

4.8

LEGEMIDLER



Legemidler som brukes i oppdrettsnæringen kan deles inn i tre grupper: antibakterielle midler, antiparasittmidler og anestesimidler. Når en bruker legemidler kan en risikere uønskede effekter som påvirkning på ”non-target”-organismer, helsemessige aspekter ved konsum av mat som inneholder rester av legemiddel, og ved håndtering av legemidler. Det er vist at antibakterielle midler påvirker bakterier i sedimentet under oppdrettsanlegg og reduserer antall bakterier og omsetning av organisk materiale (respirasjon). Den mest alvorlige effekten ved bruk av antibakte-

rielle midler er utvikling og spredning av resistens i og mellom bakterier. En skal også være oppmerksom på det helsemessige aspektet ved konsum av mat som inneholder rester av antibakterielle midler. Antibakterielle midler har vanligvis lav toksisitet for andre organismer enn mikroorganismer. Antiparasittmidler kan til dels ha stor effekt på større ”non-target”-organismer som for eksempel krepsdyr, men har liten effekt på mikroorganismer som bakterier. Antiparasittmidler som organofosfatene er toksiske også for mennesker, mens andre grupper som kitinsyntesehem-

mere har liten effekt. Ved ensidig bruk av ett medikament, utvikler parasitten ofte resistens mot dette medikamentet med påfølgende redusert effekt av medisineren. Testing av parasittens sensitivitet for medikamentet før behandling er derfor viktig for å oppnå best mulig effekt. Det er ikke påvist negative miljøeffekter ved bruk av anestesimidler.

Antiparasittmidler

Legemidler til bruk mot lakselus gis enten som bad (organiske fosforinsekticider og pyretroider) eller oralt innblandet i føret

(kitinsyntesehemmere, emamektin benzoat). Data over et stoffs giftighet (toksisitet) lages vanligvis ved å eksponere forsøksorganismen for det aktuelle stoffet i en vandig løsning i 12 til 96 timer. I en reell situasjon (badbehandling) vil organismen eksponeres for stoffet i en mye kortere periode, men muligens ved en høyere konsentrasjon. Det vil som regel også være flere utslipp i løpet av noen dager dersom alle merdene i et anlegg skal behandles. For oralt administrerte parasittmidler vil noe av medikamentet være bundet til

organiske partikler og tilgjengelig over en lengre periode som svevepartikler, fekalier og førspill.

Organofosfater (badbehandling)

Organofosfatene er fettløselige, og tas opp av parasitten via det hydrofobe kitinlaget og via gjellene. De tas også opp i fisken, hovedsakelig over gjellene og distribueres til alle vev og organer, inklusiv det sentrale og det autonome nervesystemet, samt neuromuskulære endeplater. Organofosfatene har en hemmende virkning på enzymet

acetylkolinesterase som fører til at transmittorsubstansen acetylkolin ikke brytes ned og gir overstimulering, etterfulgt av blokkering av de aktuelle reseptorene som resulterer i lammelse av musklene. Det finnes ingen data om nedbrytningshastigheten til azametifos i sjøvann, men det er vist at en behandlingsløsning med azametifos raskt fortynnes og mister giftigheten når den frigjøres etter at behandlingen er avsluttet. Vannprøver tatt 20 minutter etter var ikke giftig overfor testorganismen, amfipoden *Eohaustorius estuaris*.

Tabell 4.8.1

Effekt av antiparasittmidler på ulike "non-target"-organismer.

Gruppe av stoff	Middel	Norsk navn	Latinsk navn	Stadium	Dose	Metode for testing			
Organofosfat	Azamethiphos	Amerikansk hummer	<i>Homarus americanus</i>	Larver	1-3,5 µg/L	LC ₅₀ 48 timer			
				Voksne	1,39 µg/L	LC ₅₀ 48 timer			
				rognhummer	10 µg/L	1 time x 2 per uke			
		Copepode	<i>Temora longicornis</i>	Voksne	10 µg/L	LC ₅₀ 24 timer			
		Europeisk hummer	<i>Hommarus gammarus</i>	Larver	0,5 µg/L	LC ₅₀ 24 timer			
Myside	<i>Mysidopsis bahia</i>	Voksne	0,52 µg/L	LC ₅₀ 24 timer					
Pyretroider	Cypermethrin	Amerikansk hummer	<i>Homarus americanus</i>	Voksne	0,14 µg/L	LC ₅₀ 24 timer			
				Voksne	0,04 µg/L	LC ₅₀ 96 timer			
				larvestadie I – IV	0,06 til 0,18 µg/L	LC ₅₀ 48 timer			
		Gressreke	<i>Palaemonetes sp.</i>		0,016 µg/L	LC ₅₀ 96 timer			
		Sandreke	<i>C. septemspinosa</i>		0,04 µg/L	LC ₅₀ 96 timer			
	Felekrabbe	<i>Uca sp.</i>		0,20 µg/L	LC ₅₀ 96 timer				
	Pyrethrin	Amerikansk hummer	<i>Homarus americanus</i>	larvestadie I – IV	4,42 til 1,02 µg/L	LC ₅₀ 48 timer			
				Østers	2,3 µg/L	LC ₅₀ 48 timer			
				Rotatorier	10 mg/L	LC ₅₀ 12 timer			
				Laks	<i>Salmo salar</i>	2 µg/L	LC ₅₀ 96 timer		
				Myside		0,005 µg/L	LC ₅₀ 96 timer		
				Copepode	<i>Acartia tonsa</i>	nauplie larve	0,005 µg/L	LC ₅₀ 96 timer	
				voksne		0,142 µg/L	LC ₅₀ 96 timer		
				Kitinsyntesehemmere	Diflubenzuron	Hoppekreps	<i>Daphnia magna</i>		7,1 µg/L
Rur						<i>Balanus sp.</i>		200 µg/L	
Myside	<i>Mysidopsis bahia</i>		1,2 µg/L			LC ₅₀ 48 timer			
Reke	<i>Palamonetes pugio</i>		0,6 µg/L			LC ₅₀ 48 timer			
Avermektiner	Emamectin benzoat		<i>Corophium voluactor</i>		0,193 mg/kg	LD ₅₀ 10 dager			
					0,115 mg/kg	NOEC			
				(vannløst)	6,32 µg/L	LC ₅₀ 10 dager			
				(vannløst)		NOEC			
		Fjæremark	<i>Arenicola marina</i>		0,111 mg/kg	LD ₅₀ 10 dager			
					0,056 mg/kg	NOEC			
		Kreps	<i>Nephrops norvegicus</i>		68 mg/kg	LD ₅₀ 192 timer			
		Amerikansk hummer	<i>Homarus americanus</i>	Larver	589 mg/kg	LD ₅₀ 7 dager			
				Voksne	644 mg/kg	LD ₅₀ 7 dager			
		Amerikansk østers	<i>Crassostrea virginica</i>		530 µg/L	EC ₅₀ 96 timer			
					260 µg/L	NOEC			
		Hoppekreps	<i>Daphnia magna</i>	(vannløst)	0,16 µg/L	EC ₅₀ 21 dager			
				(vannløst)	0,088 µg/L	NOEC			
Copepode	<i>Temora longicornis</i>	Nauplii	0,12 µg/L	EC ₅₀ 48 timer					
Copepode	<i>O. similis</i>	Voksne	232 µg/L	EC ₅₀ 48 timer					



Laboratoriestudier har vist at hummer og reker er de mest følsomme organismene for dette stoffet, mens skjell, pigghuder og snegler blir lite påvirket (tabell 4.8.1).

Pyretroider (badbehandling)

Pyretroidene (cypermetrin og deltametrin) er forholdsvis fettløselige, og penetrerer raskt parasittens cuticula/gjeller. De tas også opp i fisken, hovedsakelig over gjellene. De distribueres til alle vev og organer i parasitten, inklusivt nervesystemet. På perifere nerver virker de ved å hindre at Na⁺ kanalene i nervecellene lukkes på normal måte etter depolarisering. Nervecellenes evne til repolarisering forstyrres derved, og fører til koordinasjonssvikt, hyperaktivitet, paralyse og død. En annen mulig virkningsmekanisme er forstyrrelse av normal funksjon av kloridkanaler ved å påvirke GABA-reseptoren. Dette fører til høyere innstrømming av klorid-ioner i nervecellen som fører til hyperpolarisering (vanskeligere å depolarisere cellen) og paralyse av parasitten. En tredje hypotese til virkningsmekanisme av pyretroider er blokkering av cellens kalsiumkanaler. Pyretroider er svært toksiske for fisk, men enda mer toksiske for lakselus. Det er denne marginen som utnyttes terapeutisk. Det er regnet ut at konsentrasjonen i et utslipp av cypermetrin med en utgangskonsentrasjon på 5 µg/l ville være redusert til ca. 0,05 µg/l i løpet av litt over tre timer. I en studie fra Skottland ble det vist at kun reker (*Crangon crangon*) som var plassert i behandlingsmerden, døde, mens reker plassert i ulike distanser fra anlegget ikke ble påvirket. I en annen feltundersøkelse i Canada ble det vist at cypermetrin var dødelig for 90 % av amerikansk hummer som var plassert inne i merden under behandling. Hummer som var plassert 100–150 m borte, ble ikke påvirket. Den forholdsvis raske fortynningen som skjer kan derfor forklare den heller begrensede effekten av pyretroidene på ulike marine organismer som er beskrevet i flere studier. Andre undersøkelser bekrefter disse resultatene, der hummer og visse andre krepsdyr er sensitive, mens arter som muslinger, sjøpølser og noen copepoder påvirkes i liten grad.

Kitinsyntesehemmere (oral administrering)

Kitin er et polymer bygget opp av enheter av polysakkaridet N-acetyl-D-glukosamin. Kitin er en viktig strukturell komponent i celleveggen hos blant annet sopp, insektlarver og krepsdyr, men har liten betydning hos høyerestående dyr. Det er vist at mangel på kitin blant annet fører til svekkelse av skjelettet, vanskeligheter i skallskiftet, blødninger og død på grunn av dehydrering av organismen. Legemidlene Ektobann Vet. (teflubenzuron) og Lepsidon Vet. (diflubenzuron) er begge

forbindelser som blokkerer normal produksjon av kitin og dermed skalldannelse ved å hemme enzymet kitin syntetase. Legemidlene administreres oralt via føret. Den toksiske effekten av flubenzuron er begrenset til organismer som har skall som inneholder kitin, og som har en livs- syklus som involverer skallskifte. Flubenzuron i det marine miljøet er stort sett bundet til organisk materiale. På grunn av den lave vannløseligheten til dette stoffet er organismer som lever i vannmassene, inkludert planktoniske krepsdyr, lite utsatt for eksponering direkte fra vannet. Da er det et større problem at organiske partikler som inneholder medikament kan bli spredd over et større område der de kan konsumeres av en sensitiv organisme. Tilførselen til miljøet skjer i hovedsak ved at di-/teflubenzuron er bundet til partikler i form av førspill eller fekalier. Hoveddelen av partiklene sedimenteres forholdsvis raskt under eller i nærheten av anlegget, slik at områdene med høy konsentrasjon er begrenset. Diflubenzuron karakteriseres som tungt nedbrytbart i marint sediment, med en halveringstid på 3–4 uker ved 15 °C og inntil tre måneder ved 5 °C. Det er funnet rester av flubenzuron i for eksempel krabber fanget rundt anlegget under medisinerer.

Avermektiner (oral administrering)

Avermektinene er bredspektrede insektisider som bindes til glutamat-regulerte kloridion-kanaler i nerve- og muskelceller hos evertebrater. Dette fører til influks av kloridioner i cellene med påfølgende hyperpolarisering av nerve- og muskelceller og paralyse og død av parasitten. En annen virkningsmekanisme er å indusere økt produksjon av neurotransmitteren GABA ved nervesynapsen og forlenge bindingstiden av GABA til reseptoren. Dette gir også hyperpolariserte celler. Avlvsingsmiddelet emamektin benzoat har lav vannløselighet (5,5 mg/l). Det betyr at i det marine miljøet vil dette stoffet ha stort potensial for å binde seg til organisk materiale. Tilførselen til miljøet skjer i hovedsak ved at emamektin bundet til partikler i form av førspill og fekalier spres til området rundt anlegget. Emamktin karakteriseres som relativt tungt nedbrytbart i miljøet. Halveringstiden i marint sediment er anslått til å være mellom 164 og 175 dager. Dette betyr at de organismene som blir mest påvirket, er børstemarker og krepsdyr, som er i kontakt med sedimentet. Registrerbare konsentrasjoner av emamektin er målt i typiske åtseletere som krabber (*Pagurus* spp., *B. undatum*) opp til fire måneder etter bruk. Det er ikke funnet noen sammenheng mellom bruk av emamektin og endringer i artssammensetningen eller antall individer av samme art i området rundt oppdrettsanlegg.



Endoparasittiske midler

Forbruket av endoparasittiske midler mot bendelorm har på årsbasis vært forholdsvis stabilt og lavt i en årrekke. Endoparasittmidlene praziquantel og fenbendazole som administreres oralt er lite nedbrytbare i sediment, men ser ikke ut til å ha noen stor effekt på arter som muslinger, snegler, krepsdyr eller børstemark. Ingen endring i artsammensetning eller antall individer av samme art ble registrert mellom kontaminert og kontrollsediment.

Antibakterielle midler

Vaksiner kombinert med andre smitteforebyggende tiltak som bedre lokaliteter og generasjonsskifter, førte til en sterk ned-

gang i forbruket av antibakterielle midler. Fekalier og spillfôr havner på bunnen under mærene i oppdrettsanlegget, og danner sammen med skjellsand, sand eller leire et sediment rikt på organisk materiale. Når spillfôr og fekalier inneholder antibakterielle midler vil stoffene kunne påvises i sedimentet. Stoffe som furazolidon og florfenikol brytes ned/metaboliseres av sedimentbakterier innen kort tid, mens andre (oksytetrasyklin, kinoloner) er stabile i sedimentet og reduseres kun ved en viss utlekking fra sedimentet til vannmassene. Tilførsel av antibakterielle midler påvirker sedimentbakteriene ved at totalt antall bakterier går ned, omsetning av organisk materiale reduseres,

mens antall resistente bakterier øker. Alle disse effektene er reversible. Den største faren ved bruk av antibakterielle midler er utvikling av resistente bakterier og spredning av disse til patogene bakterier. Dette vil føre til mindre effekt av behandlingen av syk fisk. Overføring av resistens fra marine bakterier til humanpatogener kan forekomme, men risikoen for at dette skal skje er ansett som liten.

Referanser

Horsberg T.E. and Høy T. 1991. Tissue distribution of C14-diflubenzuron in Atlantic salmon. *Acta Veterinaria Scandinavica* 32, 527-533.
Lunestad B.T. and Samuelsen O.B. 2008. Veterinary drugs used in aquaculture. In: *Improving farmed fish quality and safety* (ed: Lie Ø.). Woodhead Publishing Limited, Cambridge, UK.
NIVA-rapport 3877. 1998.
Reimschuessel R. 2008. Assessing the human

health implications of new veterinary drugs used in fish farming. In: *Improving farmed fish quality and safety* (ed: Lie Ø.). Woodhead Publishing Limited, Cambridge, UK.

SEPA 1998, <http://www.sepa.org.uk/aquaculture/policies/index.htm> Policy No 29.
Selvik A., Hanssen P.K., Ervik A. and Samuelsen O.B. 2002. The stability and persistence of Diflubenzuron in marine sediments studied under

laboratory conditions and the dispersion to the sediment under a fish farm following medication. *The Science of the Total Environment*, 285, 237-245.

Sørum H. 2008. Antibiotic resistance associated with veterinary drug used in fish farms. In: *Improving farmed fish quality and safety*. (ed: Lie Ø.). Woodhead Publishing Limited, Cambridge, UK.