



Reduktion och ekologisk riskbedömning av läkemedel i vatten från några avloppsreningsverk i Halland

Sylvia Waara, Universitetslektor i Miljövetenskap, docent i biologi och

Per Magnus Ehde, Dr. i kemi, forskningsingenjör.

Avdelningen för miljö och biovetenskap, Akademin för företagande innovation
och hållbarhet, Högskolan i Halmstad, Box 823, 301 18 Halmstad

Epost: sylvia.waara@hh.se, per_magnus.ehde@hh.se

Innehållsförteckning

Innehållsförteckning.....	1
1. Introduktion	2
2. Material och metoder	2
2.1. Prover och läkemedel som analyserats.....	2
2.2. Beräkning av reduktion i reningsverken.....	4
2.3. Beräkning av riskkvoter	5
2.4. Jämförelse med uppmätta halter nationellt och internationellt	8
3. Resultat och diskussion	8
3.1. Avskiljning i verk	8
3.2. Fördjupad presentation av halter och reduktion av några läkemedel.....	10
3.3. Generering av PNEC och osäkerheter kopplat till vald metod.....	14
3.3. Riskkvoter	14
3.4. Riskkvot för alla ingående substanser	25
3.5. Risk sötvattenlevande organismer vs risk för saltvattenlevande organismer	26
3.6. Riskbedömning ARV vs riskbedömning i recipient	26
3.7. Andra ekologiska risker	26
3.8. Jämförelse av uppmätta halter med halter från några nationella och internationella studier .	27
4. Sammanfattning	30
5. Tackord	31
6. Referenser	31

1. Introduktion

Under våren 2018 påbörjades ett samarbete mellan Länsstyrelsen i Halland (Linda Wennerholm), Högskolan i Halmstad (Per Magnus Ehde, Sylvia Waara) och RISE (Johan Lindberg) för att undersöka om de drogepidemiologiska studier (WBE – Waste Water Based Epidemiology) som bedrivs i Halland för narkotikaspårning också kan användas för att närmare undersöka hur narkotikaklassade substanser avskiljs i avloppsreningsverk (ARV) och om de utgör en ekologisk risk (Wennerholm et al. 2020, Waara och Ehde 2021). Under tiden som detta projekt har pågått har RISE, på uppdrag av Region Halland, också analyserat 24 läkemedel och två metaboliter på några av de prover som togs för narkotikaspårning. Det gäller totalt 28 prover varav 14 av dem på utgående vatten. Analysresultaten finns beskrivna i rapporten "Bioanalysrapport – Läkemedelsanalys i avloppsvatten från region Halland publicerad 2020 (RISE 2020).

Syftet med detta projekt är därför;

- 1) Beräkna avskiljning i ARV av läkemedel och metaboliter på 14 kompletta par av inkommande och utgående vatten från ARV från 2017–2019 års undersökning samt jämföra resultat med nationella och internationella studier.
- 2) Utföra ekologisk riskbedömning för den akvatiska miljön på de inkommande och utgående prover från ARV från 2017–2019 års undersökningar samt jämföra resultat med andra nationella och internationella studier.

2. Material och metoder

2.1. Prover och läkemedel som analyserats

De prover som analyserats presenteras i tabell 1. Det omfattar 4 ARV i Kungsbacka kommun, ett verk i Halmstad kommun, ett verk i Laholms kommun och ett verk i Hylte kommun. Det motsvarar både stora och små kommunala reningsverk. För vissa verk har prover analyserats vid flera tillfällen medan läkemedelsförekomst bara är analyserat en gång i tre av verken. I studien ingår både ARV med utsläpp till hav och med utsläpp till sötvattenrecipienter. Analyserade läkemedel och metaboliter med CAS nummer och molekylvikt finns presenterade i tabell 2. Urval av läkemedel att analysera gjordes av RISE (RISE 2020). För vidare information om analysmetod se också RISE rapport från 2020.

Tabell 1. Analyserade prover.

RISE ID	Kommun	ARV (använd förkortning i figurer)	Flödesriktning	Datum för provtagning
1–2	Kungsbacka	Kullavik (KUL1)	In & utgående	171126
205–206	Kungsbacka	Kullavik (KUL2)	In & utgående	190910
297–298	Kungsbacka	Kullavik (KUL3)	In & utgående	191130
7–8	Kungsbacka	Lerkil (LER1)	In & utgående	180911
5–6	Kungsbacka	Lerkil (LER2)	In & utgående	181124
211–212	Kungsbacka	Lerkil (LER3)	In & utgående	190910
303–304	Kungsbacka	Lerkil (LER4)	In & utgående	191130
207–208	Kungsbacka	Hammargård (HAM1)	In & utgående	190910
299–300	Kungsbacka	Hammargård (HAM2)	In & utgående	191130
209–210	Kungsbacka	Ölmanäs (ÖLM1)	In & utgående	190910
301–302	Kungsbacka	Ölmanäs (ÖLM2)	In & utgående	191130
307–308	Laholm	Ängstorp (ÄNG)	In & utgående	191130
324–325	Halmstad	Västra Stranden (VÄS)	In & utgående	191130
3–4	Hylte	Hyltebruk (HYL)	In & utgående	170912

Tabell 2. Analyserade läkemedel och metaboliter.

Läkemedel	Typ av läkemedel	CAS number enligt PubChem	Molekylvikt enligt PubChem
Erytromycin	antibiotika	114-07-8	733,90
Klaritromycin	antibiotika	81103-11-9	748,00
Roxitromycin	antibiotika	80214-83-1	837,00
Azitromycin	antibiotika	83905-01-5	749,00
Ciprofloxacin	antibiotika	85721-33-1	331,34
Tetracyklin	antibiotika	60-54-8	444,40
Amoxicillin	antibiotika	26787-78-0	365,40
Tramadol	Smärtstillande och narkotika	27203-92-5	263,37
O-desmetyltramadol	metabolit till tramadol	80456-81-1	249,35
Haloperidol	neuroleptika	52-86-8	375,90
Risperidon	neuroleptika	106266-06-2	410,50
Glibenclamid	diabetes	10238-21-8	494,00
Oxazepam	lugnande	604-75-1	286,71
Diazepam	lugnande	439-14-5	284,74
Irbesartan	blodtryckssänkande	138402-11-6	428,50
Sertralin	antidepressiv	79617-96-2	306,20
Felodipin	blodtryckssänkande	72509-76-3	384,20
Levonorgestrel	hormonpreparat	797-63-7	312,40
Citalopram	antidepressiv	59729-33-8	324,40
Trimetoprim	antibiotika	738-70-5	290,32
Meklozin	illamående	569-65-3	390,90
Venlafaxin	antidepressiv	93413-69-5	277,40
Desvenlafaxin	metabolit till venlafaxin	93413-62-8	263,37
Fluoxetin	antidepressiv	54910-89-3	309,33
Diclofenak	smärtstillande	15307-86-5	296,10
B-östradiol	hormonpreparat	50-28-2	272,40

2.2. Beräkning av reduktion i reningsverken

I denna studie har termerna avskiljning och reduktion används synonymt på avskiljning av läkemedel från vattenfasen. Hur avskiljningen sker dvs om det tex sker en nedbrytning och/eller fastläggning av substanserna i slam har inte undersökts. Alla värden på läkemedelskoncentrationer lades in i en Excelfil. För att utvärdera data togs medelvärde och högsta och lägsta koncentration fram för varje läkemedel. Figurer gjordes för att åskådliggöra vilka läkemedel som det fanns mest av och för att studera variationer i inkommande och utgående halt i verken.

För att utvärdera hur väl läkemedlen avskiljs i verken så beräknades reduktion i procent som $(\text{koncentration in} - \text{koncentration ut}) * 100 / \text{koncentration in}$. Även här gjordes tabeller och figurer för att tolka och illustrera resultatet. När ett värde <LLOQ har det satts till 0. Vid beräkning av avskiljning har alla datapar där halt in <LLOQ tagits bort. Ett värde på koncentrationen nära LLOQ in och ett något högre ut kan få det att verka som avskiljningen är mycket sämre än vad den egentligen är.

2.3. Beräkning av riskkvoter

För den ekologiska riskbedömningen har vedertagna metoder för läkemedel använts (European Commission 2003), se tex närmare beskrivning i IVL rapport B2226, sid 67–68 (Baresel et al. 2015). Riskbedömningen har utförts för sötvattenlevande organismer då det finns väldigt få ekotoxicitets data för marina miljöer (se vidare i diskussion).

Vid riskbedömning beräknas en riskkvot som är $\text{Riskkvot}_{\text{substans}} = \text{PEC}_{\text{substans}} / \text{PNEC}_{\text{substans}}$. PEC står för Predicted Environmental Concentration (dvs förväntad koncentration av ämnet i miljön) och kan beräknas med modeller om mätdata inte finns. I detta fall kommer uppmätta värden på inkommande respektive utgående vatten från varje ARV och provtagningsomgång att användas som PEC dvs PEC ersätts av MEC som står för Measured Environmental Concentration. Uppmätta halter i pM presenterade i rapporten från RISE (2020) har därför omvandlats till koncentration i ng/l.

PNEC står för Predicted No Effect Concentration (dvs förväntad koncentration som inte ska orsaka effekt i miljön) och är den högsta koncentrationen av substansen som bedöms kunna finnas i ekosystemet utan att långsiktiga skador uppstår på en eller flera organismer. Normalt sett genereras PNEC genom att söka i litteratur och databaser efter experimentella ekotoxikologiska data för åtminstone 3 testorganismer en alg, ett kräftdjur och en fisk (ett sk minsta testbatteri). Beroende på datakvalitet, respons (kronisk eller akut), och tillgängliga data beräknas PNEC med hjälp av sk säkerhetsfaktorer (kallas också osäkerhetsfaktorer eller bedömningsfaktorer), se Tabell 5.1 i ovanstående IVL rapport). Om tex bara akut respons för de tre testorganismerna i det minsta testbatteriet kan erhållas används det lägsta effektvärdet (ju lägre värde desto högre toxicitet) och den divideras med en säkerhetsfaktor på 1000. I den här studien har vi använt oss av tre metoder beroende på vilken typ av data som funnits tillgänglig och de använda PNEC värden är presenterade i Tabell 3.

- 1) PNEC-värden har hämtats från Tabell 1, sid 10 (kolumn med titeln "updated PNEC") i rapporten "Review of the 1st Watch List under the Water Framework Directive and recommendations for the 2nd Watch List" författad av Loos et al. (2018). De är framtagna för att kunna tjäna som miljö kvalitetsnormer för en substans enligt EQS-direktivet, ett

dotterdirektiv till Vattendirektivet. Expertgrupper med medlemmar från olika EU-länder har deltagit i arbetet.

- 2) PNEC-värde är hämtat från artikeln Zhou et al. (2019) publicerad i den internationella vetenskapliga tidskriften *Environment International*. Författarna har sammanställt tillgängliga ekotoxicitetsdata för sötvattenlevande organismer och riskbedömt ett stort antal läkemedel som används i Europa. I den här studien har vi använt PNEC värden som genererats för 5 läkemedel (Tabell 3) där data finns presenterade för en kronisk respons. Ett undantag har gjorts för venlafaxin där man i artikeln angett fel CAS nummer och därför har metod 3 istället använts för venlafaxin.
- 3) Vid avsaknad av toxicitetsdata för ett läkemedel för en eller flera av testorganismerna har Zhou et al. (2019), liksom flera andra riskbedömare, använt predikteringsverktyget ECOSAR en mjukvara som är framtaget för industrikemikalier av USEPA. Vi har istället valt att prediktera toxiciteten av med hjälp av en mjukvara som heter QSARINS och den är utvecklat av Prof. Paola Gramatica och hennes forskningsgrupp vid Insubria Universitetet i Varese i Italien (Gramatica 2020). Prediktering i modellerna sker med multipel linjär regression med olika molekylära deskriptorer som de oberoende variablerna. Utvecklingen av modellerna som är validerade finns beskrivna i ett stort antal vetenskapliga publikationer (tex Sangion och Gramatica 2016, Gramatica 2020). Mjukvaran finns idag tillgänglig för forskare som vidareutvecklar modellerna eller använder dem för att prediktera toxicitet (som i det här fallet). I denna studie har vi använt de modeller för akut toxicitet som är utvecklade för läkemedel för de sötvattenlevande organismerna; *Pseudokirchneriella subcapitata* (grönalg), *Daphnia magna* (stor dammvattenloppa, ett kräftdjur), *Oncorhynchus mykiss* (regnbåge, fisk) och *Pimephales promelas* (knölskallelöja, en fisk). Det lägsta ekotoxicitetsvärdet har använts med en säkerhetsfaktor (1000) för att generera PNEC för läkemedlet.

I Tabell 3 presenteras också Lowest Limit of Quantification (LLOQ) för varje substans enligt RISE rapport (2020). Analysmetodens förmåga att detektera ämnen vid PNEC kan därför bedömas genom att jämföra PNEC-värdets storlek med LLOQ. Eftersom halter av flera läkemedel har bestämts under LLOQ via extrapolering (Lindberg muntligen) har vi använt ½ värdet av LLOQ som lägsta bestämbara halt för de substanser som har uppmätts över LLOQ och för de substanser där lägsta bestämda halt är lägre än ½ LLOQ, har den lägst uppmätta halten används som lägsta bestämbara halt för substansen.

En förenklad klassificering av riskkvoter har utförts enligt en skala som är vanligt förekommande vid klassificering av läkemedel i den vetenskapliga litteraturen (Hoyett et al. 2016, Afonso-Olivares et al. 2017); låg risk: $0.01 < \text{riskkvot} < 0.1$, medium risk: $0.1 < \text{riskkvot} < 1$ och hög risk $\text{riskkvot} > 1$. Det betyder

att ju högre värde desto högre risk däremot går det inte att kvantifiera hur mycket större risken är om tex riskkvoten är 12 jämfört med 2 för det krävs probabilistiska metoder.

Statistisk databehandling har utförts i Excel samt i Statistica 13.5.0 (TIBCO Software Inc 2017).

Tabell 3. PNEC-värden använda vid riskbedömning och LLOQ för analys.

Läkemedel	PNEC (ng/l)	Metod/Referens	LLOQ (ng/l)¹
Erytromycin	200	Loos et al. 2018	0,73
Klaritromycin	120	Loos et al. 2018	0,748
Roxitromycin	13	QSARINS	0,84
Azitromycin	19	Loos et al. 2018	0,75
Ciprofloxacin	100	Zhou et al. 2019	33,13
Tetracyklin	50	Zhou et al. 2019	44,12
Amoxicillin	37	Zhou et al. 2019	365,4
Tramadol	1573	QSARINS	0,26
O-desmetyltramadol	3100	QSARINS	0,25
Haloperidol	366	QSARINS	0,38
Risperidon	608	QSARINS	0,41
Glibenclamid	383	QSARINS	0,49
Oxazepam	1261	QSARINS	0,29
Diazepam	547	QSARINS	0,3
Irbesartan	1534	QSARINS	0,43
Sertralin	321	QSARINS	3,06
Felodipin	202	QSARINS	3,84
Levonorgestrel	2009	QSARINS	3,1
Citalopram	20	Zhou et al. 2019	3,24
Trimetoprim	15700	Zhou et al. 2019	2,9
Meklozin	34	QSARINS	3,91
Desvenlafaxin	2257	QSARINS	2,63
Fluoxetin	108	QSARINS	30,93
Venlafaxin	1169	QSARINS	27,74
Diclofenak	100	Loos et al. 2018	29,61
B-östradiol	0,4	Loos et al. 2018	2774

¹ LLOQ (Lowest Limit of Quantification) hämtade från RISE (2020).

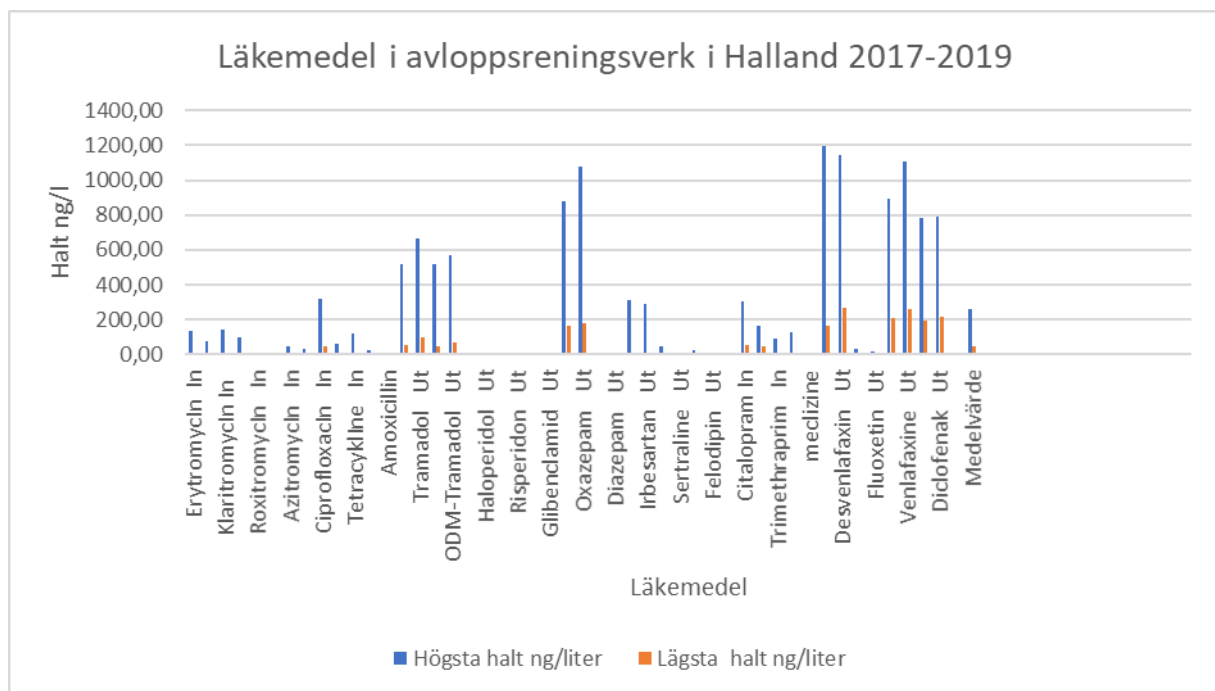
2.4. Jämförelse med uppmätta halter nationellt och internationellt

För att få en uppfattning om procentuell reduktion i verk och uppmätta halter ut ur verken i studien är jämförbara med andra studier har ett urval av nationella och internationella studier använts.

3. Resultat och diskussion

3.1. Avskiljning i verk

En presentation av högsta respektive lägsta halt av de analyserade läkemedlen presenteras i Figur 1 och Tabell 4.



Figur 1. Uppmätta halter av läkemedlen presenterade med högsta och lägsta halt.

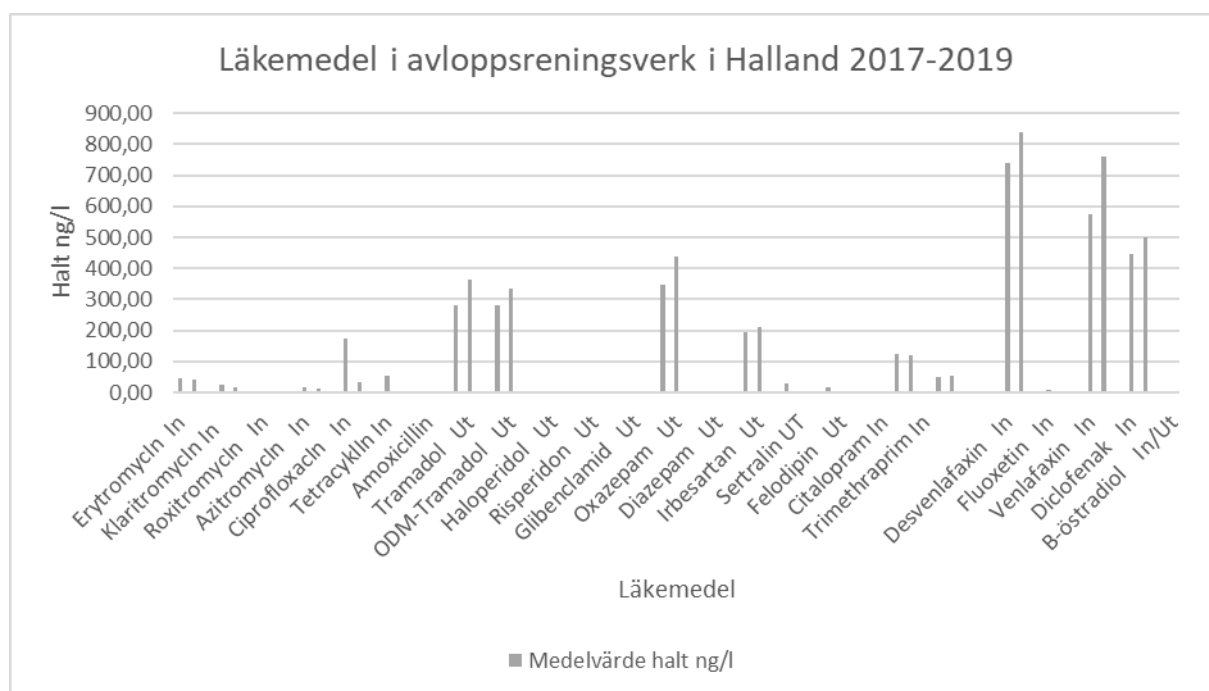
Som man kan se av Figur 1 varierar halterna av olika läkemedel mycket, en del finns i ganska höga halter men de flesta förekommer i mycket låga halter. För fyra läkemedel var halterna under detektionsgränsen i alla prov; amoxicillin, levonogestrel, meklozin och β -östradiol. Högst halter fanns av desvenlafaxin, oxazepam och venlafaxin med 1196, 1077 och 1109 ng/liter respektive. Desvenlafaxin är en metabolit av venlafaxin så lägger man ihop dem får de tillsammans högst koncentration.

Tabell 4. Halter av läkemedel i inkommande (IN) och utgående (UTG) vatten i några reningsverk i Halland. LLOQ – lowest limit of quantification är hämtade från RISE (2020).

Läkemedel	Högsta halt (ng/liter)	Lägst halt (ng/liter)	Medelvärde halt (ng/l)
Erytromycin IN	135,22	0,96	44,67
Erytromycin UTG	74,45	1,17	42,75
Klaritromycin IN	143,83	0,26	22,96
Klaritromycin UTG	100,41	0,50	17,70
Roxitromycin IN	3,86	<LLOQ	0,53
Roxitromycin UTG	4,19	<LLOQ	0,56
Azitromycin IN	44,03	1,31	16,36
Azitromycin UTG	35,38	1,11	13,46
Ciprofloxacin IN	322,03	45,00	172,64
Ciprofloxacin UTG	58,34	<LLOQ	31,47
Tetracyklin IN	121,99	<LLOQ	53,65
Tetracyklin UTG	26,24	<LLOQ	5,75
Amoxicillin IN/UTG	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Tramadol IN	520,79	56,41	282,13
Tramadol UTG	667,25	96,60	365,64
Odm-tramadol IN	517,11	46,46	279,81
Odm-tramadol UTG	567,38	65,76	334,91
Haloperidol IN	2,21	0,15	0,51
Haloperidol UTG	0,97	<LLOQ	0,31
Risperidon IN	0,51	0,00	0,13
Risperidon UTG	0,31	0,00	0,05
Glibenclamid IN	2,42	0,27	0,72
Glibenclamid UTG	1,10	<LLOQ	0,45
Oxazepam IN	877,09	164,50	348,88
Oxazepam UTG	1076,75	179,21	438,71
Diazepam IN	0,86	<LLOQ	0,34
Diazepam UTG	1,21	<LLOQ	0,58
Irbesartan IN	309,33	4,67	195,62
Irbesartan UTG	291,35	4,96	211,63
Sertralin IN	47,96	4,83	27,35
Sertralin UTG	11,64	1,49	4,03
Felodipin IN	23,06	8,79	17,03
Felodipin UTG	10,14	<LLOQ	4,77
Levonogestrel IN/UTG	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Citalopram IN	304,74	57,57	125,15
Citalopram UTG	163,58	50,01	118,42
Trimetoprim IN	93,99	11,46	50,52
Trimetoprim UTG	126,28	10,51	52,84
Meklozin IN/UTG	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ
Desvenlafaxin IN	1195,77	166,19	740,56
Desvenlafaxin UTG	1146,95	265,10	837,19
Fluoxetin IN	30,48	<LLOQ	9,66
Fluoxetin UTG	20,50	<LLOQ	5,35
Venlafaxin IN	892,26	210,57	573,39
Venlafaxin UTG	1109,04	260,35	759,89
Diclofenak IN	780,89	193,68	446,76
Diclofenak UTG	791,75	218,30	498,77
β-östradiol IN/UTG	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ

Som man kan se av Figur 2 så har desvenlafaxin och venlafaxin också högst medelhalt tätt följda av diclofenak. Relativt höga halter finns även av tramadol och en metabolit av tramadol, odesmetyltramadol (odm-tramadol), irbesartan och citalopram. För de flesta läkemedel är halten i inkommande vatten till reningsverket ungefär samma som halterna ut. Det är viktigt att observera att om en substans kan detekteras eller inte beror också på hur hög lägsta bestämbara halt är dvs LLOQ (Tabell 3). En närmare analys av hur LLOQ påverkar bedömning av risk presenteras nedan.

Eftersom reduktionen av läkemedlen varierar så mycket i olika verk och vid olika provtagningstillfällen i denna liksom i andra studier är det svårt att göra direkta jämförelse på reduktion, för jämförelser med några svenska verk hänvisar vi till figur 5.4. i Wahlberg et al. (2010). För att närmare illustrera variationer i halter och variationer i reduktion presenteras några fördjupade analyser för azitromycin, ciprofloxacin och venlafaxin med metaboliten devenlafaxin nedan.



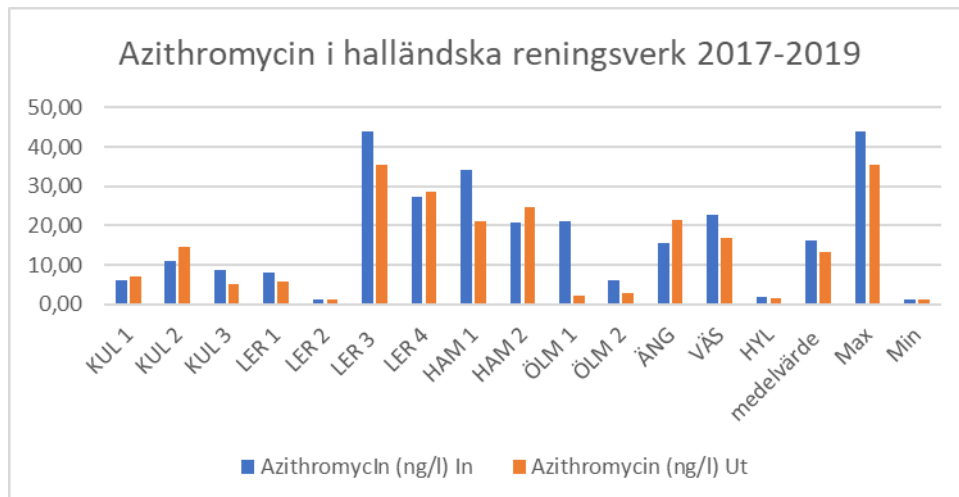
Figur 2. Medelvärde i ng/l av läkemedel uppmätta i inkommande (In) och utgående (Ut) vatten från några avloppsreningsverk i Halland.

3.2. Fördjupad presentation av halter och reduktion av några läkemedel

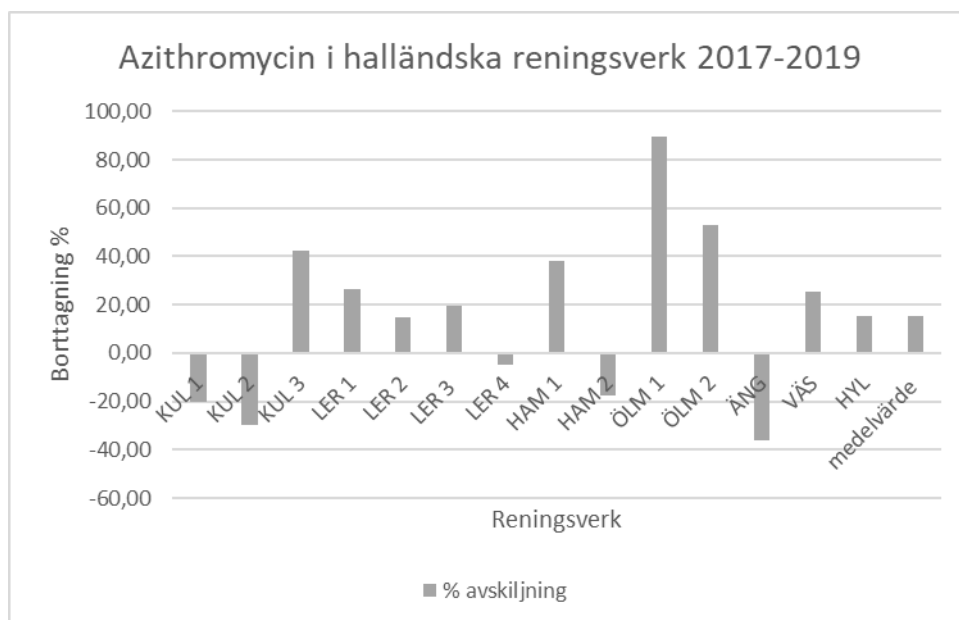
Azitromycin- antibiotika

För azitromycin har vi värden från alla provtillfällen. Halterna varierar men är ändå hyggligt jämna med ett medelvärde på 16 ng/l in och 13 ng/l ut (Figur 3). I de flesta verk minskar halten av

azitromycin. I snitt är halten ut 18 % lägre än in (Figur 4). Ett verk har vid ett provtagningstillfälle betydligt bättre rening än de andra och i framtida undersökningar bör det undersökas om det gäller vid fler tillfällen. Reduktionen av azitromycin har rapporterats till strax över 90 % för Henriksdalsverken men i Brommaverket var det avsevärt högre halter ut än in (Wahlberg et al. 2010).



Figur 3. Halter av azitromycin (ng/l) i inkommande och utgående vatten från några avloppsreningsverk i Halland.

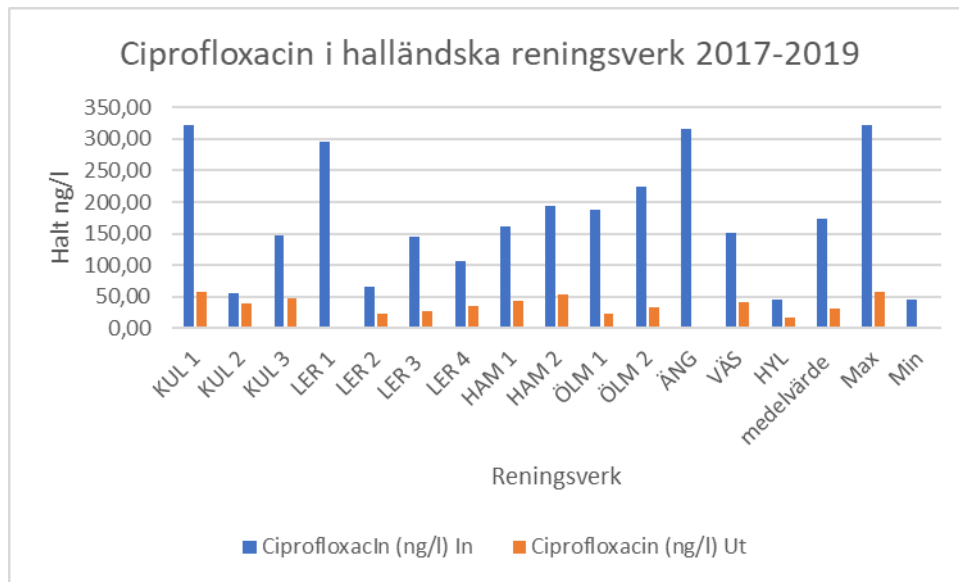


Figur 4. Procentuell avskiljning av azitromycin i reningsverken.

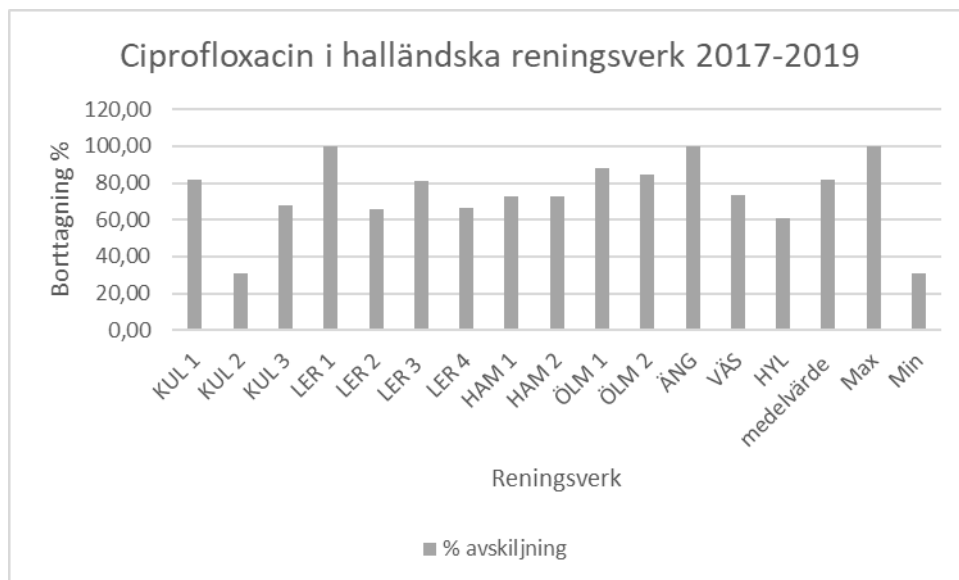
Ciprofloxacin-antibiotika

För ciprofloxacin är halten in alltid högre än halten ut (Figur 5). Vid två provtillfällen är halten ut under lägsta bestämbara halt (LLOQ). Högsta halten in är 322 ng/l och högsta halten ut är 58 ng/l.

Medelvärde in är 172 ng/l och ut 31 ng/l. Ciproflaxin avskiljs mycket väl av reningsverken, medelvärdet av avskiljningen från vattenfasen är 80 % (Figur 6). Reduktion av ciprofloxacin har tidigare rapporterats till över 90 % för Henriksdalsverken och över 70 % för Brommaverken (Wahlberg et al. 2010).



Figur 5. Halter av ciprofloxacin (ng/l) i inkommande och utgående vatten från några avloppsreningsverk i Halland.

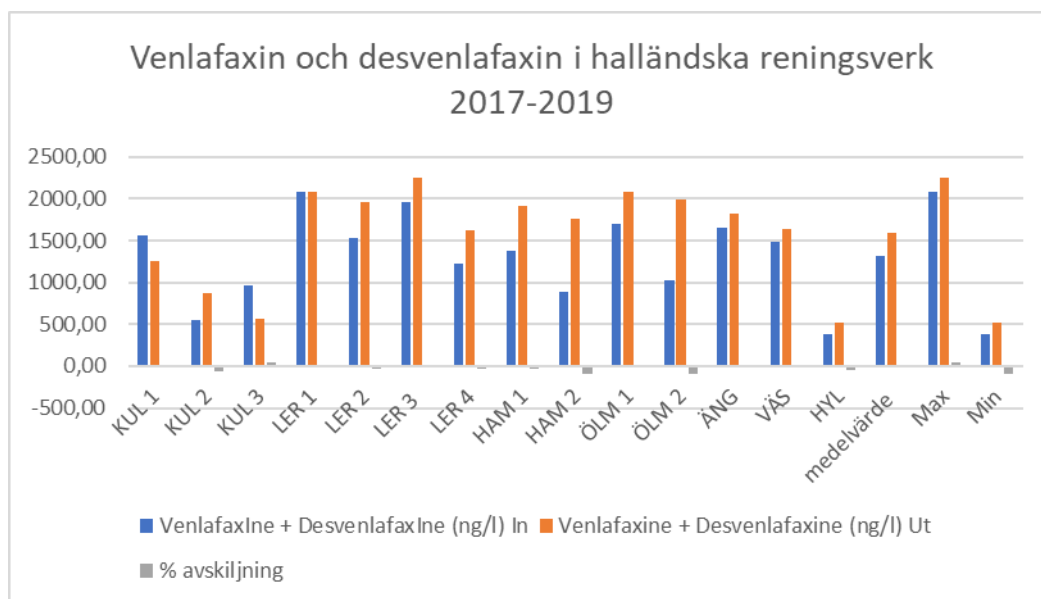


Figur 6. Procentuell avskiljning av ciprofloxacin i reningsverken.

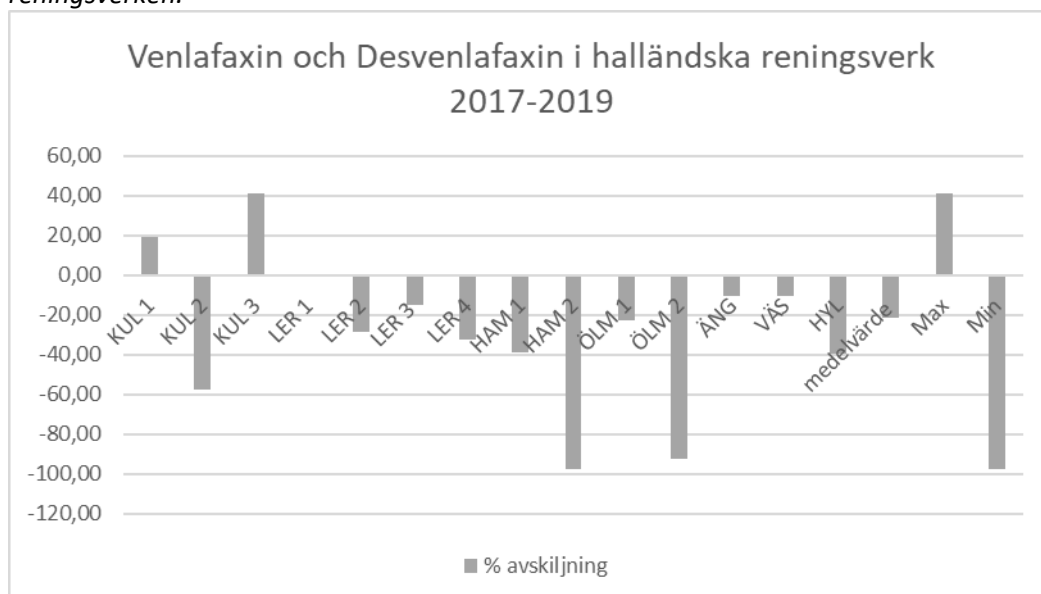
Venlafaxin och desvenlafaxin – antidepressiv substans med metabolit

Det läkemedel som förekommer i högst halter i inkommande och utgående vatten från reningsverken i den här studien är venlafaxin och metaboliten desvenlafaxin (Figur 7). Uppmätta halter finns från alla provtagningstillfällen med ett lägsta värde på 377 ng/l och ett högsta på 2256 ng/l. Medelvärde in är 1314 ng/l och ut 1597 ng/l.

Venlafaxin och metaboliten desvenlafaxin avskiljs dåligt i verken, i medelvärde är koncentrationen ut 21 % högre än den in (Figur 8). Wahlberg et al. (2010) har inte rapporterat halter eller reduktion för venlafaxin och desvenlafaxin.



Figur 7. Halter av venlafaxin plus desvenlafaxin i inkommande och utgående vatten från reningsverken.



Figur 8. Procentuell avskiljning av venlafaxin plus desvenlafaxin in i reningsverken.

3.3. Generering av PNEC och osäkerheter kopplat till vald metod

De genererade PNEC värdena i ng/l finns presenterade i Tabell 3. Högst toxicitet (dvs lägsta PNEC) har β -östradiol på 0,4 ng/l. Lågst toxicitet har trimetoprim på 15 700 ng/l. Det betyder att substansernas toxicitet spänner över ett stort intervall, en magnitud på 5. Varken amoxicillin (PNEC 37 ng/l), meklozin PNEC (34 ng/l) eller β -östradiol (PNEC 0,4 ng/l) med låga PNEC värden har analyserats ner till PNEC (Tabell 3) dvs LLOQ är betydligt högre än PNEC-värdet. Däremot har levonorgestrel, som inte heller kunde detekteras, ett betydligt högre PNEC-värde än LLOQ (Tabell 3). Det betyder att levonorgestrel utgör en låg risk i provtagna vatten däremot går det inte att bedöma om amoxicillin, meklozin eller β -östradiol utgör en hög eller låg risk för det behövs en analysmetod med lägre LLOQ. Risperidon har detekterats i färre än hälften av proverna. Detektionsgränsen är låg, LLOQ är på 0,41 ng/l medan PNEC värdet är på 608 ng/l, maxriskkvoten är på 0,001 och risken bedöms därför som låg för risperidon.

Vi har enligt EUs riktlinjer använt 3 olika metoder för att generera PNEC utifrån de ekotoxikologiska data som är tillgängliga. I flera fall har vi, i brist på tillgängliga experimentella data, använt en mjukvara QSARINS för prediktering av ekotoxicitet. Även om använda modeller i QSARINS är utvecklade för läkemedel och inte som i ECOSAR för industrikemikalier är en prediktering alltid behäftad med större osäkerheter och därför har också en större osäkerhetsfaktor använts (1000) för att beräkna PNEC. Det är möjligt att det mer experimentella ekotoxicitetsdata publicerade i den öppna vetenskapliga litteraturen än de vi har funnit men vi bedömer att den genomgång man gjort i en del nyligen publicerade artiklar som Zhou et al. (2019) är heltäckande. Det vore självklart önskvärt om man på EU nivå ställde krav på läkemedelsföretagen att publicera experimentella data i vetenskapligt granskade studier. En del läkemedelsföretag gör sina testresultat tillgängliga och data kan då hittas i FASS och i sammanställningar som Stockholms Län och Landsting (SLL) har gjort i tex Janusinfo. Däremot är de oftast inte publicerade och granskade i vetenskapliga tidskrifter. Vi har här valt att bara använda ekotoxicitetsdata publicerade i öppen vetenskaplig litteratur eller prediktera med utvecklade modeller som är validerade och vetenskapligt granskade.

3.3. Riskkvoter

I Tabell 5 presenteras en sammanställning av riskkvoter på läkemedlen och dess metaboliter.

Tabell 5. Riskkvoter för substanser med en riskkvot för åtminstone ett verk in på >0,01.

Läkemedel	Typ av läkemedel	IN till ARV median (min–max) n=14	UT från ARV median (min–max) n=14	Riskkvot för LLOQ ¹
Max Riskkvot ≥ 1 i inkommande vatten till ARV (hög risk)				
Klaritromycin	Antibiotika	0,1 (0,002–1,2) ²	0,1 (0,004–0,8)	0,002
Azitromycin	Antibiotika	0,7 (0,07–2,3)	0,6 (0,06–1,9)	0,02
Ciprofloxacin	Antibiotika	1,6 (0,4–3,2)	0,3 (0,09–0,6) ²	0,09
Tetracyklin	Antibiotika	0,8 (0,1–2,4) ²	0,1 (0,1–0,5) ²	0,1
Citalopram	Antidepressiv	5,6 (2,9–15,2)	6,1 (2,5–8,2)	0,08
Diclofenak	Smärtstillande	4,0 (1,9–7,8)	5,1 (2,2–7,9)	0,15
Venlafaxin+ desvenlafaxin	Antidepressiv plus metabolit	0,9 (0,3–1,3)	1,1 (0,3–1,5)	0,010/0,001
Max Riskkvot i inkommande vatten till ARV mellan 0,1–1 (medium risk)				
Erytromycin	Antibiotika	0,2 (0,006–0,4)	0,2(0,006–0,4)	0,004
Roxitromycin	Antibiotika	0,015 (0,01–0,3) ²	0,06 (0,06–0,06)	0,011
Tramadol	Narkotika	0,2 (0,04–0,3)	0,2 (0,06–0,4)	<0,001
Odm– tramadol	Metabolit till tramadol	0,09 (0,015–0,2)	0,1 (0,02–0,2)	<0,001
Oxazepam	Lugnande	0,2 (0,1–0,7)	0,3 (0,1–0,9)	<0,001
Irbesartan	Blodtryckssänkande	0,1 (0,003–0,2)	0,2 (0,003–0,2)	<0,001
Sertralin	Antidepressiv	0,08 (0,015–0,15)	0,01 (0,005–0,04) ²	0,005
Felodipin	Blodtryckssänkande	0,01 (0,04–0,1)	0,025 (0,01–0,05) ²	0,01
Venlafaxin	Antidepressiv	0,5 (0,2–0,8)	0,7 (0,2–0,9)	0,01
Desvenlafaxin	Metabolit till venlafaxin	0,4 (0,07–0,5)	0,4 (0,1–0,5)	0,001
Fluoxetin	Antidepressiv	0,09 (0,07–0,3) ²	0,07 (0,07–0,2) ^{2,3}	0,07
Tramadol + odm–tramadol	Smärtstillande plus metabolit	0,3 (0,05–0,5)	0,3 (0,08–0,6)	<0,001/<0,001

¹ Riskkvot för ½ LLOQ (fet stil) eller om uppmätta halter via extrapolation är lägre än ½ LLOQ har lägsta bestämda halt använts för att beräkna riskkvot (kursiv stil). LLOQ är hämtade från RISE (2020)

² Minimumvärde är lägsta bestämbara halt

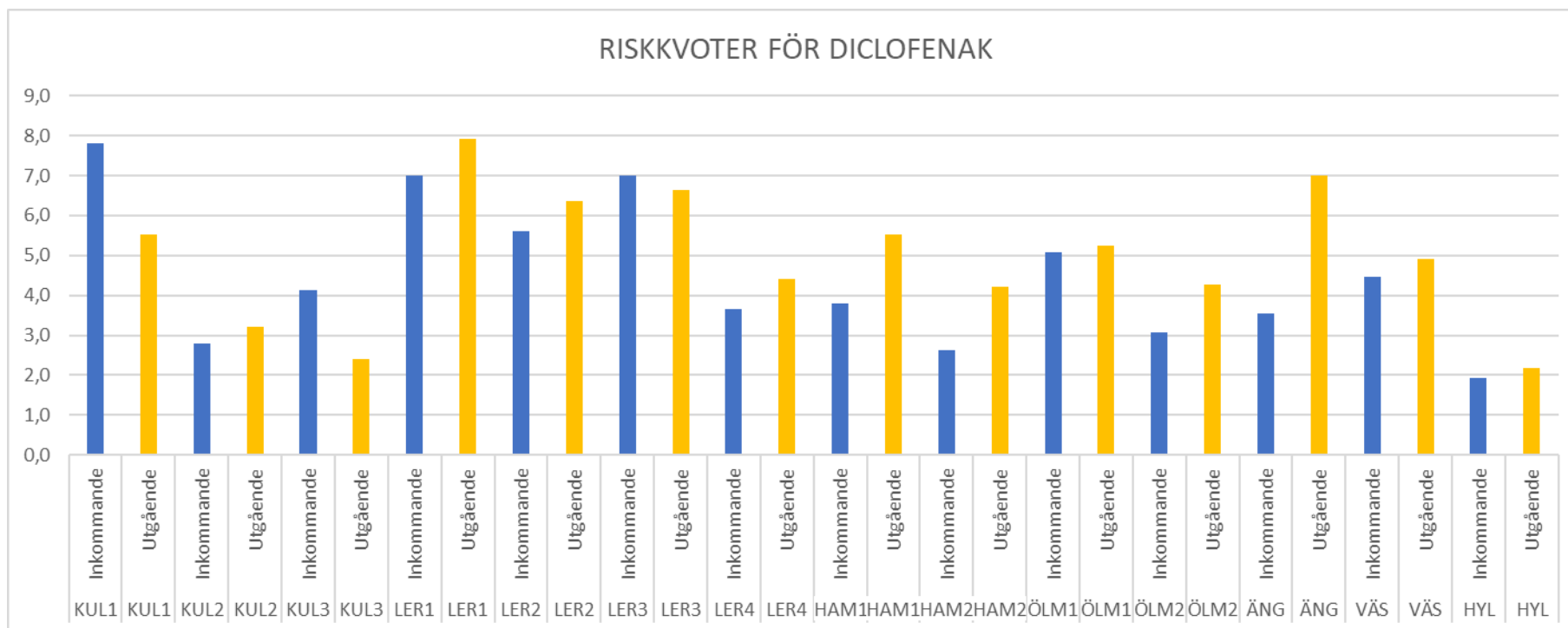
³ Medianvärde är lägsta bestämbara halt

Risikkvoten beräknas genom att dividera MEC för substansen med PNEC-värdet (Tabell 3). I tabellen presenteras också risikkvoter för lägst bestämbara halt för att bedöma om analysmetoden har en detektionsnivå som gör det möjligt att även bedöma låga risker för en substans enligt det riskklassificeringssystem som använts dvs för att bedöma om risikkvoter på mindre än 0,01 dvs under gränsen för "låg risk" kan beräknas. Några av de listade läkemedlen i Tabell 5 har en lägsta bestämbar risikkvot som är större än 0,01 men bara tetracyclin och diklofenak har en lägsta bestämbar risikkvot som klassas som "medium risk".

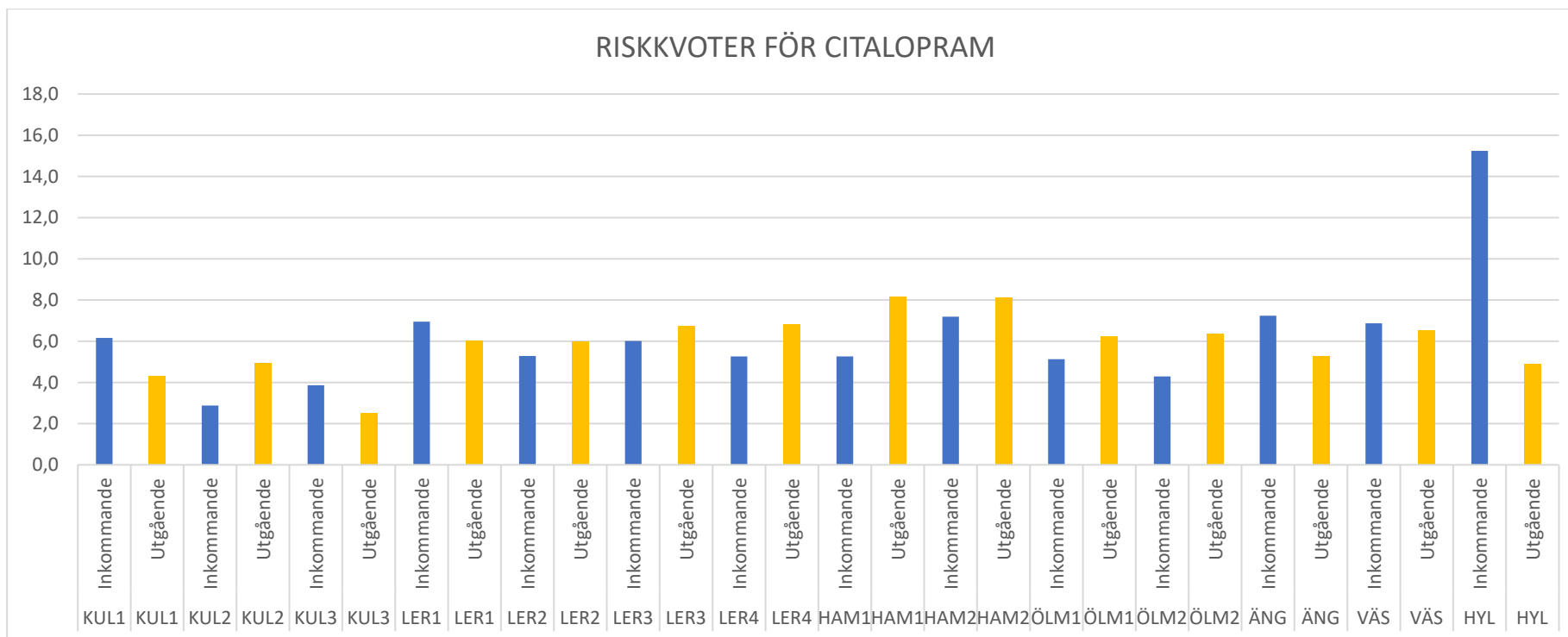
Risikkvoter för prov och substanserna presenteras i Tabell 5 utifrån en uppdelning i att minst ett ARV i undersökningen har en risikkvot i inkommande vatten för substansen som är a) 1 eller högre (hög risk) b) risikkvot mellan 1 och 0.1 i inkommande vatten (medium risk). Sex substanser har en risikkvot på mer än 1 i inkommande vatten. Det är 4 antibiotika (klaritromycin, azitromycin, ciprofloxacin, tetracyclin), ett antidepressivt medel (citalopram) och ett smärtstillande medel, diclofenak. Venlafaxin och dess metabolit desvenlafaxin har också tillsammans en högre risikkvot ≥ 1 på åtminstone ett ingående vatten. Totalt har 11 läkemedel eller dess metaboliter en risikkvot mellan 0,1–1 i inkommande vatten (Tabell 5). Det betyder av de 26 analyserade substanserna kunde 22 detekteras och 17 av de detekterade substanserna hade risikkvoter högre än 0,1 i inkommande vatten till ARV. De fem substanser som hade en max risikkvot på högst 0,099 dvs låg risk är risperidon, haloperidol, glibenclamid, diazepam och trimetoprim. Tramadol och dess metabolit odm-tramadol har en max risikkvot mellan 0,1–1 och riskvoten ökar något i utgående vatten.

En presentation av risikkvoter på de 6 substanser som har en risikkvot på ≥ 1 i åtminstone ett prov på inkommande vatten visas i Figur 9a-f. I figur 10 visas summa risikkvot för venlafaxin och desvenlafaxin dvs det ger 7 substanser med en högre risikkvot på 1. Av de 7 substanserna med högst risikkvot i inkommande vatten varierar reduktionen i verken (se också ovan resultatpresentation). För klaritromycin, ciprofloxacin och tetracyclin sjunker halterna i utgående vatten och risikkvoten i utgående vatten är alltid under 1 men kan vara mellan 0,1–1 (medium risk). För azitromycin är risikkvoterna marginellt lägre i utgående vatten än i inkommande vatten. Citalopram och diclofenak med högst medianvärde på risikkvot på ingående vatten uppvisar en minskning i maxvärde på utgående vatten medan medianvärdet ut är något högre och alla utgående vattenprover har en risikkvot på >1 . Av de sju läkemedlen så har diclofenak och citalopram de högsta risikkvoterna i utgående vatten (median 5,1 respektive 6,1) medan venlafaxin tillsammans med metaboliten desvenlafaxin också har en risikkvot som är strax över 1 som medianvärde i utgående vatten. I 8 fall av 14 är riskvoten högre ut än in för citalopram. I 11 fall av 14 är riskvoten högre ut än in för diclofenak och i 12 fall av 14 är riskvoten för venlafaxin tillsammans med metaboliten desvenlafaxin högre ut än in.

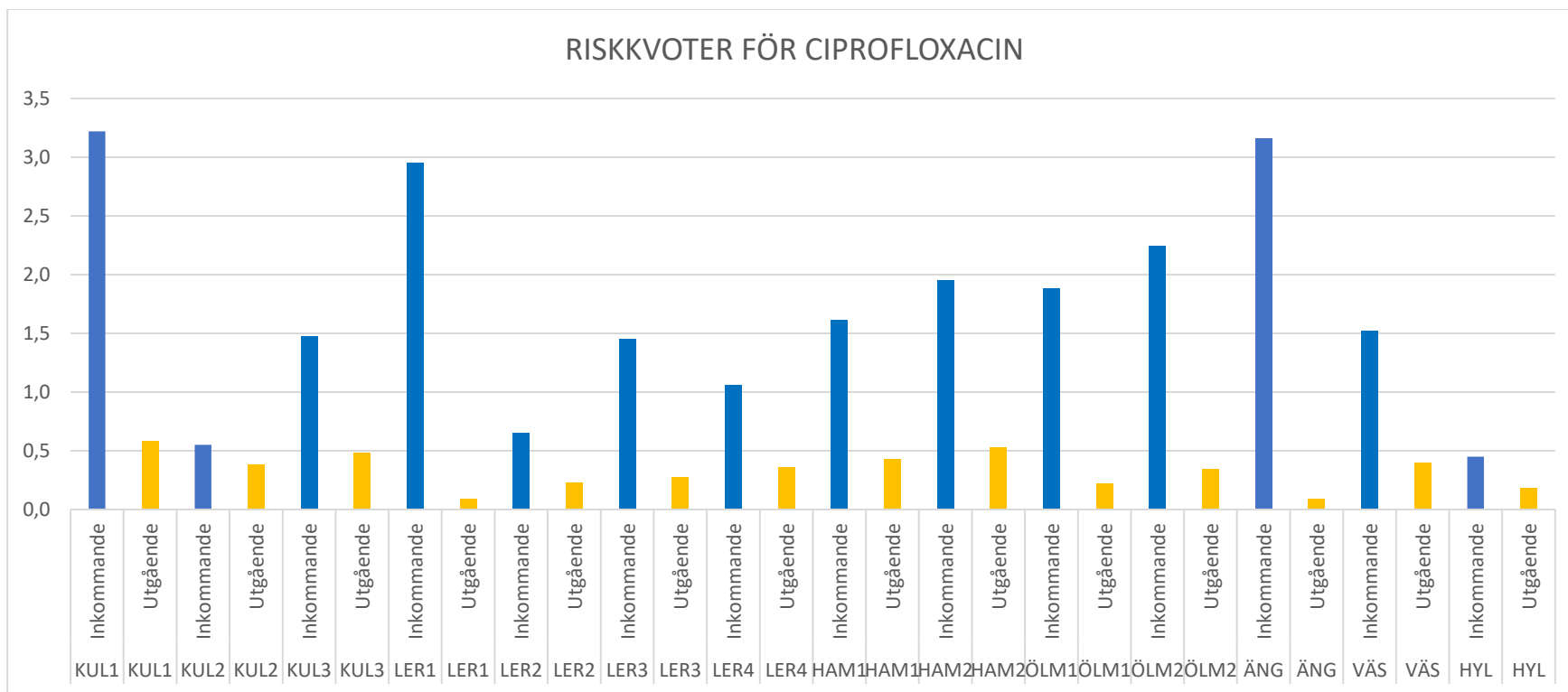
Sammanfattningsvis betyder resultaten att riskkvoter högre än 1 (hög risk) i utgående vatten från verken har uppmätts för diclofenak, citalopram, venlafaxin tillsammans med metaboliten desvenlafaxin och för azitromycin. Diclofenak och citalopram uppvisar betydligt högre riskkvoter både i inkommande och utgående vatten än de andra läkemedlen. Riskkvoterna i utgående vatten är bara marginellt lägre för klaritromycin jämfört med inkommande vatten men det är bara ett prov på inkommande vatten som har en riskkvot som är >1 och alla utgående vatten har en riskkvot som är <1 . Av läkemedlen som i inkommande vatten hade en riskkvot >1 är det bara tetracyclin och ciprofloxacin som konsekvent och markant avskiljs i verken.



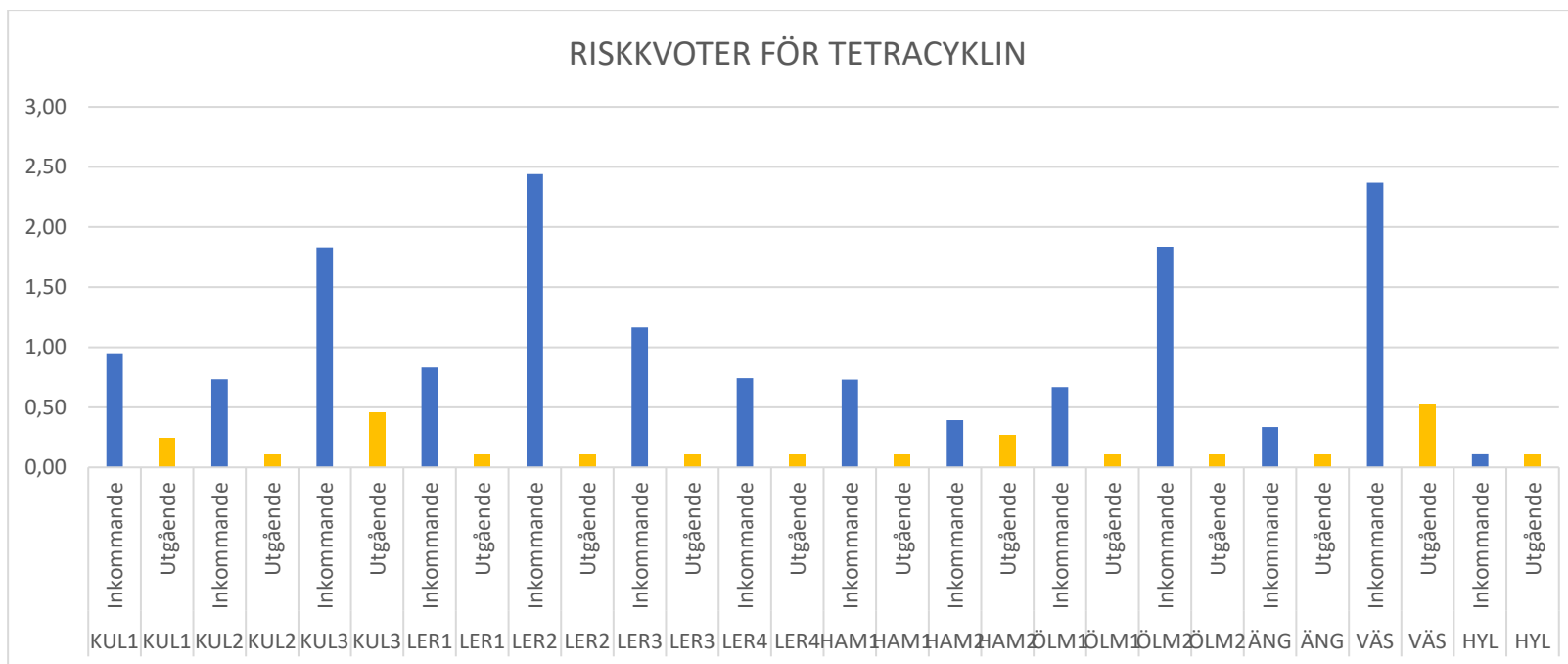
Figur 9a. Riskkvoter för diclofenak. Blå staplar inkommande vatten, orange staplar utgående vatten. Riskkvot för lägst bestämda halt är 0,15.



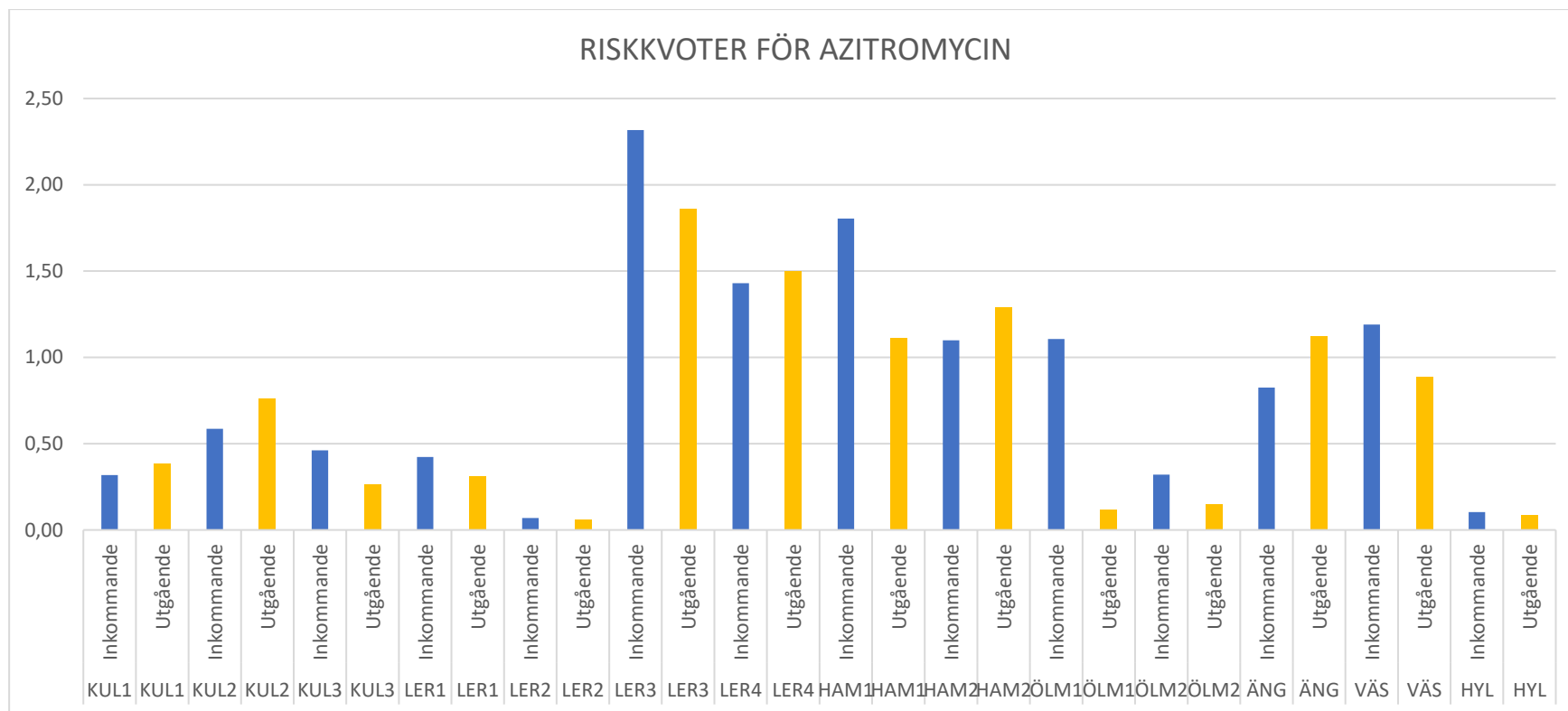
Figur 9b. Riskkvoter för citalopram. Blå staplar inkommande vatten, orange staplar utgående vatten. Riskkvot för lägst bestämda halt är 0,08.



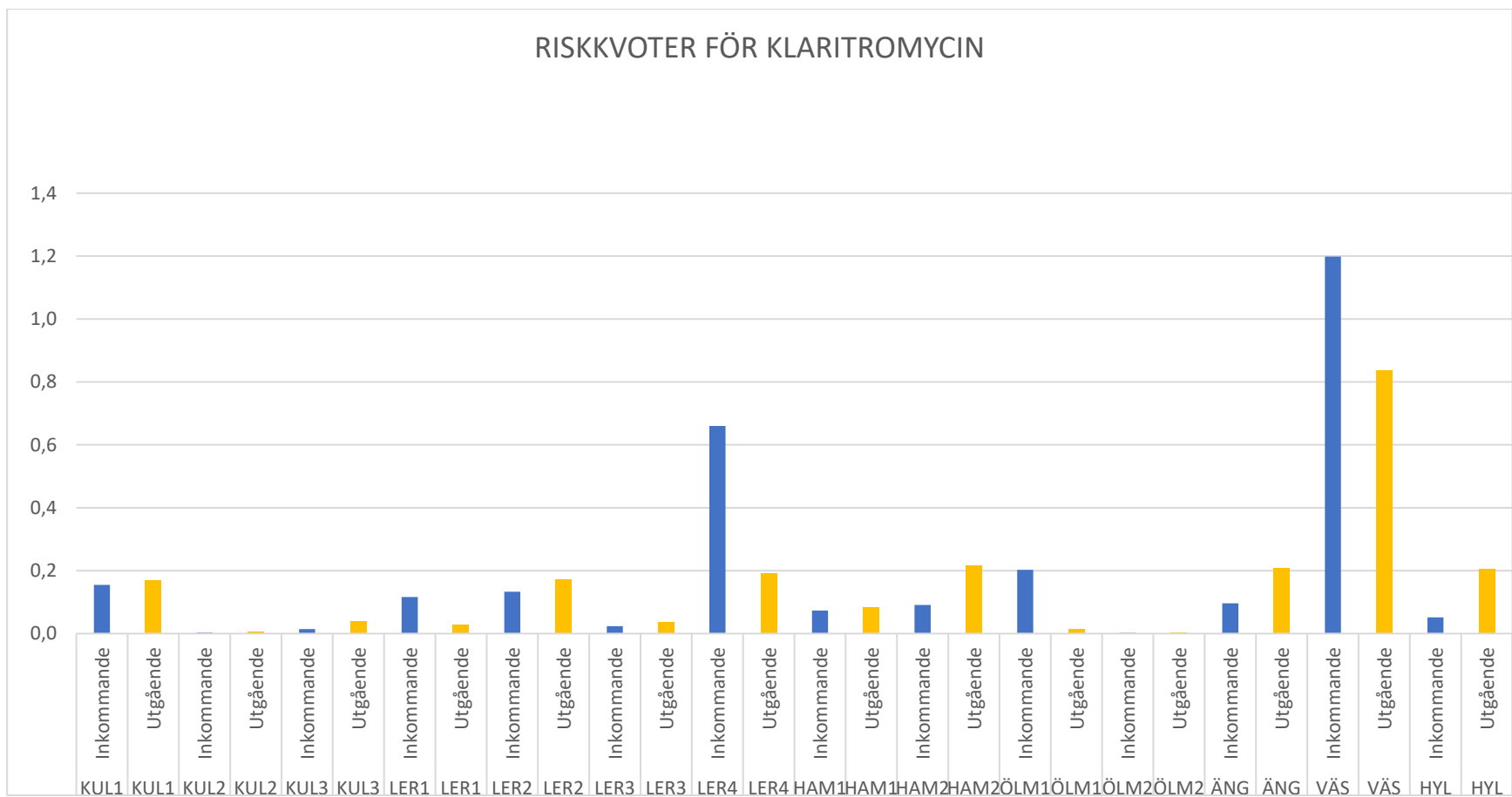
Figur 9c. Riskkvoter för ciprofloxacin. Blå staplar inkommande vatten, orange staplar utgående vatten. Riskkvot för lägst bestämda halt är 0,09.



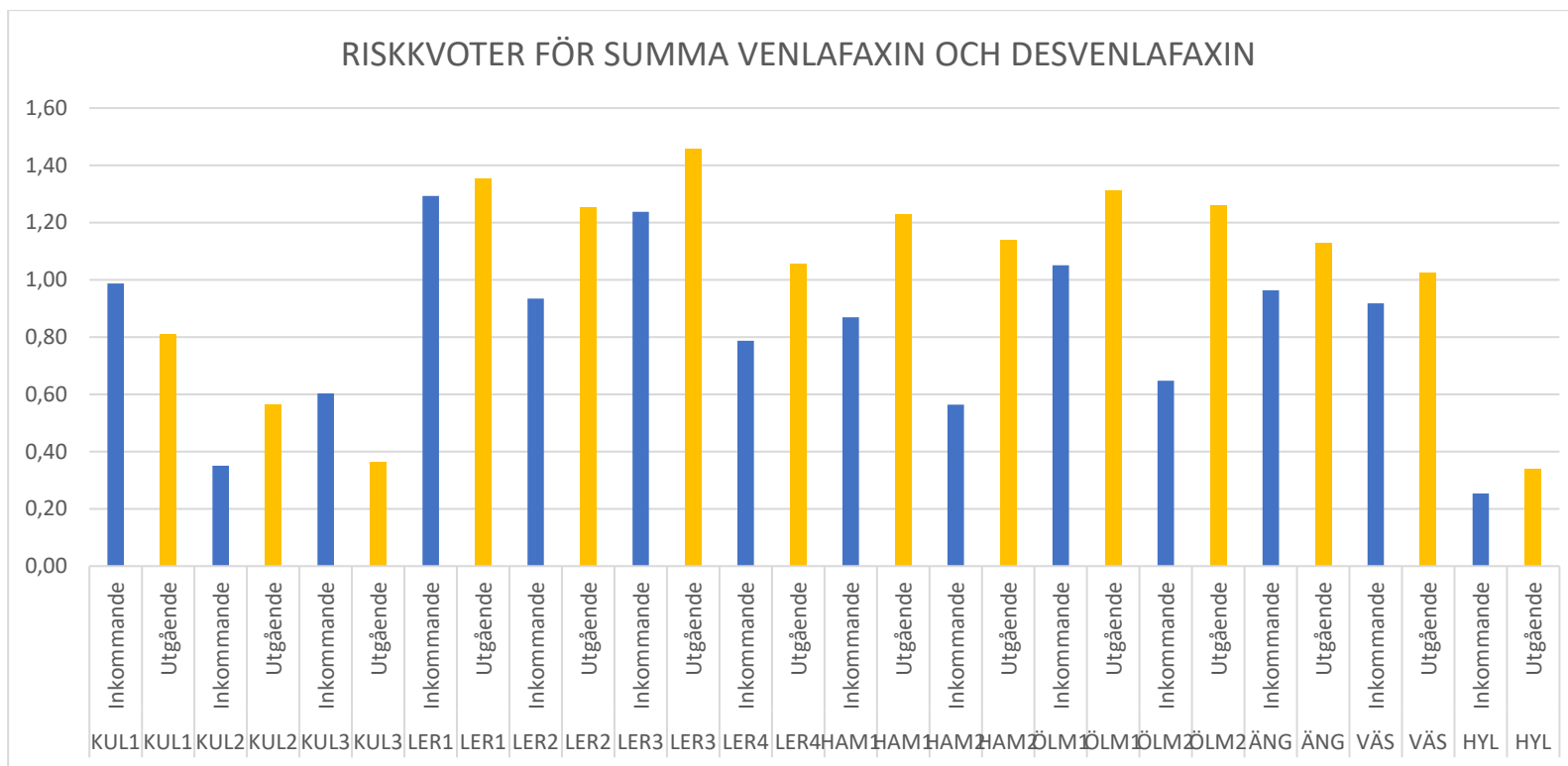
Figur 9d. Riskkvoter för tetracyklin. Blå staplar inkommande vatten, orange staplar utgående vatten. Riskkvot för lägst bestämda halt är 0,11.



Figur 9e. Riskkvoter för azitromycin. Blå staplar inkommande vatten, orange staplar utgående vatten. Riskkvot för lägst bestämda halt är 0,02.



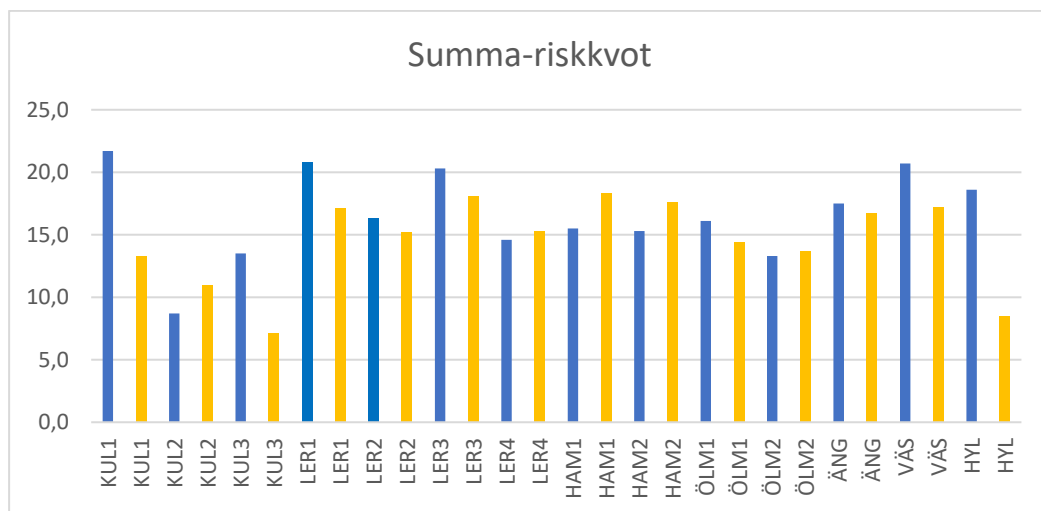
Figur 9f. Riskkvoter för klaritromycin. Blå staplar inkommande vatten, orange staplar utgående vatten. Riskkvot för lägst bestämda halt är 0,002.



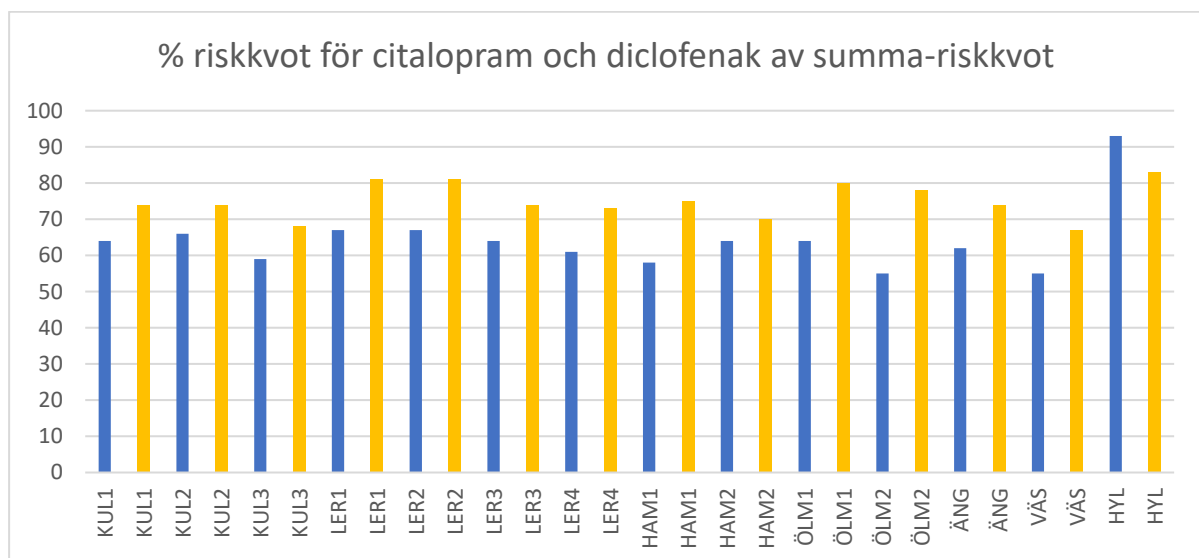
Figur 10. Summa riskkvot för venlafaxin och metaboliten desvenlafaxin.

3.4. Riskkvot för alla ingående substanser

För att bedöma den sammanlagda risken av alla ingående substanser adderades riskkvoter för de 21 substanser som detekterats i proverna. Detta är ett förenklat sätt att se på den s.k. coctail-effekten men ett pragmatiskt sådant. Resultatet presenteras i figur 11. Summa-riskkvot varierade mellan 7,1 och 21,7. I vissa fall var riskkvoten något högre ut än in (tex Kullavik provomgång 2, Hammargård provomgång 1 och 2) medan i vissa fall har det skett en avsevärd minskning av riskkvot efter behandling i ARV (tex i provomgång 1 och 3 från Kullavik och proven från Hyltebruk). I alla ARV svarar diclofenak och citalopram tillsammans för mer än merparten av den summerade risken (Figur 12). Andelen är också högre i utgående vatten än i inkommande vatten till ARV.



Figur 11. Summa riskkvot för de 21 detekterade substanserna. Blå staplar inkommande vatten, orange staplar utgående vatten.



Figur 12. Procentuell riskkvot av citalopram och diclofenak av summa riskkvot av 21 detekterade läkemedlen. Blå staplar inkommande vatten, orange staplar utgående vatten.

3.5. Risk sötvattenlevande organismer vs risk för saltvattenlevande organismer

I denna studie har riskbedömning utförts för sötvattenlevande organismer. I Halland liksom i andra regioner i Sverige har många ARV sitt utlopp till övergångszoner och kustzoner. Det hade därför varit önskvärt att också göra riskbedömning på marina organismer. Tyvärr saknas det ekotoxicitetsdata för de flesta marina organismer och det finns inte heller några modeller att använda så vitt vi vet förutom i ECOSAR. Inom EU har man, enligt direktivet om miljökvalitetsnormer (2013/39/EU), ett dotterdirektiv till vattendirektivet, använt kroniska ekotoxicitets data för sötvattenlevande organismer för att generera en miljökvalitetsnorm för diclofenak (eng. Environmental Quality Standard) genom att dividera miljökvalitetsnormen för sötvattenlevande organismer med 10 (dvs 100 ng/l dividerat med en säkerhetsfaktor på 10), och har då erhållit en miljökvalitetsnorm baserat på årsmedelvärde på 10 ng/l och den är införlivad för kustzoner och övergångszoner i HVMFS 2019:25 sid 74–75. Om ett PNEC värde på 10 ng/l används på utgående vatten i denna studie kommer riskkvoterna att öka med en faktor 10 och medianvärdet för riskkvoten för diclofenak i utgåendevatten från Halland är då 50 och därmed utgör halterna av diclofenak en väldigt hög risk för marina organismer. För β -östradiol anges en miljökvalitetsnorm baserat på årligt medelvärde på 0,08 ng/l ett betydligt lägre värde än det PNEC värde som finns på 0,4 ng/l för sötvattenlevande organismer som vi avsåg använda i denna studie men som aldrig användes eftersom LLOQ var betydligt högre än PNEC. Av läkemedlen finns också ciprofloxacin listad som ett särskilt förorenade ämnen och ett maxvärde på 100 ng/l anges. Det är samma värde som vi angett som PNEC-värde i denna studie. Det är därför inte möjligt att bedöma den ekologiska risken för marina organismer där PNEC-värden men enligt exemplen ovan kan den vara lika hög (ciprofloxacin) eller betydligt högre (β -östradiol, diclofenak).

3.6. Riskbedömning ARV vs riskbedömning i recipient

I denna studie har riskbedömning utförts på inkommande och utgående vatten från ARV. Den riskbedömning som har utförts på utgående vatten kan därför ses som ett s.k. worst case scenario för recipienten. Beroende på utspädning och nedbrytningsprocesser i recipienten kommer risken troligtvis att vara lägre.

3.7. Andra ekologiska risker

I den här studien har bara ekologisk riskbedömning utförts på pelagiska organismer dvs de som lever i vattenmassan. Det kan finnas ekologiska risker med läkemedel för andra typer av organismer tex sedimentlevande arter. Det är också välkänt att flera läkemedel kan orsaka andra negativa effekter i miljön tex att de påverkar endokrina organ och den typen av effekter kan sällan ses i de experimentella studier som används för att bedöma risker i denna rapport. Antibiotikaresistensgener

har också observerats öka i den akvatiska miljön nedströms avloppsreningsverk (Berglund et al. 2015).

3.8. Jämförelse av uppmätta halter med halter från några nationella och internationella studier

I tabell 6 presenteras uppmätta halter av läkemedel i utgående vatten från ARV i denna studie tillsammans med data från några andra nationella och internationella studier. Det är ofta olika läkemedel som har analyserats i olika studier och lägsta bestämbara halt kan också variera liksom hur data har presenterats. Region Stockholm har under många år analyserat läkemedel i avloppsvatten (Wahlberg 2010, Region Stockholm 2019) och vid en jämförelse av halter ut ur ARV i Stockholm (Region Stockholm 2019) med de i Halland så är variationen inom samma magnitud men både högre och lägre värden har observerats i Halland. Jämför vi för de 2 ämnen som har högst riskkvoter i utgående vatten i Halland dvs citalopram och diclofenak så är halterna för citalopram högre i Halland än i Stockholm medan för diclofenak har något lägre halter uppmätts i utgående vatten i Halland.

Svenskt Vatten (2020) har också nyligen gjort en sammanställning av uppmätta halter i olika miljöer och halter i utgående vatten från ARV i Sverige kan vara betydligt högre än vad både vi har uppmätt i denna studie och vad som uppmättes i Region Stockholm 2019. Om detta beror på en minskad användning av diclofenak i samhället eller orsakas av naturliga förändringar i användning och/ eller beror på skillnader i avskiljning i olika verk bör undersökas närmare. I en annan nyligen publicerad studie (Malnes et al. 2021) har också betydligt högre halter ut av vissa substanser uppmätts. Halter upp till 5800 ng/l har tex uppmätts för tramadol och det är nästan 9 ggr högre än i denna studie och därmed är riskkvoten också >1.

En jämförelse med halter uppmätta i ytvatten på många platser i Europa visar också att för flera läkemedel tex vissa antibiotika, citalopram och diclofenak så är halterna i utgående vatten från ARV i Halland liksom i Region Stockholm (2019) betydligt lägre än uppmätta maxhalter, och ibland även uppmätta medelhalter, i ytvatten i Europa. En fråga vi ställer är därför om det beror på högre human konsumtion i övriga Europa och/eller om det beror på att dessa läkemedel också används som veterinärmediciner i högre utsträckning i Europa än i Sverige.

Tabell 6. Jämförelse mellan halter uppmätta i denna studie med några nationella och internationella studier i ng/l.

Läkemedel	Utgående vatten, denna studie (min-max)	Utgående ARV Europa Median (95te percentilen) ¹	Utgående ARV Sverige ²	Utgående ARV Stockholm Min-max ³	Region Stockholm 2019 Utgående vatten ARV ⁴	Ytvatten Europa medel (max) ⁴
Erytromycin	1-74				<20	76 (15 060)
Klaritromycin	0,5-100				67-149	58 (2403)
Roxitromycin	0,1-4				<15	163 (1100)
Azitromycin	1,1-35,4				<5	
Ciprofloxacin	9-58	65 (360)	<6-60	1-85	25-49	657 (13 567)
Tetracyklin	5-26		0,2-200		<50	101 (680)
Amoxicillin	<LLOQ					201 (622)
Tramadol	97-667				651-1066	1127 (7731)
Odm-tramadol	66-567					
Haloperidol	0,1-1				<0,1-3,7	
Risperidon	<LLOQ-0,3				0,24-0,41	
Glibenclamid	0,2-1				<10	
Oxazepam	179-1077	420 (1100)	79-1200		<10	
Diazepam	0,3-1	29 (65)				
Irbesartan	5-291				271-450	
Sertralin	1-12	4,3 (110)	<1		<10-77	
Felodipin	2-10				<10	
Levonorgestrel	<LLOQ					
Citalopram	50-164	140 (1200)	<0,3-120		20-28	45 (120)
Trimetoprim	11-126	74 (750)	66-1340		15-69	
Meklozin	<LLOQ				20-26	
Desvenlafaxin	265-1147					
Fluoxetin	7-20	1,7 (54)	<1-53		<5	12 (44)
Venlafaxin	260-1109				97-122	131 (575)
Diclofenak	218-792	540 (4400)	230	480-4100	572-813	247 (18 740)
B-östradiol	<LLOQ			0,5-1,5		9 (120)

¹ Christensen et al. 2009

² Svenskt Vatten 2020

³ Wahlberg et al. 2010, medelvärde för diclofenak

⁴ Region Stockholm 2019 (intervall för 3 reningsverk)

⁵ Zhou et al. 2019

4. Sammanfattning

Varierande halter av läkemedel och metaboliter har detekterats i inkommande och utgående vatten från ARV i Halland. Ibland är också halterna högre ut än in vilket också observerats i flera andra studier (Baresel et al. 2015, Christensen et al. 2009, Wahlberg et al. 2010). Halterna i utgående vatten är också jämförbara med de halter som uppmätt utgående från ARV av Region Stockholm 2019 men koncentrationen av citalopram tycks vara något högre i Halland. Eftersom reduktionen av läkemedlen varierar så mycket i vår liksom i andra studier är det svårt att göra direkta jämförelse på avskiljning, för jämförelser med några svenska verk hänvisar vi till figur 5.4. i Wahlberg et al. (2010).

För vissa icke detekterade substanser är LLOQ låg och det går att bedöma att de utgör en låg risk (levernogestrel, risperidon, fluoxetin) i utgående vatten från ARV. För andra icke detekterade ämnen behövs en lägre detektionsnivå för att bedöma risk (amoxicillin, meklozin, β -östradiol). Av substanserna så har diclofenak och citalopram de högsta riskkvoterna i utgående vatten (median 5,1 respektive 6,1). Desvenlafaxin plus venlafaxin har också en riskkvot som är strax över 1 som medianvärde i utgående vatten och 5 av 14 utgående prover har en riskkvot på strax över 1 för azitromycin. I samtliga utgående prover utgör dessutom diclofenak och citalopram mer än 60 % av den totala risken baserad på summa-riskkvot.

Det föreligger en brist på experimentella ekotoxikologiska testdata i den öppna vetenskapliga litteraturen för att generera PNEC på läkemedel och vi har därför använt en mjukvara, QSARINS för prediktion av ekotoxicitet med sk QSAR-modeller i flera fall. Även om modellerna som använts är utvecklade för läkemedel och framtagna enligt OECD:s riktlinjer för QSAR-modeller bör det ändå iakttas en viss försiktighet i tolkning i resultat ffa vad de gäller de substanser som klassificeras ha medium eller låg risk i denna studie. Frånvaron av experimentella resultat på organismer som lever i marina ekosystem och för andra ekotoxikologiska effekter som hormonstörning eller utveckling av antibiotikaresisten är ju också uppenbar. Med andra ord man bör därför inte, per automatik, utesluta en substans för vidare riskbedömning bara för att den i denna studie rapporteras ha en låg risk.

För diclofenak kommer PNEC värdet från kroniska studier och det är genererat av en expertgrupp som arbetar med miljökvalitetsnormer, det kan därför anses vara ett tillförlitligt värde under rådande kunskapsläge. Diclofenak är därför, precis som tidigare undersökningar visat, ett ämne vars koncentrationer i utgående vatten i avloppsreningsverk bör minska och olika riskreduceringsaktiviteter pågår i samhället för att minska användningen.

PNEC-värdet för citalopram (20 ng/l) är framtagit med data baserat på kroniska experimentella studier (Zhou et al. 2019) och i Janusinfo konstateras att "*citalopram finns med i Regionen*

Stockholms förteckning över miljöbelastande läkemedelssubstanser enligt miljöprogrammet 2017–2021 grundat på lägsta effektnivå, LOEC = 150 ng/L, och uppmätta halter i miljön¹. Om LOEC divideras med säkerhetsfaktorn 10 motsvarar det 15 ng dvs ganska nära de 20 ng/l som vi använt som PNEC-värde. Med tanke på att det är LOEC och inte NOEC som anges är det möjligt att PNEC bör vara ännu lägre än 15 ng/l. PNEC värdet vi använt får därmed ändå anses som tillförlitligt. Citalopram är därmed ett ämne vars risk behöver minska. Även venlafaxin och metaboliten desvenlafaxin har en högre riskkvot än 1 i flera utgående vatten. För dessa ämnen har PNEC-värdet (PNEC 1169 respektive 2257 ng/l) genererats med modellerna dvs än större osäkerhet i genererat PNEC-värde föreligger. I Janusinfo rapporteras ett lägsta EC₅₀ värde är för alger på 4,8 mg/l (från FASS 2011, data saknas i FASS 2020) vilket med en säkerhetsfaktor på 1000 skulle motsvara 4800 ng/l dvs ämnet ska ha en något lägre toxicitet än predikterat i denna studie. Om man för venlafaxin istället utgår ifrån det PNEC-värde som presenterats i Zhou et al. (2019) på 6,1 ng/l är korrekt (de angav fel CAS nr för ämnet) så har vi här underskattat riskkvoten i QSARINS med nästan 200 ggr. Dessa exempel för venlafaxin illustrerar tydligt vilka osäkerheter som uppstår vid generering av PNEC. I Oavsett använt PNEC-värde bör venlafaxins risk minska.

5. Tackord

Vi vill tacka Lina Gunnarsson Kerney på Havs och Vattenmyndigheten för information om svenska miljökvalitetsnormer i akvatiska ekosystem och hur EUs regelverk inom vattenområdet implementeras i Sverige. Vi vill också tacka Dr. Helena Ramström Stockholms Län och Landstig för värdefull information om arbetet kring det preventiva arbetet om miljöfarliga läkemedel som bedrivs av SLL och för alla dokument och lästips inkluderande Janusinfo. Vi vill till slut också tacka Dr. Johan Lindberg, RISE som informerade oss om den stora mängd data som fanns på analyserade läkemedel i ARV i Halland och som ligger till grund för denna studie. Denna studie har finansierats med hjälp av medel från Region Halland.

6. Referenser

Afonso-Olivares, C., Sosa-Ferrera Z. & Santana-Rodríguez J. 2017. Occurrence and environmental impact of pharmaceutical residues from conventional and natural wastewater treatment plants in Gran Canaria (Spain). *Science of The Total Environment*. 599-600, 934-943.

Baresel Ch. Palm Cousins A., Hörsing M., Ek M., Ejhed H., Allard A.-S., Magnér J., Westling K., Wahlberg C., Fortkamp U. & Söhr S. 2015. Pharmaceutical residues and other emerging substances in the effluent of sewage treatment plants Review on concentrations, quantification, behaviour, and removal options. IVL Rapport B2226.

Berglund B, Fick J. & Lindgren P.-E. 2015. Urban wastewater effluents increases antibiotic resistance gene concentrations in a receiving northern European river. *Environmental Toxicology and Chemistry*, Vol. 34:192–196.

Christensen AM, Markussen B, Baun A. & Halling-Sørensen B. 2009. Probabilistic environmental risk characterization of pharmaceuticals in sewage treatment plant discharges. *Chemosphere* 77:351-368

European Commission 2003. Technical guidance document on risk assessment in support of commission directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances and commission regulation (EC) no. 1488/94 on risk assessment for existing substances. Part II. EUR 20418 EN/2 European Chemical Bureau.

Gramatica P., Chirico N., Papa E., Cassani S. & Kovarich S. 2013. QSARINS: A New Software for the Development, Analysis, and Validation of QSAR MLR Models. *Journal of Computational Chemistry* 34:2121-2132

Gramatica P., Cassani S. & Chirico N. (2014) QSARINS-Chem: Insubria Datasets and New QSAR/QSPR Models for Environmental Pollutants in QSARINS. *Journal of Computational Chemistry* 35:1036-1044

Gramatica P. 2020. Principles of QSAR modeling: Comments and suggestions from personal experience. *International Journal of Quantitative Structure-Property Relationships* 5:61-97

Hoyett Z., Allen Owens M., Clark C. & Abazinge M. 2016. A comparative evaluation of environmental risk assessment strategies for pharmaceuticals and personal care products. *Ocean & Coastal Management*. 127, 74-80.

HVMFS 2019:25. Havs- och vattenmyndighetens föreskrifter om klassificering och miljö kvalitetsnormer avseende ytvatten.

Loos R., Marinov D., Sanseverino I., Napierska D. & Lettieri T. 2018. Review of the 1st Watch List under the Water Framework Directive and recommendations for the 2nd Watch List. JRC Technical Report. European Commission.

Malnes D., Golovko O., Köhler S. & Ahrens L. 2021. Förekomst av organiska miljöföroreningar i svenska ytvatten. Kartläggning av Sveriges tre största sjöar, tillrinnande vattendrag och utlopp. Mälarens vattenvårdsförbunds rapport 2021:1. <https://www.vattnern.org/wp-content/uploads/2021/02/Rapport140-F%C3%B6rekomst-av-OMP-i-Svenska-ytvatten.pdf>

Region Stockholm 2019. Provtagning av läkemedelsrester i avloppsvatten. <https://janusinfo.se/beslutsstod/lakemedelochmiljo/miljo/provtagningaravlakemedelsresterivattensedimentochfiskforregionstockholm.5.7e654e8f16641fa242e4f31.html>

RISE (2020). Bioanalyserapport- Läkemedelsanalys i avloppsvatten från Region Halland. RISE ref nummer 9P06388.

Sangion A. & Gramatica P. 2016. Hazard of pharmaceuticals for aquatic environment: Prioritization by structural approaches and prediction of ecotoxicity. *Environment International*. 95:131-143.

Svenskt Vatten 2020. ReningsVÄRK – Läkemedelsrester i vår gemensamma vattenmiljö. M149.

Waara S. & Ehde P.M. 2021. Reduktion och ekologisk riskbedömning av narkotika klassade substanser i vatten från några avloppsreningsverk i Halland. Rapport Högsolan i Halmstad.

Wahlberg C., Björlenius B. & Paxéus N. 2010. Läkemedelsrester i Stockholms vattenmiljö - Förekomst, förebyggande åtgärder och rening av avloppsvatten. Stockholm Vatten.

Wennerholm L., Lindberg J., Waara S., Ehde PM. 2020. Narkotikaspårning i Hallands avloppsvatten från år 2017-2019. Länsstyrelsen Halland, Rapport.

Zhou S., Di Paolo C. Wu X., Shao Y., Seiler T-B. & Hollert H. 2019. Optimization of screening-level risk assessment and priority selection of emerging pollutants – The case of pharmaceuticals in European surface waters. *Environment International* 128:1-10.