

MAJ 2021  
COWI

# MEDICINRESTER I SPILDEVAND OG VANDMILJØ





MAJ 2021  
COWI

# MEDICINRESTER I SPILDEVAND OG VANDMILJØ

PROJEKTNR.

A212451

DOKUMENTNR.

001

VERSION

3.0

UDGIVELSESDATO

20. maj 2021

BESKRIVELSE

Rapport - litteraturstudie

UDARBEJDET

CNTR, RUFO

KONTROLLERET

MBOA

GODKENDT

MBOA



# 1 Forord

Nærværende rapport er udarbejdet af COWI for DANVA.

Formålet med rapporten er at skabe overblik over den nyeste viden om forekomst af medicinrester i spildevand fra hospitaler samt ved indløb til og i udløb fra kommunale renseanlæg. Rapporten skal samtidig belyse viden om forekomst af medicinrester i vandmiljøet, og effekten af stofferne på de vandlevende organismer.

Der findes nu så meget data om forekomsten af medicinrester i spildevand og i vandmiljøet, både fra danske og internationale undersøgelser, at der kan tegnes et generelt billede af situationen og dermed også af behovet for rensning. Rapporten er et fagligt baggrundsdokument, der skal bidrage til at skabe beslutningsgrundlag for lokale, regionale og nationale beslutninger omkring rensning for miljøfremmede stoffer i spildevand.

Målgruppen for rapporten er vandselskaber, kommuner, regioner, statslige myndigheder og andre i vandbranchen med interesse for forekomst og fjernelse af miljøfremmede stoffer i vandmiljøet.

Slutteligt vil forfatterne gerne takke DANVA, særligt Helle Katrine Andersen og Helle Kayeørd, for god sparring under tilblivelsen af rapporten, samt Laura Bailon og Lise Hughes fra Aarhus Vand A/S for kommentering og gode input.

Tekst:

Christian Tranekær, Morten Boel Overgaard Andersen og Rune Fyrstenborg,  
COWI A/S

# INDHOLD

1	Forord	5
2	Introduktion	7
3	Medicinrester i spildevand og fjernelse i renseanlæg	10
3.1	Sammenligning af detektionsgrænse og PNEC- værdi	11
3.2	Medicinrester i spildevand ved danske renseanlæg	12
3.3	Medicinrester i hospitalsspildevand	15
3.4	Medicinrester i spildevand fra AUH og ved Egå Renseanlæg	16
4	Medicinrester i vandmiljø	20
4.1	Norsk undersøgelse af lægemidler i sediment og vandlevende dyr	20
4.2	Lægemidler i Østersøen	21
4.3	Internationale målinger af lægemidler i fisk	22
4.4	Hormonforstyrrelser i vandmiljø	23
4.5	Adfærdsændringer i vandmiljø	24
4.6	Fysiologiske ændringer	25
4.7	Påvirkning af vækstpotentiale	25
4.8	Opsamling	26
5	Fokusstoffer	27
5.1	Internationale indikatorstoffer	27
5.2	Mulige danske fokusstoffer	28
6	Konklusion	30
7	References	31

## 2 Introduktion

Der har i de seneste år været et stigende fokus på miljøfremmede stoffer og medicinrester i spildevand, samt udledning af nogle af disse stoffer til miljøet via rensed spildevand. Det har medført, at der i Danmark er lavet en række undersøgelser for at klarlægge koncentrationer af lægemidler i spildevand i tilløb til renseanlæg og rensed spildevand i udløbet fra renseanlæg. Der er også undersøgt forskellige teknologier til rensning af spildevandet for miljøfremmede stoffer og lægemidler. Nedenfor listes danske undersøgelser, eller undersøgelser med dansk bidrag.

- > Full scale advanced wastewater treatment at Herlev Hospital – Treatment performance and evaluation - Biobooster
  - > Udvikling af metode til rensning af hospitalsspildevand – biologisk, ozonering, aktiv kul filtrering og UV-behandling.
  - > Anlægget er etableret på Herlev Hospital.
- > MERMIS (Environmentally friendly treatment of highly potent pharmaceuticals in hospital wastewater) som udkom i marts 2018 (Moeller, et al. 2018).
  - > Formålet var at undersøge/udvikle en avanceret biologisk rensning for medicinstoffer, kombineret med kemiske oxidation ved ozonering.
  - > Testet på sidestrøm på Skejby hospital, Viby Renseanlæg og Herning Renseanlæg.
- > MEREFF (Miljøeffektiv rensning af afløb fra renseanlægs effluenter) er ikke udgivet endnu.
  - > Der arbejdes med en avanceret ren biologisk rensning for medicinstoffer, pesticider og andre mikroforureninger.
  - > Testes på Herning Renseanlæg
- > Less is More (EU-projekt). Projektet er ikke udgivet endnu.
  - > Kulfiltrerteknologi og UV-behandling undersøges til fjernelse af lægemidler, andre miljøfremmede stoffer og resistente bakterier.
  - > Testes bl.a. på Slagelse Renseanlæg
- > Removal of micro-pollutants from municipal wastewater er ikke udkommet endnu.
  - > Undersøgelse af ozonering og aktiv kul filtrering til fjernelse af miljøfremmede stoffer og lægemidler.

- > Testes på Brædstrup Renseanlæg
- > CWPharma (Clear Waters from Pharmaceuticals – EU-projekt) – Evaluation and experiences of full-scale ozonation followed by MBBR post-treatment at Kalundborg Wastewater treatment plant. Udgivet november 2020 (Bregendahl, et al. 2020).
  - > Undersøgelse af ozonering efterfulgt af avanceret biologisk rensning til fjernelse af miljøfremmede stoffer.
  - > Undersøges bl.a. på Kalundborg Renseanlæg
- > Removal of pharmaceuticals and antibiotic resistance at Hjørring Wastewater Treatment plant (Jensen 2020).
  - > Undersøgelse af ozonering for nedbrydning af organiske mikroforurening og reduktion af resistente bakterier.
  - > Undersøges bl.a. på Hjørring Renseanlæg

I denne rapport opsamles resultater fra disse og andre mindre undersøgelser, hvor der bl.a. fokuseres på medicinrestoffer i spildevand fra hospitaler, ved indløb til renselanlæg og medicinrestoffer i udløb fra renselanlæg. I anden del af rapporten beskrives resultater af undersøgelser af forekomsten af medicinrester i vandmiljøet både vandfase og sediment og biota (levende organismer), samt hvordan forskellige organismer i vandmiljøet påvirkes af forskellige typer af lægemidler. Målsætningen med denne gennemgang af data og litteratur er at skabe et overblik over hvilke lægemidler, der går urensset gennem et traditionelt renselanlæg, samt kan have en negativ påvirkning af vandmiljøet, eller som har en negativ miljøpåvirkning selvom de fjernes i stort omfang i renselanlæg. Afslutningsvist i rapporten gives et bud på en række fokusstoffer, som bør fjernes ud fra et miljømæssigt perspektiv. Det er stoffer der udledes med rensset spildevand, som kan måles i vandmiljøet og stoffer som har negativ effekt på vandmiljøet.

Der rettes stor tak til følgende danske forsyninger, regioner mv. som har bidraget med data og resultater fra undersøgelser/projekter.

- > Region Hovedstaden
- > Region Midtjylland
- > Region Nordjylland
- > Aarhus Vand
- > Herning Vand
- > Hillerød Forsyning
- > Hjørring Vandselskab
- > Kalundborg Forsyning



- > Samn Forsyning
- > Silkeborg Forsyning
- > SK Forsyning

### 3 Medicinrester i spildevand og fjernelse i renseanlæg

Ved beregning af lægemiddelkoncentrationer i spildevand anbefales at der regnes med 100 % udskillelse fra mennesker. Lægemidlerne kan omsættes i patienter, men er typisk designet til at blive udskilt uomdannet eller som vandopløselige konjugater (sammensat med et andet stof) (DHI 2013). Lægemidler som anvendes på hospitaler og i den primære sektor (udenfor hospitaler) forventes derfor at blive afledt til spildevandet.

Der er d. 18. februar 2021 ifølge Lægemiddelstyrelsen 13.783 godkendte lægemidler i Danmark, dog har flere af disse lægemidler samme aktive stof, antallet af aktive stoffer er sandsynligvis under det halve. Forbruget af lægemidler sker både i den primære sektor (udenfor hospitaler) og i den sekundære sektor (på hospitaler). Forbruget af lægemidler opgøres bl.a. i DDD (definerede døgndosis). Baseret på DDD udgjorde medicinforbruget på danske hospitaler 3,8 – 4,0 % af det totale medicinforbrug i Danmark i perioden 2015 – 2019. Antallet af DDD i primærsektoren (ikke hospitaler) er i perioden mellem 1450 – 1525 DDD pr. 1.000 indbyggere pr. døgn. På hospitalerne er antallet af DDD mellem 57 – 64 (Sundhedsdatastyrelsen 2020).

Nedbrydeligheden af lægemidlerne i spildevandet varierer. Nogle lægemidler nedbrydes i stor grad i renseanlæggene, mens andre har ringe eller ingen nedbrydning og derfor udledes til vandmiljøet med det rensende spildevand. Lægemidler som udledes til vandmiljøet, kan have en skadelig virkning på dyr og planter. Derfor har der i de seneste år været stort europæisk fokus på lægemidler i spildevand og vandmiljøer. Dette fokus har både været rettet mod renseløsninger, kortlægning af lægemidler i spildevand og vandmiljø samt påvirkning af vandmiljøet (EurEau 2019), (UNESCO and HELCOM 2017).

Som nævnt er der også udført mange undersøgelser af lægemidler i spildevand samt undersøgelser af renseteknologier i Danmark. Data fra en række af de danske undersøgelser er indeholdt i denne rapport, som bl.a. indeholder data fra 10 danske renseanlæg, hvor der i alt er udført 48 målekampanjer. Yderligere er der også medtaget 28 forskellige målekampanjer fordelt på 11 hospitaler. Af tabel 1 fremgår hvordan målekampanjerne har fordelt sig på de enkelte renseanlæg, samt antallet af lægemidler der er målt i diverse kampanjer. På Herlev Hospital er der foretaget 14 målekampanjer. På øvrige hospitaler er der udført en enkelt målekampagne. Antallet af lægemidler som er indeholdt i målekampanjerne varierer. På Herlev Hospital indgår 16 lægemidler i målekampagnen. På Skejby hospital indgår 9 lægemidler i kampagnen. Øvrige målekampanjer i hospitalsspildevand indeholder 77 lægemidler.

Tabel 1 Antallet af målekampagner for de enkelte renseanlæg, samt antallet af lægemidler som indgår i målekampagnerne.

<b>Målekampagner - Renseanlæg</b>		
<b>Renseanlæg</b>	Antal målekampagner i hhv. Ind- og udløb	Antal undersøgte lægemidler i hver målekampagne
<b>Solrødgård renseanlæg</b>	5	86
<b>Skævinge Renseanlæg</b>	2	86
<b>Egå renseanlæg</b>	2	65
<b>Viby renseanlæg</b>	3	65
<b>Hjørring renseanlæg</b>	1	67
<b>Kalundborg renseanlæg</b>	1	79
<b>Silkeborg renseanlæg</b>	1	84
<b>Brædstrup renseanlæg</b>	9	36
<b>Herning renseanlæg</b>	6	87
<b>Slagelse renseanlæg</b>	18	4-32*

\*Varierende antal lægemidler medtaget i målekampagnerne

Det er ikke de samme lægemiddelstoffer, som indgår i alle undersøgelserne, der er foretaget på renseanlæggene. Der er i alt målt 136 forskellige lægemidler i de undersøgelser, som er indeholdt i denne rapport. Mange af lægemidlerne er dog indeholdt i de forskellige undersøgelser. Datamængden i de forskellige undersøgelser varierer fra enkeltstående målepunkter til målekampagner foretaget over en længere periode.

For at kunne sammenholde de målte lægemiddelkoncentrationer i udløbet fra de enkelte renseanlæg med en evt. miljøeffekt, er der foretaget et litteraturstudie for PNEC-værdier (Predicted No Effect Concentration). Der fundet PNEC-værdier for 50 af de lægemidler som er indeholdt i undersøgelserne.

### 3.1 Sammenligning af detektionsgrænse og PNEC-værdi

Ved bestemmelse af koncentrationer for enhver analyse, er der en grænse for hvor lav en koncentration, som den anvendte metode kan detektere. Denne værdi er detektionsgrænsen for det enkelte stof, der måles på. Hvis koncentrationen af et lægemiddel er lavere end en given metodes detektionsgrænse, kan stoffet ikke detekteres med den anvendte metode. Dette betyder ikke at stoffet ikke er til stede i prøven, men at koncentrationen er lavere end der kan måles med den anvendte analysemetode.

I de undersøgelser, der refereres til i denne rapport, er der i flere tilfælde forskellige detektionsgrænser for det samme lægemiddel. Dette kan tyde på at der er anvendt forskellige analysemetoder, alternativt skyldes forskellen, at detektionsgrænsen for den samme metode kan variere afhængig af prøvens beskaffenhed (Bailon, et al. 2021).

Igennem denne rapport er koncentrationen af et lægemiddel i flere tilfælde under detektionsgrænsen. I disse tilfælde antages, ud fra et forsigtighedsprincip, at koncentrationen af pågældende lægemiddel er lig detektionsgrænsen. Dette er en worst-case tilgang. Da det ikke vides hvad koncentrationen reelt er, kan den også være under PNEC. Er koncentrationen under PNEC-værdien vil konklusionen ved brug af denne worst-case tilgang være forkert.

## 3.2 Medicinrester i spildevand ved danske renselanlæg

Medicinrester i spildevandet, der ledes til det kommunale renselanlæg, stammer både fra hospitalerne, samt den medicin der indtages i private hjem. Ud fra de nuværende analyser er det særligt antidepressive stoffer, smertestillende medicin, antiinflammatoriske, antibiotikum, samt de aktive stoffer i P-piller, som er at finde i spildevandet ved det kommunale renselanlæg.

De lægemidler, der oftest har størst interesse, er dem som overskrider tilhørende PNEC-værdier. Af tabel 2 fremgår de lægemidler, hvor middelværdien for koncentrationen i indløbet overskrider PNEC for minimum 4 af de 10 renselanlæg som indgår i denne rapport. Indløbsmålinger er bl.a. interessante fordi de sammen med udløbsmålinger kan indikere fjernelsen gennem konventionel rensning, give en indikation af hvilke lægemidler som kan medføre miljøeffekt ved overløb, samt angive hvilke stoffer der kommer til renselanlægget, som kan have en miljøpåvirkning. I tabellen angives det totale antal målinger af det pågældende lægemiddel, og antallet af renselanlæg hvor der er lavet målinger for det pågældende lægemiddel. Desuden fremgår intervaller for de målte koncentrationer af de enkelte lægemidler, samt intervaller for detektionsgrænser i de anvendte analysemetoder. Det angives også, i hvor mange målinger at koncentrationen overskrider PNEC-værdien, samt i hvor mange målinger koncentrationen er under detektionsgrænsen, men hvor detektionsgrænsen er højere end PNEC. I disse tilfælde antages, at koncentrationen overskrider PNEC jf. afsnit 3.1.

*Tabel 2 Lægemidler hvor middelværdien for koncentrationen i indløbet overskrider PNEC for minimum 4 af de 10 renselanlæg som indgår i denne rapport. Koncentrationer af lægemidler og PNEC-værdier stammer fra samme studier.*

Lægemiddel	Antal målinger	Antal Renseanlæg hvor middelværdi for koncentration overskrider PNEC	Interval for målinger [ng/l]	Interval for detektionsgrænse [ng/l]*	Antal målinger hvor koncentrationen > PNEC	Antal målinger hvor Koncentrationen < detektionsgrænsen og detektionsgrænsen > PNEC	PNEC-værdi [ng/l]
<b>17β-Estradiol</b>	14	4	0,05 – 1.300	0,05-0,9	12	1	0,1
<b>Atorvastatin</b>	30	9	1,3 – 5.200	N/A	27	0	200
<b>Azithromycin</b>	34	10	9 – 2.400	≥10	30	0	19
<b>Bicalutamid</b>	25	7	10 – 540	≥10	19	0	100
<b>Cefalexin</b>	21	8	10 – 200	10-200	10	10	50
<b>Ceftazidim</b>	19	6	10 – 9.000	10-9000	14	13	130
<b>Ciprofloxacin</b>	24	9	10 – 570	10-50	9	0	89
<b>Clarithromycin</b>	34	10	30 – 774	≥30	21	0	120
<b>Cyproteron</b>	14	4	20 – 10.000	20-10000	9	9	300
<b>Diclofenac</b>	34	10	130 – 740	N/A	34	0	50
<b>Estrone</b>	18	5	0,05 – 90	≥0,05	14	0	3,6
<b>Fulvestrant</b>	14	4	20 – 500	20-500	14	14	0,57
<b>Ibuprofen</b>	34	10	8,5 – 88.883	N/A	30	0	4000
<b>Imidacloprid</b>	27	6	10 – 76	10-50	27	14	8,3
<b>Paracetamol</b>	34	10	7 – 260.000	N/A	25	0	9200
<b>Roxithromycin</b>	21	8	10 – 1.200	10-20	15	0	47
<b>Sertralin</b>	18	5	2,7 – 207	10-30	18	11	0,52
<b>Sulfamethoxazol</b>	34	10	1,4 – 490	≥10	19	0	120
<b>Sulfasalazin</b>	14	4	10 – 61	10-50	10	8	10
<b>Venlafaxin</b>	34	10	12 – 1.190	N/A	31	0	100

\* I de anvendte måleresultater, er detektionsgrænsen kun angivet hvis den målte koncentrationen har været lavere end detektionsgrænsen. Hvis koncentrationen er over detektionsgrænsen, angives koncentrationen, men ikke detektionsgrænsen. Idet alle analyser ikke har samme detektionsgrænse, medfører dette at der for et givet stof kan angives at detektionsgrænsen er mellem 10 – 30 ng/l, og samtidig at den laveste målte koncentration er 3,5 ng/l. Dette skyldes at detektionsgrænsen har været mellem 10 og 30 ng/l, i de målinger, hvor koncentrationen har været under detektionsgrænsen. I den analyse hvor koncentrationen er målt til 3,5 ng/l er detektionsgrænsen lavere, men den er ikke oplyst i de anvendte måleresultater.

Af tabel 2 fremgår at nogle lægemidler overskrider PNEC, grundet at detektionsgrænsen er højere end PNEC-værdien. Dette medfører at koncentrationen for de enkelte stoffer kan være lavere end angivet, og at det derfor er analyserne som sætter en begrænsning ifm. sammenligning med PNEC-værdierne. Det er således ikke sikkert at der reelt er en overskridelse af PNEC-værdierne.

Lægemidlerne i rensede spildevand i udløb fra renselanlæg er af særlig interesse, da koncentrationer over PNEC må forventes at have en negativ miljøeffekt. Af tabel 3 fremgår de lægemidler, hvor koncentrationen i minimum 4 af 10 undersøgelser ved renselanlæg overskrider tilhørende PNEC-værdier i udløbet. I tabellen angives det totale antal målinger af det pågældende lægemiddel, antallet af renselanlæg hvor der er lavet målinger for det pågældende lægemiddel. Desuden fremgår intervaller for målte koncentrationer af de enkelte lægemidler, samt intervaller for detektionsgrænser i de anvendte analysemetoder. Det angives også hvor mange gange koncentrationen overskrider PNEC-værdien, samt hvor mange gange koncentrationen er under detektionsgrænsen, men hvor

detektionsgrænsen er højere end PNEC. I disse tilfælde antages at koncentrationen overskrider PNEC jf. afsnit 3.1.

*Tabel 3 Lægemidler hvor middelværdien for koncentrationen i udløb overskrider PNEC for minimum 4 af de 10 renseanlæg som indgår i denne rapport. Koncentrationer af lægemidler og PNEC-værdier stammer fra samme studier.*

Lægemiddel	Antal målinger	Antal Renseanlæg hvor middelværdi for koncentration overskrider PNEC	Interval for målinger [ng/l]	Interval for detektionsgrænse [ng/l]*	Antal målinger hvor koncentrationen > PNEC	Antal målinger hvor Koncentrationen < detektionsgrænsen og detektionsgrænsen > PNEC	PNEC værdi [ng/l]
<b>10,11-Dihydro-10,11-dihydroxycarbamazepin</b>	14	4	240-1.700	N/A	14	0	100
<b>17α-Ethinylestradiol</b>	14	4	0,02-4,5	0,02 - 0,4	11	8	0,075
<b>17β-Estradiol</b>	14	4	0,013 - 950	0,05 - 2	11	10	0,1
<b>Atorvastatin</b>	21	8	9 - 1200	9 - 10	8	0	200
<b>Azithromycin</b>	48	10	10 - 930	≥10	43	0	19
<b>Cefalexin</b>	21	8	10 - 200	10 - 200	14	14	50
<b>Ceftazidim</b>	19	6	10 - 9.000	10 - 9000	14	13	130
<b>Cyproteron</b>	14	4	20 - 10.000	20 - 10.000	9	9	300
<b>Diclofenac</b>	48	10	10 - 862	N/A	48	0	50
<b>Fulvestrant</b>	14	4	20 - 500	20 - 500	14	14	0,57
<b>Imidacloprid</b>	32	4	10 - 2805	10 - 20	32	13	8,3
<b>Roxithromycin</b>	21	8	10 - 830	10 - 50	16	2	47
<b>Sertralin</b>	32	6	3,5 - 48	10 - 30	32	13	0,52
<b>Sulfasalazin</b>	14	4	10 - 51	10 - 50	14	10	10
<b>Venlafaxin</b>	48	10	14 - 770	N/A	45	0	100

\* I de anvendte måleresultater, er detektionsgrænsen kun angivet hvis den målte koncentrationen har været lavere end detektionsgrænsen. Hvis koncentrationen er over detektionsgrænsen, angives koncentrationen, men ikke detektionsgrænsen. Idet alle analyser ikke har samme detektionsgrænse, medfører dette at der for et givet stof kan angives at detektionsgrænsen er mellem 10 - 30 ng/l, og samtidig at den laveste målte koncentration er 3,5 ng/l. Dette skyldes at detektionsgrænsen har været mellem 10 og 30 ng/l, i de målinger, hvor koncentrationen har været under detektionsgrænsen. I den analyse hvor koncentrationen er målt til 3,5 ng/l er detektionsgrænsen lavere, men den er ikke oplyst i de anvendte måleresultater.

Af tabel 3 fremgår at nogle lægemidler overskrider PNEC, grundet at detektionsgrænsen er højere end PNEC-værdien. Dette medfører, at koncentrationen af de enkelte stoffer kan være lavere end angivet, og at det derfor er analyserne, som sætter en begrænsning ifm. sammenligning med PNEC-værdierne.

Ved sammenligning af tabel 2 og tabel 3 ses, at koncentrationen af flere stoffer overskrider PNEC-værdier, i både indløb til og udløb fra renseanlæg, udelukkende fordi detektionsgrænsen for analysen er en begrænsende faktor. Det er bl.a. stoffer som 17α-Ethinylestradiol, 17β-Estradiol, cefalexin, ceftazidim, cyproteron, fulvestrant, imidacloprid, sertralin, sulfasalazin, som alle har 2 eller flere analyser, hvor der angives overskridelse af PNEC-værdierne, grundet at detektionsgrænsen er over PNEC. En sådan måling, hvor koncentrationen er under detektionsgrænsen men detektionsgrænsen er over PNEC, registreres som

overskridelse af PNEC som følge af den tilgang som er anvendt – baseret på et forsigtighedsprincip jf. afsnit 3.1.

Ligeledes ses eksempler på, at der for samme lægemiddel er anvendte analysemetoder med forskellige detektionsgrænser. F.eks. er der for Cefalexin blevet anvendt analyser med forskellige detektionsgrænser på både Hillerød, Skævinge og Hjørring renseanlæg, som i de fleste tilfælde er over PNEC-værdien. For de resterende renseanlæg kan der være anvendt andre analysemetoder, med lavere detektionsgrænser, som medfører at koncentrationen er lavere end PNEC for Cefalexin på disse anlæg. Problemet kan også være at analyserne ikke har været så lette at analysere, vil også medføre svingende PNEC-værdier. Samme problem ses bl.a. også ved lægemidlerne 17 $\alpha$ -Ethinylestradiol, 17 $\beta$ -Estradiol, Ceftazidim, Cyproteron, Fulvestrant og Sulfasalazin hvor detektionsgrænsen for analyserne for disse stoffer varierer. Analysemetoder for Ceftazidim og Cyproteron skiller sig ud da detektionsgrænsen for de anvendte analysemetoder varierer op til en faktor 900 hvilket er meget sammenlignet med de øvrige detektionsgrænser.

For at overkomme dette problem, kunne standard analysemetode for de enkelte stoffer være en løsning. Dette ville sikre, at valget af analyseproducent samt økonomi og dermed metode, ikke bliver den begrænsende faktor ift. til detektion af lægemiddelskoncentrationer i spildevandet.

Ud fra resultaterne i tabel 2 og tabel 3 kan der udpeges en gruppe af stoffer som synes at være svært nedbrydelige i renseanlægget og hvor udløbskoncentrationen overstiger både PNEC-værdien og detektionsgrænsen. Disse stoffer vil være relevante at målte for at vurdere miljøpåvirkningen af lægemidler som udledes til vandmiljø via rensed spildevand. Dette beskrives yderligere i afsnit 5.2.

### 3.3 Medicinrester i hospitalsspildevand

I Danmark afledes spildevand fra hospitaler til de centrale kommunale renseanlæg, hvor der ikke er særskilt rensning til fjernelse af lægemidler. På Herlev hospital er der etableret særskilt renseanlæg til behandling af spildevand fra hospitalet. På det nye Aalborg Universitetshospital (NAU) og på Nyt Odense universitetshospital (OUH) etableres også særskilt renseanlæg.

Tilsvarende på renseanlæggene er der udført flere undersøgelser af lægemidler i hospitalsspildevandet. I denne rapport er medtaget målinger fra 15 brønde, lokaliseret på 11 forskellige hospitaler. Af tabel 4 fremgår de lægemidler, hvor koncentrationen i minimum 7 af de 15 undersøgelser overskrider tilhørende PNEC-værdier. Målingerne er udført på flere matrikler på Aalborg Universitetshospital (AAUH), flere matrikler på Regionshospital Nordjylland (RHN), Regionshospitalet i Silkeborg, samt AUH (Aarhus Universitetshospital) og Herlev Hospital. I alt er der blevet målt i 15 hospitalsbrønde fordelt på de førnævnte matrikler.

Tabel 4 Lægemidler som overstiger PNEC-værdierne i minimum 7 af 15 undersøgelser på hospitalerne som beskrevet over tabellen. Koncentrationer af lægemidler og PNEC-værdier stammer fra samme studier.

Lægemiddel	Antal målinger	Antal Hospitalsbrønde	Interval for målinger [ng/l]	Antal målinger hvor koncentrationen > PNEC	PNEC værdi [ng/l]
Atorvastatin	13	13	270 – 7.600	13	200
Azithromycin	26	14	100 – 13.000	26	19
Ciprofloxacin	28	15	360 – 110.000	28	89
Clarithromycin	28	15	10 – 23.000	22	120
Diclofenac	28	15	11 – 1.700	25	50
Ibuprofen	27	15	500 – 410.000	26	4000
Paracetamol	27	14	8.700 – 180.000	26	9200
Propranolol	14	14	53 – 8.600	12	100
Tramadol	13	13	46 – 29.000	10	2300
Venlafaxin	28	15	110 – 12.000	15	100

Som det fremgår af tabel 4 overskrider koncentrationen af de angivne lægemidler PNEC-værdier i hovedparten af målingerne. Forskelle skyldes forskelligt forbrug af lægemidler i de afdelinger som afleder spildevand til de forskellige brønde, f.eks. pga. specifikke behandlinger.

Sammenlignes stofferne i tabel 4 med de stoffer overskrider PNEC i udløbet fra renseanlæg (se tabel 3) ses at stofferne Atorvastatin, Azithromycin, Diclofenac og Venlafaxin går igen på begge lister.

### 3.4 Medicinrester i spildevand fra AUH og ved Egå Renseanlæg

Der er flere studier som omhandler kortlægning og sammenligning af lægemidler i hospitalsspildevand og almindeligt spildevand eller spildevand ved renseanlæg. Et af studierne er udført i samarbejde mellem Aarhus Kommune, Aarhus Vand og Region Midt (Bailon, et al. 2021). Fokus i dette studie var primært på lægemidler i spildevandet fra Aarhus Universitets hospital (AUH) og ved Egå Renseanlæg. AUH afleder spildevand til Egå Renseanlæg og der har derfor bl.a. været fokus på at undersøge, hvor stor en andel af miljøbelastningen fra miljøfremmede stoffer i indløbet til Egå Renseanlæg, der stammer fra AUH.

I studiet blev der målt på 62 stoffer, hvoraf der blev identificeret 25 stoffer, hvor den målte middelkoncentration i udløbet fra AUH potentielt overskrider PNEC-værdien. Målinger ved Egå Renseanlæg viste, at 20 forskellige stoffer overskred PNEC i indløbet, og 13 forskellige overskred PNEC i udløbet. Stoffer som overskrider PNEC ved Egå Renseanlæg overskrider også PNEC ved AUH. Studiet viste også, at der generelt ikke udledes specifikke stoffer fra AUH, som ikke udledes fra husholdningerne (Bailon, et al. 2021). Af tabel 5 fremgår de stoffer, hvor den målte middelkoncentration i udløb fra AUH potentielt overskrider PNEC-værdier.

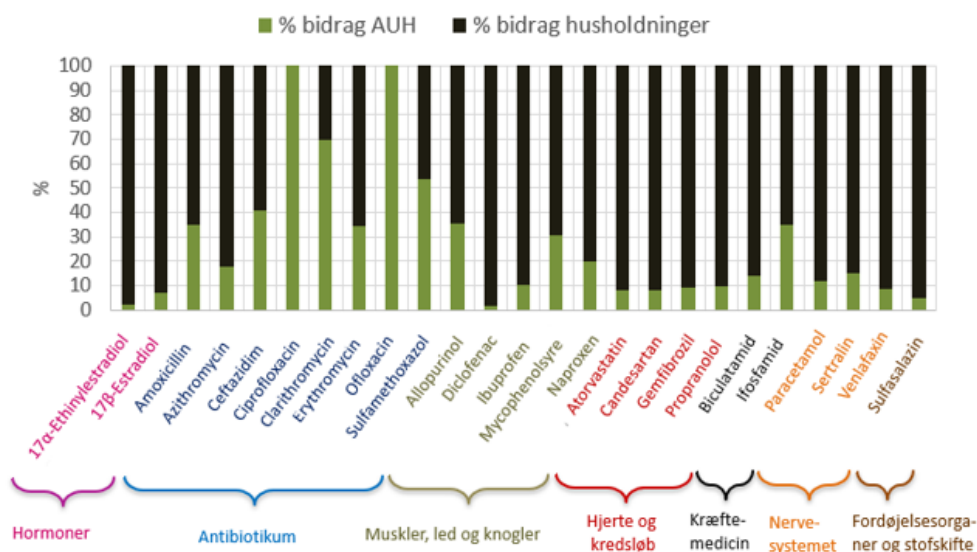


Tabel 5 Lægemidler hvor den målte middelkoncentration i udløb fra AUH potentielt overskrider PNEC-værdier i studie foretaget af Aarhus Kommune, Aarhus Vand og Region Midt (Bailon, et al. 2021).

Lægemidler	Kategori
<b>17<math>\alpha</math>-Ethinylestradiol</b>	Hormonstof
<b>17<math>\beta</math>-Estradiol</b>	Hormonstof
<b>Allopurinol</b>	Muskler, led og knogler
<b>Amoxicillin</b>	Antibiotikum
<b>Atorvastatin</b>	Hjerte og kredsløb
<b>Azithromycin</b>	Antibiotikum
<b>Bicalutamid</b>	Kræftmedicin
<b>Candesartan</b>	Hjerte og kredsløb
<b>Ceftazidim</b>	Antibiotikum
<b>Ciprofloxacin</b>	Antibiotikum
<b>Clarithromycin</b>	Antibiotikum
<b>Diclofenac</b>	Antiinflammatorisk
<b>Erythromycin</b>	Antibiotikum
<b>Gemfibrozil</b>	Hjerte og kredsløb (Fibrat)
<b>Ibuprofen</b>	Muskler, led og knogler
<b>Ifosfamid</b>	Kemoterapi
<b>Mycophenol acid</b>	Immunnedsættende lægemiddel
<b>Naproxen</b>	Muskler, led og knogler
<b>Ofloxacin</b>	Antibiotikum
<b>Paracetamol</b>	Nervesystemet
<b>Propranolol</b>	Hjerte og kredsløb
<b>Sertralin</b>	Antidepressiv
<b>Sulfamethoxazol</b>	Antibiotikum
<b>Sulfasalazin</b>	Antiinflammatorisk
<b>Venlafaxin</b>	Nervesystemet

For de 25 lægemidler som fremgår af tabel 5, blev det undersøgt hvor stor en andel, som stammede fra hhv. primærsektoren (ikke hospitaler) og fra sekundærsektoren (hospitaler). AUH bidrager med 13 % af den samlede mængdebelastning (kg) for de 25 stoffer som angives i tabel 5.

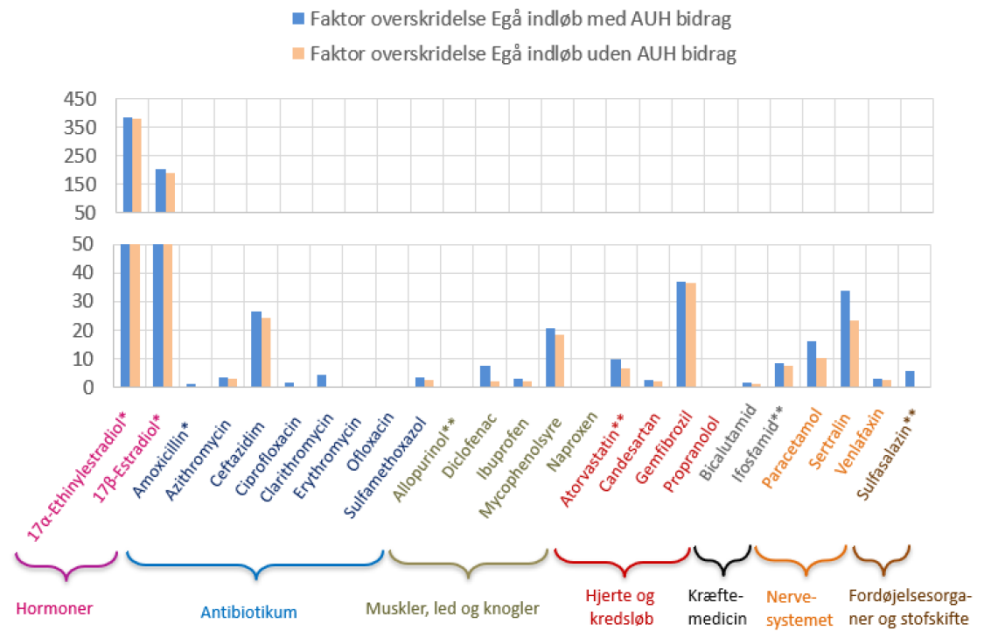
Det procentmæssige bidrag fra hhv. AUH og husholdninger til Egå Renseanlæg for de stoffer som fremgår af tabel 5 angives i figur 1.



Figur 1 Procentmæssigt bidrag af fokusstofferne fra AUH og husholdninger til Egå RA (indløb) (Bailon, et al. 2021).

Af figur 1 ses stort variation i hvor stor en andel af stofferne, der stammer fra AUH. Hvis der ses bort fra de 5 antibiotika stoffer ceftazidim, ciprofloxacin, clarithromycin, ofloxacin og sulfamethoxazol bidrager AUH med under 40 % af mængden af stofferne, som afledes til Egå Renseanlæg. For de 5 antibiotika stoffer hvor AUH bidrager med over 40 % af den mængde som afledes til Egå Renseanlæg, er det kun ceftazidim hvor PNEC overskrides i udløbet fra Egå Renseanlæg (Bailon, et al. 2021).

I studiet undersøger Aarhus Kommune, Aarhus Vand og Region Midt teoretisk, hvor mange stoffer som forventet vil overskride PNEC i indløbet til Egå Renseanlæg, hvis der etableres decentral rensning på AUH. Der er fokus på de 25 stoffer som overskrider PNEC i udløbet fra AUH (Bailon, et al. 2021). Som beskrevet tidligere, overskrider 20 af stofferne PNEC i indløbet til Egå Renseanlæg. Undersøgelsen viste, at hvis der etableres decentral rensning, vil den forventede koncentrationen af 4 af stofferne reduceres til et niveau under PNEC i indløbet til Egå Renseanlæg. Den forventede koncentration af de resterende 16 stoffer vil fortsat være over PNEC i indløbet til PNEC. Resultatet af undersøgelsen præsenteres i figur 2. I figuren angives en faktor overskridelse. Faktor overskridelsen angiver forholdet mellem forventet koncentrationen og PNEC – dvs. en faktoroverskridelse på 2 angiver at den forventede koncentrationen er 2 gange højere end PNEC.



Figur 2 Faktor overskridelse ved indløb til Egå Renseanlæg når bidraget fra AUH er hhv. indeholdt og fjernet (Bailon, et al. 2021).

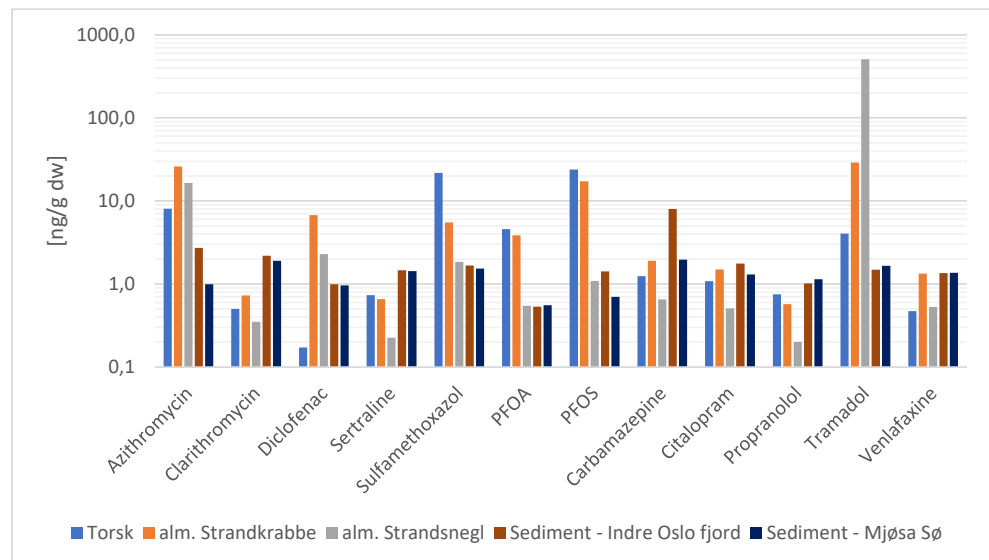
## 4 Medicinrester i vandmiljø

Dette kapitel indeholder beskrivelse af lægemidler i vandfase, sedimenter og vandlevende dyr, samt beskrivelse af hvordan forskellige lægemidlers påvirker dyr i vandmiljøerne. Kapitlet indeholder også en generel biologisk beskrivelse af konsekvenser ved "afgiftning" ifm. at dyr skal udskille lægemiddelstofferne.

### 4.1 Norsk undersøgelse af lægemidler i sediment og vandlevende dyr

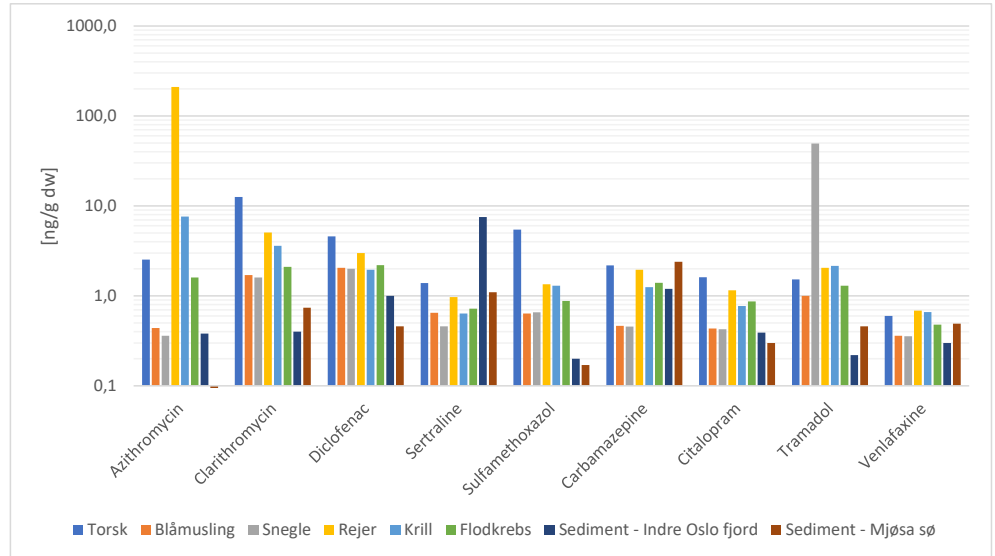
Det norske miljødirektorat har lavet et screeningsprogram for undersøgelse af forekomsten af lægemidler i sediment, fisk og hvirvelløse dyr i årene 2016 og 2017. Studiet blev lavet for at se konsekvensen af lægemidler i spildevandet ved at undersøge ophobningen af lægemidler i fisk, hvirvelløse dyr og sediment i det norske vandmiljø. Prøverne blev udtaget i indre Oslo Fjord og Mjøsa sø, og der indgik 12 forskellige lægemidler i undersøgelseerne.

Resultater fra målekampagnen i 2016 kan ses af figur 3. Tallene fra målekampagnen er alle baseret på et gennemsnit. Antallet af målingerne for sediment, fisk og hvirvelløse dyr varierer fra 2 til 15 målinger. Koncentrationen af lægemidler angives som nanogram lægemiddel pr. g tørvægt sediment eller dyr (krabbe, torsk, snegl mv.). Dette angives som "ng/g dw".



Figur 3 Gennemsnit af målinger fra Norsk screeningprogram i 2016 omkring lægemidler i sediment, fisk og hvirvelløsedyr. Målingerne er afbilledet på en logaritmisk skala.

Resultater fra målekampagnen i 2017 kan ses af figur 4. Tallene fra målekampagnen er alle baseret på et gennemsnit. Antallet af målingerne for sediment, fisk og hvirvelløse dyr varierer fra 1 til 15 målinger.



Figur 4 Gennemsnit af målinger fra Norsk screeningprogram i 2017 omkring lægemidler i sediment, fisk og hvirvelløsedyr. Målingerne er afbilledet på en logaritmisk skala.

Af figur 3 og figur 4 fremgår at flere af de lægemidler som ofte overskrider PNEC værdier i udløbene fra flere renseanlæg (se tabel 3), også er målt i vandmiljøet i det norske screeningsprogram. Dette omhandler bl.a. Azithromycin, Diclofenac, Sertralin og Venlafaxine.

De lægemiddelgrupper, som detekteres i vandmiljøet (dyr og sediment) og ofte overskrider PNEC-værdier i udløbet fra renseanlæg er antibiotika, antidepressive og antiinflammatoriske stoffer. Fælles for disse stoffer er at de i stor grad anvendes i private hjem se f.eks. figur 1 for fordelingen af forbruget mellem hospital og private hjem i oplandet til Egå Renseanlæg.

## 4.2 Lægemidler i Østersøen

Som en følge af HELCOM konventionen er der foretaget omfattende undersøgelser af bl.a. koncentrationer af lægemidler i Østersøen samt koncentrationer af lægemidler i rensede spildevand fra renseanlæg i østersølandene. Undersøgelserne af lægemidler i Østersøen omfatter målinger i vandfasen, sediment og biota (levende organismer). Der er udtaget 3.647 vandprøver, 114 sedimentprøver og 839 prøver af biota - i alt ca. 4.600 prøver. Der er fundet lægemidler i 640 af disse prøver. I undersøgelserne indgår 167 forskellige lægemidler, og 74 af disse er fundet i mindst én prøve (UNESCO and HELCOM 2017).

I studiet blev der målt 26 forskellige antiinflammatoriske og smertestillende lægemidler. Af disse 26 lægemidler blev 11 fundet i enten vand, sediment eller biota. De antiinflammatoriske og smertestillende lægemidler som hyppigst blev fundet, var diclofenac og ibuprofen. I vandfasen blev der målt mellem ca. 10 og 1.000 ng/l af diclofenac, Ibuprofen, Ketoprofen, Naproxen, Paracetamol og Phenazon. Den højeste målte koncentration af Tramadol var ca. 0,1 ng/l.

I vandfasen blev der målt mellem 0,1 og 1 ng/l af de antimikrobielle stoffer (antibiotika, svampemiddel, parasitmiddel mv.) Clarithromycin, Clindamycin, Clotrimazol og Trimethoprim. Der blev målt mellem 10 og 100 ng/l Sulfamethoxazol. Koncentrationen af de blodregulerende midler Dipyridamol og Irbesartan blev målt mellem 1 og 10 ng/l, og mellem 10 og 100 ng/l af Metoprol, bisoprolol og sotalol (UNESCO and HELCOM 2017).

Af lægemidler som påvirker centralnervesystemet (psykoterapeutisk, antidepressiver, epilepsi mv.) blev carbamazepin, citalopram, oxazepam, sertralin, venlafaxin og primidone målt i vandfasen mellem 0,1 og 100 ng/l (UNESCO and HELCOM 2017).

Det kemoterapeutiske middel Capecitabin blev undersøgt i to danske vandprøver, men blev ikke detekteret. Der blev også målt to kontraststoffer hhv. amidotrizoic og iopamidol. Den højeste måling af amidotrizoic var 125 ng/l og for iopamidol var den højeste måling 90 ng/l. Amidotrizoic blev registreret i 16 ud af 137 prøver, og iopamidol blev registreret i 2 ud af 137 prøver (UNESCO and HELCOM 2017).

Hormonerne estradiol og 17 $\alpha$ -ethinylestradiol blev detekteret i 3 ud af 228 vandprøver, og den højeste koncentration for estradiol var 1,1 ng/l. Antibiotikummet ciprofloxacin blev detekteret i torsk ved koncentrationer mellem 7 og ca. 9,5 ng/g ww (ww – vådvægt) (UNESCO and HELCOM 2017).

I blåmuslinger blev der fundet 31 forskellige lægemidler. Koncentrationen af 15 af lægemidlerne er under 20 ng/g ww. De resterende stoffer blev fundet i koncentrationer mellem ca. 80 og 180 ng/g ww (UNESCO and HELCOM 2017).

Der er ligeledes målt lægemidler i aborre, skrubbe og ål. I aborre blev der målt 4 forskellige lægemidler. Diclofenac var det lægemiddel som blev målt i højest koncentration, hvor den højeste måling var ca. 5 ng/g ww. Der blev også målt Ibuprofen, oxazepam og sertralin i aborre. I skrubber blev der registreret 13 forskellige lægemidler. Koncentrationen af 7 af disse var under 10 ng/g ww. De resterende 6 lægemidler blev målt i koncentrationer mellem ca. 50 og 80 ng/g ww. I ål blev der registreret 15 forskellige lægemidler. Koncentrationen af 8 af disse lægemidler blev målt til under 5 ng/g ww. De resterende 7 lægemidler blev målt i koncentrationer mellem ca. 5 og 45 ng/g ww (UNESCO and HELCOM 2017).

### 4.3 Internationale målinger af lægemidler i fisk

Der er udført andre internationale studier, hvor koncentrationer af lægemidler i vandlevende dyr er undersøgt. Studierne er medtaget, for at sammenligne om der er en sammenhæng mellem lægemidler som detekteres i dyreliv i vandmiljøet, og som ses i udløbet fra danske renseanlæg og spildevand fra hospitaler.

Der er bl.a. lavet en række internationale undersøgelser af mængden af lægemidler i fisk. En undersøgelse af fiskevæv, fra fisk i amerikanske floder, har vist koncentrationer af psykoaktive stoffer, antihistaminer og  $\beta$ -blokere på få ng/g

fisk. I Spanien er der målt antiinflammatoriske stoffer, psykoaktive stoffer og  $\beta$ -blokkere i fiskefars. Koncentrationerne var under 10 ng/g fisk. I Argentina, Kina og Japan er der også målt antibiotika, antiinflammatoriske stoffer,  $\beta$ -blokkere og syntetiske hormoner i fisk i lave koncentrationer (Huerta, et al. 2018).

I et andet amerikansk studie blev fisk, fanget i 25 forskellige floder belastet med rensed spildevand, analyseret for 20 forskellige lægemidler. Undersøgelsen viste stor udbredelse af forskellige lægemidler eller deres nedbrydningsprodukter. Den lægemiddelgruppe som blev målt i fisk fra flest lokationer, var psykoaktive stoffer. Det stof, som oftest blev detekteret, var det antidepressive stof Venlafaxine. Dette stof er målt over PNEC-værdien i udløbet fra samtlige danske renseanlæg som indgår i denne rapport (se tabel 3), samt målt i flere tilfælde i dyrelivet ved det norske studie. I det amerikanske studie blev stoffet fundet i 13 ud af 25 test lokationer. Koncentrationen af Venlafaxine varierede fra 0,7 til 22,9 ng/g fisk. Det næst mest detekteret psykoaktive middel i undersøgelsen var carbamazepin og et af dette stofs nedbrydningsprodukter (OH-Carbamazepin). Carbamazepin blev målt i intervallet 0,86 til 8,2 ng/g. OH-Carbamazepin blev målt i intervallet 0,15-2,5 ng/g.  $\beta$ -blokkeren Sotalol blev målt i fisk ved 5 forskellige lokationer i intervallet 5,3 – 37,5 ng/g (Huerta, et al. 2018). Både carbamazepin og sotalol, er blevet målt på flere danske renseanlæg. Disse overstiger dog ikke PNEC værdien i særlig mange tilfælde, hvorfor det ikke fremgår af rapporten.

## 4.4 Hormonforstyrrelser i vandmiljø

En lang række af forskellige stoffer kan medføre hormonforstyrrelser. Nedenfor beskrives bl.a. effekten af stoffet 17 $\alpha$ -Ethinylestradiol som f.eks. anvendes i P-piller og som følge heraf udskilles til spildevand.

Stoffet nedbrydes i stor grad i renseanlæg, men udledes også til vandmiljøer efter rensning, hvilket også fremgår i de udløbskoncentrationer fra danske renseanlæg, som angives i tabel 3. Stoffet er målt i udløbet på 4 ud af de 10 danske renseanlæg, og i alle tilfælde overskrider koncentrationen PNEC-værdien.

For at finde ud af om koncentrationen af stoffet i vandmiljøet har nogle negativ effekt, er der lavet forskellige undersøgelser af hvordan 17 $\alpha$ -Ethinylestradiol påvirker dyr i vandmiljøet f.eks. fisk.

En biomarkør som bruges til måling af østrogene påvirkninger af miljøet, er proteinet Vitellogenin. Dette protein indgår i produktionen af æggeblomme, og produceres normalt kun af hunner. Produktionen af Vitellogenin bliver i de fleste fisk udløst af, at receptorer i leveren påvirkes af østrogener. Måling af Vitellogenin i han fisk angiver derfor en østrogen påvirkning.

Forsøg har bl.a. vist at han regnbueørreder som blev påvirket af 17 $\alpha$ -Ethinylestradiol producerede Vitellogenin. Forsøget viste også, at udviklingen af testikler i unge hanner blev hæmmet. Andre forsøg hvor Zebra fisk, som er intetkøn i begyndelsen af deres liv, blev påvirket af 17 $\alpha$ -Ethinylestradiol viste også at udviklingen af testikler blev hæmmet, og begyndende udvikling af æggestokke i ikke

kønsmodne hanner. Skaller påvirket af 17a-Ethinylestradiol havde en lavere sædproduktion med en lavere kvalitet (Walker, et al. 2012).

I løbet af somrene i 2001-2003 blev der 3 gange ugentligt doseret 17a-Ethinylestradiol til en sø i Ontario provinsen i Canada. Koncentrationen af 17a-Ethinylestradiol i vandet var 5-6 ng/l. Sammenlignet med målinger i to år før forsøget og søer med tilsvarende biologisk samfund, medførte doseringen af 17a-Ethinylestradiol op til 15.000 gange højere produktion af Vitellogenin. I løbet af det første år i forsøget udviklede 40 % af "tykhovedede" småfisk intetkøn, og i de efterfølgende år var forplantningen dårlig hvilket næsten førte til udryddelse af bestanden. I løbet af det første år blev der også observeret udvikling af oocyter (ægceller) i en tredjedel af perle skalle hanner (Walker, et al. 2012).

I 1994 blev der udsat burer med han regnbueørreder i fem engelske floder. Burerne blev placeret både op- og nedstrøms for udløbet fra renseanlæg. Ved udløbet fra fire af renseanlæggene steg mængden af Vitellogenin i fiskene hurtigt (Walker, et al. 2012).

Ved målinger i skrubber ved flodmundingen af Tyne og Mersey blev der målt 4-6 gange højere niveau af Vitellogenin end i kontrolmålinger. (Walker, et al. 2012)

Undersøgelser foretaget i Danmark har vist lignende effekter på ferskvandsfisk bl.a. intersex hos hanskaller og forhøjet niveau af Vitellogenin i bækørreder hanner (Jørgensen og Rasmussen 2020).

Øvrige observerede effekter er udvikling af imposex i marine bløddyr og svækket reproduktionsevne i alligatorer og ferskvandsskildpadder (Jørgensen og Rasmussen 2020).

Fra alle studierne fremgår det tydeligt at tilstedeværelsen af hormonforstyrrende stoffer i vandmiljøet har en påvirkning på dyrelivet. Eftersom hormonestoffet 17a-Ethinylestradiol sommetider er til stede i udløbet fra danske renseanlæg, kan dette have en negativ effekt på det danske dyreliv i vandmiljøet.

## 4.5 Adfærdsændringer i vandmiljø

Der er udført forskellige undersøgelser af hvordan vandlevende dyr påvirkes af antidepressive stoffer. Som det fremgår af målingerne i udløb fra de danske renseanlæg (tabel 3), blev de antidepressive lægemidler venlafaxin og sertralin gentagne gange målt over PNEC. Sertralin og venlafaxin er detekteret i dyreliv og vandfase i forskellige undersøgelser, se afsnit 4.1, 4.2 og 4.3.

Sertalin er et antidepressiv, som bruges bredt på verdensplan. Stoffet har en lav PNEC-værdi (se afsnit 3.2) og er svært nedbrydeligt.

Laboratorieforsøg med fathead minnows (tykhovedet elritse, som er en karp-fisk) har vist, at fisk som blev påvirket af 3 µg sertralin/l vand ændrede adfærd. I forsøget var fiskene udsat for perioder med lys og perioder med mørke. I perioder med lys, har fiskene en tendens til at søge mod mørke steder for at søge



skjul, og dermed mindske risikoen for at blive spist. I forsøget var der derfor etableret nogle kunstige brinker som fiskene kunne søge skjul under (Valenti, et al. 2012).

Forsøget viste at i perioder med lys, brugte fisk, som var påvirket af sertralin markant mindre tid (18-42 %) i skjul sammenlignet med fisk som ikke var påvirket af sertralin (Valenti, et al. 2012).

Resultaterne tydede derfor på, at sertralin havde en angstdæmpende virkning på fiskene, idet de brugte længere tid væk fra skjul, og derfor var i større risiko for at blive spist, og dermed havde en lavere overlevelseschance. Forsøget viste også, at fisk som var påvirket af sertralin svømmede hurtigere end fisk som ikke var påvirket af sertralin (Valenti, et al. 2012)

Zebra fisk som var påvirket af fluoxetin (et andet antidepressiv) ændrede svømmemønstre, som blev mindre tilfældige og fiskene brugte mere tid i den samme del af forsøgsområdet (Valenti, et al. 2012).

Trepigget hundestejle som blev påvirket af 0,15 µg/l af antidepressivet citalopram nedsatte fødeindtaget efter mindre end 1 uges påvirkning (UNESCO and HELCOM 2017).

Det er også andre stoffer end antidepressiver som påvirker adfærden ved forskellige organismer. F.eks. ændrende tangloppen (*Gammarus spp.*) adfærd efter at være påvirket af 100 µg/l af betablokkeren propranolol i 4 uger. Adfærdsændringerne var nedsat svømme aktivitet og øget fødeindtag (UNESCO and HELCOM 2017).

Der er således observeret forskellige adfærdsændringer hos vandlevende dyr påvirket af antidepressive midler, og disse adfærdsændringer kan føre til forringet overlevelseschance.

## 4.6 Fysiologiske ændringer

Forsøg med blå muslinger har vist lavere forekomst og styrke af byssus (proteintråde udskilt af muslinger som bruges til fasthæftning) ved påvirkning af betablokkeren propranolol på 10.000 µg/l. Tilsvarende effekt er set ved blå muslinger som blev påvirket af 10.000 µg/l af det antiinflammatoriske lægemiddel diclofenac (UNESCO and HELCOM 2017).

## 4.7 Påvirkning af vækstpotentiale

En måde at beskrive den mængde energi et dyr har til at vokse eller reproducere sig selv er med "Scope for growth (SFG)" princippet. SFG angiver, at den mængde energi som et dyr kan bruge til at vokse eller reproducere sig selv er forskellen mellem det indtagne energimængde og den forbrugte energimængde. Energiforbruget består bl.a. af hvilestofskifte, energi til syntese af proteiner mv., energitab ifm. at ikke alt indtaget energi kan udnyttes og derfor udskilles igen, og energi brugt til afgiftning.

Der er mange forskellige afgiftningsfunktioner afhængigt af hvilket stof som skal udskilles igen, men udskillelsen af toksiske stoffer koster energi (Walker, et al. 2012).

Udledningen af forskellige miljøfremmede stoffer, og fundet af miljøfremmede stoffer i vandlevende organismer, kan derfor medføre et øget energiforbrug til afgiftning for forskellige organismer. Den energimængde som er tilgængelig for vækst/reproduktion mindskes derfor.

Undersøgelser af blåmuslinger viste et lavere SFG ved en koncentration af betablokkeren propranolol på 1.000 µg/l efter 2 ugers påvirkning. Tilsvarende effekt blev observeret i blåmuslinger som blev påvirket af 1.000 µg diclofenac/l i 2 uger. Blåmuslinger påvirket 1.000 µg ibuprofen/l 2 uger viste også reducerede SFG (UNESCO and HELCOM 2017).

Forsøg med blæretang viste et lavere GP/R forhold ved en koncentration på 10 µg propranolol/l ved 4 ugers påvirkning (UNESCO and HELCOM 2017). GP/R forholdet angiver (nettoprimærproduktion (gross primary production) dvs. produktion af plantemateriale, mens R er respirationen som er den energi planten bruger til "vedligeholdelse". Ved et lavere GP/R forhold brugte blæretangen således mere energi på "vedligehold" ift. den energi som blev brugt til at danne ny plantemasse.

## 4.8 Opsamling

Som beskrevet i afsnit 4.4 til 4.7 kan udledningen af miljøfremmede stoffer påvirke organismer i vandmiljøerne på mange forskellige måder - lige fra adfærd ændringer til fysiologiske ændringer.

Gennem forskellige undersøgelser er der målt en række forskellige lægemidler i vandfasen, sediment og biota i marine og ferske vandmiljøer.

Nogle af de medicinrester, som udledes over PNEC-værdi fra danske renseanlæg bliver også registreret i vandmiljøerne, dette gælder f.eks. Azithromycin, Diclofenac, Sertralin og Venlafaxine. Foruden disse stoffer bliver en lang række forskellige lægemidler observeret i vandmiljøet. Dette gælder også nogle af de stoffer som fjernes i meget høj grad i renseanlæg f.eks. ibuprofen.

Idet en række forskellige lægemidler registreres i dyr og sediment i norske marine og ferske vande, samt i en række målinger i Østersøen, må det også forventes, at lægemidlerne findes i danske vandmiljøer. Idet nogle lægemidler påvirker dyr i vandmiljøet ved meget lave koncentrationer, er der en risiko for, at der kan observeres negative miljøpåvirkninger som følge af udledningen af lægemidler.

## 5 Fokusstoffer

Det kan være relevant at udpege en række fokusstoffer for at kunne:

- > Vurdere effektiviteten af rensningen for lægemiddelstoffer i spildevand
- > Vurdere eventuelle miljøeffekter ud fra udledning af lægemiddelstoffer til vandmiljøer via rensed spildevand, også selvom nogle af disse fjernes i stor grad i traditionelle renselanlæg

Ved udvælgelse af fokusstoffer skal flere af følgende krav helst opfyldes:

- > Være til stede i en koncentration som er høj nok til at kunne måles
- > Skal ikke være nemt nedbrydelige ved traditionel spildevandsrensning, eller medføre miljøeffekter selvom der er stor nedbrydning ved traditionel biologisk nedbrydning.
- > Koncentrationen i udløbet fra renselanlæg skal overskride PNEC, eller der skal være påvist miljøeffekter i vandmiljøet for de pågældende stoffer.
- > Skal kunne måles ved en akkrediteret test

### 5.1 Internationale indikatorstoffer

Schweiz vedtog i 2016, som det første land, lovgivning om rensning for organiske mikroforureninger på centrale renselanlæg. Målet er at fjerne mere end 80% af mikroforureninger i spildevandet (EurEau 2019). Fjernelsesgraden evalueres ud fra indikatorstoffer.

I Schweiz bliver overfladevand anvendt som drikkevand, hvilket giver et stærkt incitament til at regulere udledningen af miljøfremmede stoffer fra renselanlæg, hvilket formentligt har været medvirkende til at Schweiz som de første, har indført lovgivningen om rensning for miljøfremmede stoffer.

De nuværende indikatorstoffer som angives for Schweiziske renselanlæg er Amisulpride, Carbamazepine, Citalopram, Clarithromycin, Diclofenac, Hydrochlorothiazide, Metoprol, Venlafaxine, Benzotriazole, Methyl-Benzotriazole, Candesartan og Irbesartan. Stofferne er opdelt i to puljer, og der skal måles på stoffer fra begge puljer. Det er således ikke alle stoffer som måles på de enkelte renselanlæg.

I Sverige er der defineret EQS (Environmental Quality Standard) for de to hormonstoffer 17 $\alpha$ -Ethinylestradiol og 17 $\beta$ -Estradiol og for det antiinflammatoriske lægemiddel diclofenac. EQS kan sammenlignes med de danske "Vandkvalitetskriterier".

## 5.2 Mulige danske fokusstoffer

Koncentrationen af flere af de lægemidler, som indgår i den schweiziske liste, overskrider PNEC værdier i udløbet fra danske renseanlæg, se tabel 3, og er således også interessante fra et dansk perspektiv. Den schweiziske model for fjernelse af lægemidler i spildevandet, ville derfor også kunne gøre sig gældende i Danmark. Af tabel 6 fremgår et bud på fokusstoffer, som kunne være relevante for vurderingen af eventuelle miljøeffekter som følge af udledningen af medicinrester til vandmiljøer via rensed spildevand. Begrundelsen for udvælgelsen af stofferne er overskridelse af PNEC-værdi i udløb fra renseanlæg, samt ophobning i og/eller negativ påvirkning af vandmiljøets dyreliv.

Tabel 6 Mulige fokusstoffer til vurdering af eventuelle miljøeffekter ved udledning af medicinrester til vandmiljøer via rensed spildevand.

Fokusstoffer					
Lægemidler	Kategori	PNEC-værdi [ng/l]	Overskridelse af PNEC ved udløb fra renseanlæg	Overskridelse PNEC i hospitalsspildevand	Negativ påvirkning af plante/dyreliv påvist i udført litteraturstudie
<b>17<math>\alpha</math>-Ethinylestradiol*</b>	Hormonstof	0,075	x		x
<b>17<math>\beta</math>-Estradiol*</b>	Hormonstof	0,1	x		x
<b>Atovastatin</b>	Hjerte-kar-sygdomme	200	x	x	
<b>Azithromycin</b>	Antibiotikum	19	x	X	
<b>Cefalexin*</b>	Antibiotikum	50	x		
<b>Ceftazidim*</b>	Antibiotikum	130	x		
<b>Citalopram**</b>	Antidepressiv	8000			x
<b>Diclofenac</b>	Antiinflammatorisk	50	x	X	
<b>Fulvestrant*</b>	Anti-østrogen	0,57	x		
<b>Roxithromycin</b>	Antibiotikum	47	x		
<b>Sertralin</b>	Antidepressiv	0,52	x		x
<b>Sulfasalazin*</b>	Antiinflammatorisk lægemiddel	10	x		
<b>Venlafaxin</b>	Antidepressiv	100	x	x	x

\* Da der for disse stoffer generelt er højere detektionsgrænse end PNEC. Hvis koncentration er under detektionsgrænsen, kan det ikke med sikkerhed afgøres om der er en miljørisiko eller ej.

\*\* Som beskrevet i afsnit 4.5 er der observeret adfærdændringer for trepigget hundestejle ved 0,15  $\mu$ g/l (150 ng/l) (UNESCO and HELCOM 2017). Dette er væsentligt over PNEC angivet i tabellen. Fastlæggelsen og sikkerheden for PNEC påvirker således udvælgelsen af fokusstoffer.

Ved udvælgelse af fokusstoffer skal der tages højde for, at PNEC-værdien for nogle lægemidler er under detektionsgrænsen for de anvendte analyser. Dette medfører, at det ikke er muligt at måle, om rensningen er tilstrækkelig effektiv til at sikre, at koncentrationen sænkes til et niveau som ikke har en

miljøpåvirkning. Det er derfor en fordel at anvende stoffer, hvor der er en standardiseret målemetode, og hvor detektionsgrænsen er lavere end PNEC.

Den sikkerhed hvormed PNEC-værdier er bestemt påvirker vurderingen af, om der forventes en miljøeffekt forårsaget af udledningen af medicinrester via renset spildevand. Usikkerheder ifm. bestemmelse af en PNEC-værdi for et givet lægemiddel kan føre til, at der evt. fejlagtigt forventes en miljøeffekt pga. udledningen af et givet medicinstof. Hvis PNEC-værdien var baseret på flere undersøgelser og usikkerheden dermed mindre, er det ikke sikkert at der forventes en miljøeffekt for den samme udledning.

For de fleste stoffer angivet i tabel 6, er der ikke beskrevet en konkret miljøeffekt i beskrivelserne af miljøeffekter som angivet i afsnit 4.4 til 4.7. Dog må der forventes en mulig miljøeffekt når koncentrationen i udløbet fra renseanlæg overskrider PNEC.

## 6 Konklusion

Sammenholdelsen af de forskellige analyser af lægemidler i spildevand, der indgår i denne rapport viser, at der er nogen, men ikke stor variation fra renseanlæg til renseanlæg. Variationen på landsplan forventes derfor at være begrænset. Det vil derfor være muligt at lave en fælles liste over lægemidler som kan anvendes som fokusstoffer til kortlægning og til evaluering af overholdelse af udlederkrav, samt den forventede miljøpåvirkning. Et forslag til en sådan liste findes i tabel 6. Denne liste er lavet med udgangspunkt i analyserne af rensset spildevand kombineret med PNEC-værdierne for stofferne. Ydermere er studier af hvilke lægemidler der findes i miljøet, samt hvilken påvirkning der kan detekteres brugt som en parameter til udvælgelse af stofferne på listen.

For de lægemidler, der anvendes som fokusstoffer er det vigtigt, at der findes eller udvikles, en akkrediteret analysemetode med rimelig lav usikkerhed, for at sikre at detektionsgrænser ikke varierer imellem de forskellige spildevandsanalyser, og hvor detektionsgrænsen helst ikke påvirkes af prøvens beskaffenhed. For nogle lægemidler er PNEC lavere end detektionsgrænsen for de analyser som p.t. anvendes. Hvis disse lægemidler skal anvendes som fokusstoffer er det vigtigt at der udvikles analysemetoder med tilstrækkelig lav detektionsgrænse, for at kunne måle, om rensningen er tilstrækkelig effektiv til at reducere koncentrationen til et niveau som ikke påvirker vandmiljøet, eller for at kunne vurdere om der forventes en miljøeffekt.

Der er et delvist overlap mellem de lægemiddelstoffer, som evt. kan anvendes som fokusstoffer i Danmark (se tabel 6), og de indikatorstoffer som anvendes i Schweiz, og fuldstændig overlap for de stoffer som der er fastlagt EQS (Environmental Quality Standard) værdier for i Sverige.

De stoffer, som fremgår af listen over foreslåede fokusstoffer, er således: stoffer som forekommer i rensset spildevand, og som potentielt overskrider PNEC, delvist stoffer som kan måles i vandmiljøet (vandfase, sediment og dyreliv), delvist stoffer hvor effekten på plante- og dyreliv er undersøgt, og delvist stoffer som der også er fokus i andre europæiske lande.

Alt i alt findes der nu så meget data om lægemidler i spildevand samt i vandmiljøerne, både fra danske og internationale undersøgelser, at der kan tegnes et generelt billede af situationen og dermed også behovet for rensning.

## 7 References

- Bailon, Laura, Karen Klarskov Møller, Thomas Møller, Mette Schrøder Hansen, og Boris Schuleit. 2021. »Kortlægning af lægemiddelstoffer i spildevand samt fjernelse af disse.«
- Bregendahl, Jeppe, Sille Bendix, Michael Staph, Kai Bester, Suman Kharel, Sif Burlin Svendsen, Marcus Lukas, Ieva Outna-Nimane, og Aleksandra Bogusz. 2020. »Evaluation and experiences of full-scale ozonation followed by MBBR post-treatment at Kalundborg wastewater treatment plant.« <https://zenodo.org/record/4275618#.YCVkATKSmUk>.
- DHI. 2013. »Forslag til administrationsgrundlag for lægemiddelstoffer i hospitalsspildevand - Anbefalede maksimale koncentrationer ved tilslutning til kloak.« <https://mst.dk/media/121074/forslag-til-administrationsgrundlag-for-laegemiddelstoffer-i-hospitalsspildevand.pdf>.
- EurEau. 2019. »Briefing note Treating micropollutants at waste water treatment plants - Experiences and developments from European countries.« <https://www.eureau.org/resources/briefing-notes/3826-briefing-note-on-treating-micropollutants-at-the-wwtp/file>.
- Huerta, Belinda, Sara Rodriguez-Mozaz, Jim Lazorchak, Damia Barcelo, Angela Batt, John Wathen, og Leanne Stahl. 2018. »Presence of pharmaceuticals in fish collected from urban rivers in the U.S. EPA 2008–2009 National Rivers and Streams Assessment.« *Sci Total Environ* 2018 Sep1; 634: 542-549 [Pub Med: 29635196].
- Jensen, Nana. 2020. »Removal of pharmaceuticals and antibiotic resistance at Hjørring Wastewater Treatmentplant.«
- Jørgensen, Erik, og Ida Rasmussen. 2020. *Østrogen i Grundvand*. Danva vejledning nr. 107. <https://www.danva.dk/media/6986/vejledning-108-oestrogen-i-grundvand.pdf>.
- Moeller, Karen Klarskov, Niels Moeller Jensen, Thomas Moeller, Christina Sund, Kim Sundmark, Morten Prühs, Henrik Rasmus Andersen, et al. 2018. »Environmentally friendly treatment of highly potent pharmaceuticals in hospital wastewater - Mermiss.« <https://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2018/03/978-87-93614-81-9.pdf>.
- Sundhedsdatastyrelsen. 2020. *Samlet salg af lægemidler i Danmark*. Analyse, statistik og økonomi.
- UNESCO and HELCOM. 2017. »Pharmaceuticals in the aquatic environment of the Baltic Sea region – A status report. UNESCO Emerging Pollutants in Water Series – No. 1, UNESCO Publishing, Paris.« <https://helcom.fi/media/publications/BSEP149.pdf>.
- Valenti, Theodore W., Georginna G. Gould, Jason P. Berninger, Kristin A. Connors, N.Bradley Keele, Krista N. Prosser, og Bryan W. Brooks. 2012. »Human Therapeutic Plasma Levels of the Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) Sertraline Decrease Serotonin Reuptake Transporter Binding and Shelter-Seeking Behavior in Adult Male Fathead Minnows.« *Environ Sci Technol* 46: 2427–2435 [PubMed: 22296170].
- Walker, C.H., R.M. Sibly, S.P. Hopkin, og D.B. Peakall. 2012. *Principles of Ecotoxicology*. 4. udgave. CRC Press.