i miljön [Internet]. Läkemedelsboken; 2021 [uppdaterad 2015-08-27; citerad 2021]. Hämtad från:
https://lakemedelsboken.se/kapitel/lakemedelsanvandning/lakemedel_i_miljon.html
5. Kristensen KB, Karlstad O, Martikainen JE, Pottegard A, Wastesson JW, Zoega H, Schmidt M. Nonaspirin Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Use in the Nordic Countries from a Cardiovascular Risk Perspective, 2000–2016: A Drug Utilization Study. *Pharmacotherapy*. 2019;9(2):150–160.
6. Karlstad Ø, Martikainen JE, Pottegard A, Schmidt M, Wastesson JW, Zoega H. Trends in Use of Paracetamol in the Nordic Countries. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2018;123(1):301–307.
7. Ahrens L, Golovko O, Köhler S, Malnes D. Förekomst av organiska miljöföroreningar i svenska ytvatten [Internet]. Uppsala: Sektionen för organisk miljö kemi och ekotoxikologi, Sektionen för geokemi och hydrologi; 2021. [citerad datum]. Hämtad från:
<https://www.richwaters.se/wp-content/uploads/Forekomst-av-organiska-miljoforo-reningar-i-Svenska-ytvatten-final2-210201.pdf>
8. Cizmas L, Feng M, Kovalakova P, Marsalek B, McDonald T, Sharma V. Occurrence and toxicity of antibiotics in the aquatic environment: A review. *Chemosphere*. 2020;251(1):1–15.
9. Kumar A, Kumari M. Human health risk assessment of antibiotics in binary mixtures for finished drinking water. *Chemosphere*. 2020;240(1):1–11.
10. Kümmerer K. Antibiotics in the aquatic environment – A review – Part II. *Chemosphere*. 2009;75(1):435–441.
11. Castensson S, Eriksson V, Lindborg K, Wettermark B. A method to include the environmental hazard in drug prescribing. *Pharm World Sci*. 2009;31(1):24–31.

12. Schelin Å. Receptfria läkemedel vid tillfällig smärta - vad ska jag välja? [Internet]. Östergötland: 1177 VÅRDGUIDEN; 2021 [uppdaterad 2019-06-17; citerad 2021]. Hämtad från: <https://www.1177.se/behandling--hjalpmedel/behandling-med-lakemedel/lakemedel-utifran-diagnos/receptfria-lakemedel-vid-tillfallig-smarta---vad-ska-jag-valja/>
13. Lunning K. Prisutveckling på receptfria läkemedel sedan omreglering_ [Internet]. Stockholm: Elanders Sverige AB; 2021. Konkurrensverkets rapportserie; 2017:3. [citerad 2021]. Hämtad från: https://www.konkurrensverket.se/globalassets/publikationer/rapporter/rapport_2017-3.pdf
14. Tideström K. Stopp för paracetamol i butik [Internet]. Stockholm: LäkemedelsVärlden; 2021 [uppdaterad 2015-11-02; citerad datum]. Hämtad från: <https://www.lakemedelsvarlden.se/stopp-for-paracetamol-i-butik/>
15. Janusinfo. Paracetamol [Internet]. Stockholm: Janusinfo, Stockholms läns landsting; 2021 [uppdaterad 2019-11-06; citerad 2021]. Hämtad från: <https://janusinfo.se/beslutsstod/lakemedelochmiljo/databasmiljosv/paracetamol.5.30a7505616a041a09b066a1d.html>
16. Brydolf J. Läkemedel vid långvarig smärta [Internet]. Östergötland: 1177 VÅRDGUIDEN; 2021 [uppdaterad 2019-11-28; citerad 2021]. Hämtad från: <https://www.1177.se/behandling--hjalpmedel/behandling-med-lakemedel/lakemedel-utifran-diagnos/lakemedel-vid-langvarig-smarta/>
17. Janusinfo. Naproxen [Internet]. Stockholm: Janusinfo, Stockholms läns landsting; 2021 [uppdaterad 2019-11-06; citerad 2021]. Hämtad från: <https://janusinfo.se/beslutsstod/lakemedelochmiljo/databasmiljosv/naproxen.5.30a7505616a041a09b06673c.html>
18. Janusinfo. Ketoprofengeler receptbeläggs [Internet]. Stockholm: Janusinfo, Stockholms läns landsting; 2021 [uppdaterad 2018-07-05; citerad datum]. Hämtad från: <https://janusinfo.se/nyheter/nyheter/2011/ketoprofengelerreceptbelaggs.5.467926b615d084471ac102f1.html>
19. Läkemedelsverket. Indragning av läkemedel [Internet]. Stockholm: Läkemedelsverket; 2021 [uppdaterad 2018-06-01; citerad datum]. Hämtad från: <https://www.lakemedelsverket.se/4af7c9/globalassets/dokument/tillstand-godkannande-och-kontroll/efter-godkannande/indragning/indragningsskrivelse-alvedon-665-ras-iii-2018-06-01.pdf>
20. Tuvendal P. Nu receptbeläggs tabletter och kapslar med diklofenak [Internet]. Uppsala: Läkemedelsverket; 2021 [uppdaterad 2020-06-01; citerad datum]. Hämtad från: <https://www.lakemedelsverket.se/sv/nyheter/nu-receptbelaggs-tabletter-och-kapslar-med-diklofenak>
21. eHälsomyndigheten. Läkemedelsstatistik [Internet]. Stockholm: eHälsomyndigheten; 2021 [uppdaterad 2019-10-22]. Hämtad från: <https://www.ehalsomyndigheten.se/om-oss/lakemedelsstatistik/>

22. Socialstyrelsen. Läkemedelsregistret [Internet]. Stockholm: Socialstyrelsen; 2021 [uppdaterad 2020-07-09]. Hämtad från: <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/register/alla-register/lakemedelsregistret/>
23. Janusinfo. Klassificering [Internet]. Stockholm: Janusinfo, Stockholms läns landsting; 2021 [uppdaterad 2020-11-06; citerad 2021]. Hämtad från: <https://janusinfo.se/beslutsstod/lakemedelochmiljo/miljo/klassificering.5.691fcf616219e10e9346829.html>
24. Janusinfo. Diklofenak [Internet]. Stockholm: Janusinfo, Stockholms läns landsting; 2021 [uppdaterad 2020-10-20; citerad 2021]. Hämtad från: <https://janusinfo.se/beslutsstod/lakemedelochmiljo/databasmiljosv/diklofenak.5.30a7505616a041a09b065792.html>
25. FASS. Läkemedel och miljö [Internet]. Stockholm: FASS; 2021 [uppdaterad 2019-08-21; citerad 2021]. Hämtad från: <https://www.fass.se/LIF/menydokument?userType=0&menyrubrikId=1911>
26. Blanck A. Målkonflikt mellan läkemedel och miljö måste lösas gemensamt på EU-nivå [Internet]. Stockholm: lif; 2021 [uppdaterad 2021-01-27; citerad datum]. Hämtad från: <https://www.mynewsdesk.com/se/lif/news/maalkonflikt-mellan-laekemedel-och-miljoe-maaste-loesas-gemensamt-paa-eu-nivaa-419771>
27. Dagensmedicin. Biverkningar av paracetamol kan vara underskattade [Internet]. Stockholm: Dagensmedicin; 2021 [uppdaterad 2015-03-03]. Hämtad från: <https://www.dagensmedicin.se/specialistomraden/allmanmedicin/biverkningar-av-paracetamol-kan-vara-underskattade/>
28. Goodpoint. Jämförande bedömning av miljörisk vid användning av diklofenak, naproxen, ibuprofen, ketoprofen, etoricoxib, celecoxib samt paracetamo [Internet]. Stockholm: goodpoint; 2019. [citerad datum]. Hämtad från: https://janusinfo.se/download/18.26bc9b1a16e8972aa5d7eae6/1588834635690/Rapport%20NSAID%20ink%20celecoxib%2020190927_final_databasen.pdf
29. Sverigesradio. Apotek begränsar köp av Alvedon [Internet]. Stockholm: Sverigesradio; 2021 [uppdaterad 2020-03-18; citerad datum]. Hämtad från: <https://sverigesradio.se/artikel/7432972>
30. Ingram EL, Lummis H, Sketris I. Optimal prescribing and medication use in Canada challenges and opportunities [Internet]. Faculty of Medicine and College of Pharmacy, Health of Canada. 2007. [citerad datum]. Hämtad från: https://healthcouncilcanada.ca/files/2.37.1-Appendices_OptimizingPrescribingBehaviours.pdf
31. Hanna LA, Hughes CM. First, Do No Harm?: Factors that Influence Pharmacists Making Decisions about Over-the-Counter Medication. *Drug Safety*. 2010;33(1):245–255.
32. Naturskyddsföreningen. Läkemedel sprids i miljön - lagar saknas [Internet]. Stockholm: Naturskyddsföreningen; 2021 [uppdaterad u.å; citerad datum]. Hämtad från: <https://www.naturskyddsforeningen.se/lakemedel>

33. IVL Svenska Miljöinstitutet. Ny rapport listar förebyggande åtgärder för minska spridningen av läkemedel till vattenmiljön [Internet]. Stockholm: IVL Svenska Miljöinstitutet; 2021 [uppdaterad 2020-10-23; citerad datum]. Hämtad från: <https://www.ivl.se/toppmeny/press/pressmeddelanden-och-nyheter/pressmeddelanden/2017-04-27-ny-rapport-listar-forebyggande-atgarder-for-minska-spridningen-av-lakemedel-till-vattenmiljon.html>
34. Fjällborg B. Läkemedel [Internet]. Stockholm: Havs och vattenmyndigheten; 2021 [uppdaterad 2018-08-09; citerad datum]. Hämtad från: <https://www.havochvatten.se/miljopaverkan-och-atgarder/miljopaverkan/foreoreningar-och-farliga-amnen/miljofarliga-amnen/lakemedel.html>