



## Reduktion och ekologisk riskbedömning av narkotikaklassade substanser 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](mailto:sylvia.waara@hh.se), [per\\_magnus.ehde@hh.se](mailto:per_magnus.ehde@hh.se)

## Innehållsförteckning

1. Introduktion .....	2
2. Material och metoder .....	2
2.1. Prover som använts i studien och narkotikaklassade substanser studerade .....	2
2.2. Beräkning av reduktion i reningsverken.....	3
2.3. Beräkning av riskkvoter .....	4
2.4. Jämförelse av uppmätta halter och riskkvoter med data från internationella studier .....	6
3. Resultat och diskussion .....	7
3.1. Halter och reduktion i reningsverk.....	7
3.2. Generering av PNEC .....	10
3.3. Riskkvoter .....	11
3.4. Jämförelse av uppmätta halter och riskkvoter med några internationella studier .....	15
3.5. Risk sötvattenlevande organismer vs risk för saltvattenlevande organismer .....	17
3.6. Riskbedömning ARV vs riskbedömning i recipient .....	17
3.7. Andra ekologiska risker .....	17
4. Sammanfattning .....	18
5. Tackord .....	19
6. Referenser .....	19

## 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 kan användas för att närmare undersöka hur narkotikaklassade substanser och metaboliter avskiljs i avloppsreningsverk och om de utgör en ekologisk risk i utgående vatten. Tidigare har samarbetet utmynnat i två examensarbeten (Anshari 2018 och Gimeno 2019) samt i en posterpresentation på den internationella SETAC konferensen i Helsingfors 2019 (Ansari et al. 2019). I de tidigare studierna har endast data från 2017 varit tillgängliga. Under sommaren 2020 har vi på Högskolan i Halmstad erhållit alla analysresultat från åren 2017–2019 från RISE genom Länsstyrelsen i Hallands försorg och det är nu möjligt att analysera och sammanställa materialet. Syftena med denna undersökning är därför att;

1) Beräkna och bedöma reduktion i avloppsreningsverk av narkotikaklassade substanser och dess metaboliter på insamlade prover från 2017–2019 års undersökning samt jämföra resultat med resultat från nationella och internationella studier.

2) Utföra ekologisk riskbedömning i den akvatiska miljön på ingående och utgående prover från ARV på prover från 2017–2019 års undersökning samt jämföra resultat med andra vetenskapliga studier.

3) Bedöma om urval av analyserade narkotikaklassade substanser och metaboliter är lämpliga för att bedöma ekologiska risker av narkotikaklassade substanser. Det kan ju tex förekomma ursprungssubstanser och/eller metaboliter som normalt inte analyseras i drogepidemiologiska studier eftersom de utgör en väldigt liten procentandel i urin och avföring men som skulle kunna vara mycket mera ekotoxiska än de som analyserats.

Ytterligare en fråga som har uppstått under arbetets gång är hur ekotoxiska narkotikaklassade substanser och metaboliter är jämfört med läkemedel. En jämförelse mellan PNEC värden (Predicted No Effect Concentrations) görs därför på de substanser som ingår i denna studie med dem som ingår i den studie om ekologiska risker av läkemedel som vi utförts parallellt med denna studie på uppdrag av Region Halland (Waara och Ehde 2021).

## 2. Material och metoder

2.1. Prover som använts i studien och narkotikaklassade substanser studerade  
För vidare information om provtagningsmetod och analysmetod se Wennerholm et al. (2020). De prover som ingår i denna studie är presenterade i Tabell 1. I studien ingår inte mätningar där bara prover tagits på inkommande vatten. De prover från 2017 som är oanalyserade och benämns som

b-prov i underlag från Johan Lindberg, RISE ingår inte heller. Totalt finns 85 prover från 11 reningsverk i Halland. Ett inkommande prov från Lervik saknas. Det finns 44 prover på inkommande vatten och 41 prover på utgående vatten. Av verken har 6 verk provtagits varje år 2017-2019 medan för 4 verk har prover på både inkommande och utgående vatten bara tagits 2 gånger under 2017. Det största reningsverket i Halland, Västra Stranden i Halmstad kommun har provtagits 3 gånger. Hedhusets reningsverk i Laholms kommun beskickas med vatten både från Laholm och Båstad kommun. För Hedhuset finns i vissa fall prover på blandat inkommande vatten och i vissa fall finns det också prover på inkommande vatten från respektive kommun. I studien ingår både ARV med utsläpp till hav och med utsläpp till sötvattenrecipienter.

Analyserade substanser och metaboliter med CAS nummer och molekylvikt finns presenterade i Tabell 2. För att besvara frågan om andra metaboliter eller andra narkotikaklassade substanser bör analyseras för att bedöma ekologisk risk av narkotika klassade substanser har några substanser och metaboliter som inte ingår i Länsstyrelsen i Hallands drogepidemiologiska program men som ibland analyserats (t.ex. Van der Aa et al. 2013, Rosi-Marshall et al. 2015, Yadev et al. 2017) också medtagits för bedömning av ekotoxicitet.

*Tabell 1. Prover och provtagningsplatser.*

Kommun	Reningsverk	2017		2018		2019	
		SEP	NOV	SEP	NOV	SEP	NOV
Kungsbacka	Hammargård		X	X	X	X	X
Kungsbacka	Kullavik		X	X	X	X	X
Kungsbacka	Ölmanäs		X	X	X	X	X
Kungsbacka	Lerkil		X <sup>1</sup>	X	X	X	X
Laholm	Ängsstorps	X	X	X	X	X	X
Laholm/Båstad <sup>2</sup>	Hedhuset	X		X	X	X	
Halmstad	Västra Stranden	X	X				X
Hylte	Hyltebruk	X	X				
Hylte	Torup	X	X				
Varberg	Getterön	X	X				
Falkenberg	Smedjeholmen	X	X				

<sup>1</sup> inget inkommande vatten provtaget

<sup>2</sup> Hedhusets avloppsreningsverk i Skottorp i Laholms kommun beskickas med vatten både från Laholms kommun och Båstad kommun.

## 2.2. Beräkning av reduktion i reningsverken

I denna studie har termerna avskiljning och reduktion används synonymt för avskiljning av narkotikaklassade substanser och metaboliter från vattenfasen. Hur avskiljningen sker dvs om det sker en nedbrytning och/eller fastläggning av substanserna i slam har inte undersökts. Beräkning av medel, median, min och maxvärde på inkommande och utgående vatten har beräknats i Statistica 13.5.0 (TIBCO Software Inc 2017) eller i Excel. Figurer har genererats i både Excel och Statistica.

Procentuell reduktion har beräknats som medelvärde inkommande vatten\*100)/medelvärde utgående vatten.

Tabell 2. Analyserade narkotikaklassade substanser och metaboliter.

Narkotikaklassad substans	Typ av substans	CAS nummer enligt PUBChem	Molekylvikt enligt PubChem
Kokain (COC)	Centralstimulerande	50-36-2	303,35
Bensoylekgonin (BE)	Huvudsaklig metabolit till kokain	519-09-5	289,33
Kokaetylen (CE) <sup>1</sup>	Mindre vanlig metabolit till kokain	529-38-4	317,4
Ekgonin metylester (EME) <sup>1</sup>	Mindre vanlig metabolit till kokain	7143-09-1	199,25
Norkokain (NCOC) <sup>1</sup>	Mindre vanlig metabolit till kokain	18717-72-1	289,33
Tetrahydrocannabinol (THC) <sup>1</sup>	Cannabis, centralstimulerande	1972-08-3	314,5
Tetrahydrocannabinol syra (THCA)	Huvudsaklig metabolit till THC	56354-06-4	344,4
THC-OH <sup>1</sup>	Mindre vanlig metabolit till THC	36557-05-8	330,5
Amfetamin (AMP)	Centralstimulerande	300-62-9	135,21
Metamfetamin (MAMP)	Centralstimulerande	537-46-2	149,23
MDMA	Centralstimulerande kallas också Ecstasy	42542-10-9	193,24
Tramadol	Syntetisk opiod, smärtstillande	27203-92-5	263,37
Odm-tramadol	Huvudsaklig metabolit till tramadol	80456-81-1	249,35
Kodein <sup>1</sup>	Naturlig opiat, Smärtstillande	76-57-3	299,4
Morfin <sup>1</sup>	Naturlig opiat Smärtstillande	57-27-2	285,34
Mefedron <sup>1</sup>	Amfetamin- och kationlik Centralstimulerande	1189805-46-6	177,24

<sup>1</sup> ej analyserade men PNEC värden har genererats

### 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 lite toxicitets data för marina miljöer (se vidare i diskussion).

Vid riskbedömning beräknas en riskkvot (RQ) som är  $RQ_{substans} = PEC_{substans} / PNEC_{substans}$ . 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 (dvs uppmätta halter i miljön). Uppmätta halter presenterade i Wennerholm et al. (2020) och i analysresultat erhållna från Johan Lindberg, RISE 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 (dvs med 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). Säkerhetsfaktorerna används för att extrapolera från responsvärden för ett fåtal organismer till ekosystemnivå. 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 en mjukvara för prediktering av ekotoxicitet för att generera PNEC eftersom det inte finns några tillgängliga experimentella ekotoxicitetsdata för de substanser som analyserats. I de vetenskapliga publikationer som finns tillgängliga till dags dato har riskbedömare använt predikteringsverktyget ECOSAR, en mjukvara som är framtaget för industrikemikalier av USEPA. Vi har istället valt att prediktera toxiciteten 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 et al. 2013, 2014, Gramatica 2020). Prediktering i modellerna sker med multipel linjär regression med molekylära deskriptorer som de oberoende variablerna och 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) och modellerna finns beskrivna i Sangion och Gramatica (2016). Det lägsta toxicitetsvärdet har använts med en säkerhetsfaktor (1000) för att generera PNEC för substansen.

En förenklad klassificering av riskkvoter har utförts enligt en skala som är vanligt förekommande vid klassificering av ekologiska risker med 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.

I provtagningsomgångarna under 2017-2019 har inte lägsta kvantifieringsgräns (Lowest Limit of Quantification, LLOQ) bestämts (Lindberg muntligen). Halter av substanser under detektionsnivån är därför angivna med beteckningen n.d. (not detected) dvs inte detekterade. Riskkvot på substanser med halter under detektionsnivån kan därför inte beräknas. För att bedöma om analysmetod kan detektera risker ner till en riskkvot på 0,01, dvs ner till den riskkvot som vi har satt som lägsta gräns i riskklassificeringssystemet, har därför det lägsta uppmätta värdet för substansen under hela provtagningsperioden dividerats med det PNEC och det betecknas med  $RQ_{min}$ .

Vid beräkning av summa riskkvoter har riskkvoter för substanser under detektionsnivån satts till 0. Det betyder att summa-risken kan vara underskattad.

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

#### 2.4. Jämförelse av uppmätta halter och riskkvoter med data från internationella studier

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 internationella studier använts. Vi har inte identifierat någon nationell studie där halter har uppmätts i både inkommande och utgående vatten.

### 3. Resultat och diskussion

#### 3.1. Halter och reduktion i reningsverk

Halterna i inkommande vatten varierade mycket mellan provtagningstillfällena och mellan olika verk och speglar ju bruket av de narkotikaklassade substanserna (Tabell 3). Högst koncentration in till verken är det av tramadol och metaboliten odm-tramadol. Höga halter in är det också av amfetamin och en metabolit av kokain, bensoylekgonin. I utgående vatten är det högst koncentration av tramadol och odm-tramadol följt av amfetamin och bensoylekgonin. Utgående halter baserat på medianhalt minskar för alla substanser utom för metamfetamin, MDMA, odm-tramadol och tramadol. Variationen mellan provtagningar för några verk där provtagning har skett vid fler än tre tillfällen för substanserna MDMA, THCA, kokain tillsammans med metaboliten bensoylekgonin och tramadol tillsammans med metaboliten odm-tramadol illustreras i figur 1a-d. Halterna i denna studie jämförs också nedan med halter uppmätta i några andra studier i avsnittet "*Jämförelse av uppmätta halter och riskkvoter med några internationella studier*".

I figur 2 presenteras procentuell reduktion av de narkotikaklassade substanserna. För vissa ämnen är avskiljningen hög, tex för amfetamin och THCA för andra ämnen är reduktionen obefintlig och halterna i inkommande vatten är ibland högre än i utgående vatten (MDMA, tramadol tillsammans med metaboliten odm-tramadol). I tabell 4 jämförs procentuell reduktion i denna studie med ett medelvärde från andra verk presenterade i Yadav et al. (2017) och i Petrovic et al. (2009). Reduktionen i halländska verk är ungefär den samma som i andra verk som har aktivt slam som biologisk reningsmetod, reduktionen av THCA är dock något högre i denna studie än i de spanska reningsverken (Tabell 4). En biobädd verkar däremot ge generellt sämre reduktion. Det som sticker ut är reduktionen av metamfetamin som är mycket lägre i denna studie och det kan bero på att halterna i inkommande vatten är relativt låga. För tramadol och odm-tramadol som har höga halter i inkommande vatten är reduktionen obefintlig och det är ett välkänt fenomen (Archer et al. 2017) och det gäller också för flera andra läkemedel som tex diklofenak och citalopram som analyserats i Halland (Waara och Ehde 2021).



Tabell 3. Halter av narkotikaklassade substanser i avloppsreningsverk i Halland.

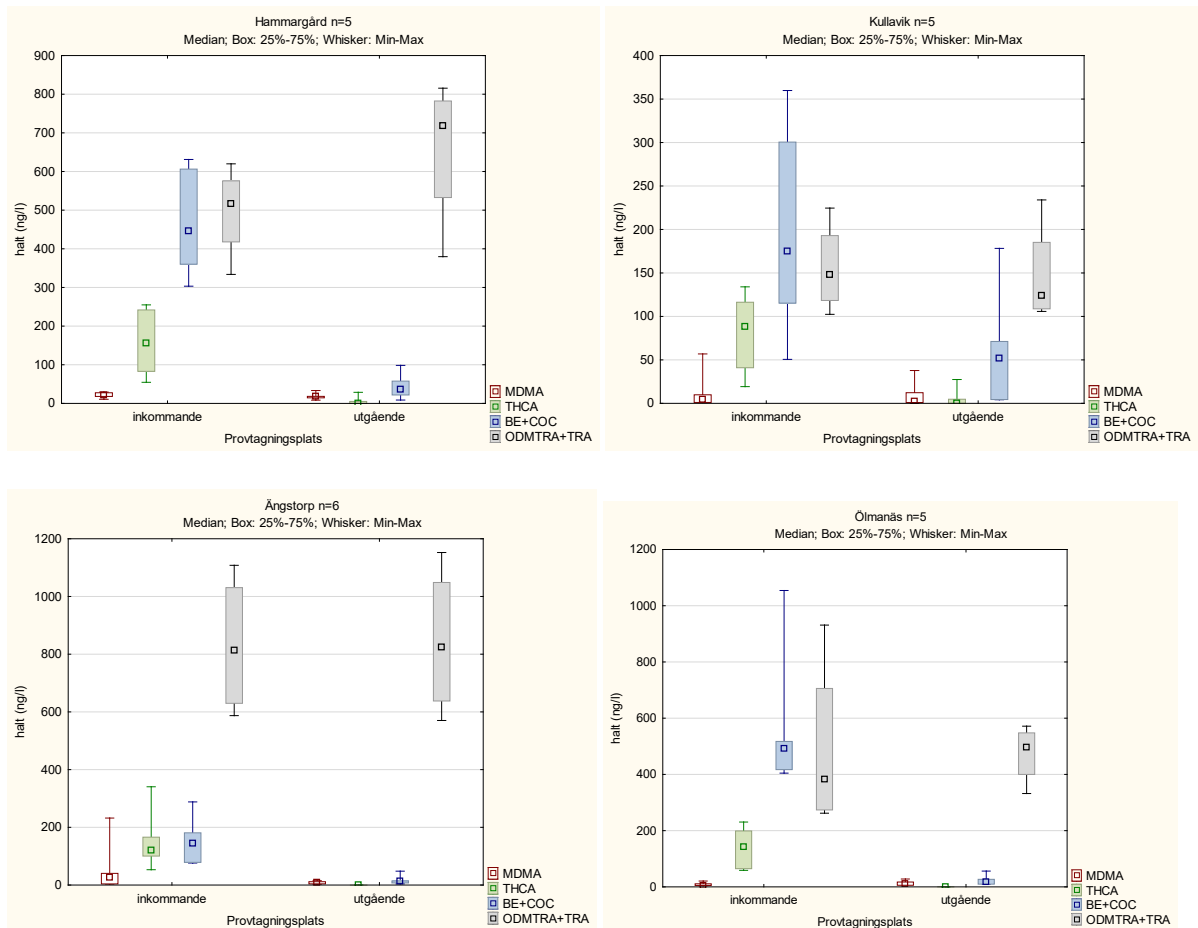
<b>Substans</b>	<b>Inkommande (ng/l) n=44 (26)<sup>1</sup></b> <b>Median (min-max)</b>	<b>Utgående (ng/l) n=41 (24)<sup>1</sup></b> <b>Median (min-max)</b>
Amfetamin (AMP)	219 (n.d.–682)	n.d. (n.d.–587)
Metamfetamin (MAMP)	1,4 (n.d.–38,8)	1,5 (n.d.–36,6)
MDMA	9,3 (n.d.–232)	10,7 (n.d.–54,0)
Tetrahydrocannabinol (THCA)	88,9 (0,03–340,6)	n.d. (n.d.–28,8)
Bensoylekgonin (BE)	139,2 (0,5–701,3)	17,6 (0,2–195,8)
Kokain (COC)	47,8 (0,7–353)	3,2 (n.d.–64,8)
BE+COC	178,2 (1,2–1054)	19 (0,4–259,5)
Odm-tramadol	256 (47–439)	255 (50–493)
Tramadol	290 (55–669)	261,7 (56–660)
Odm-tramadol+tramadol	552 (102–1108)	535 (106–1153)

<sup>1</sup> n är lägre för tramadol och odm-tramadol eftersom de inte analyserats 2017.

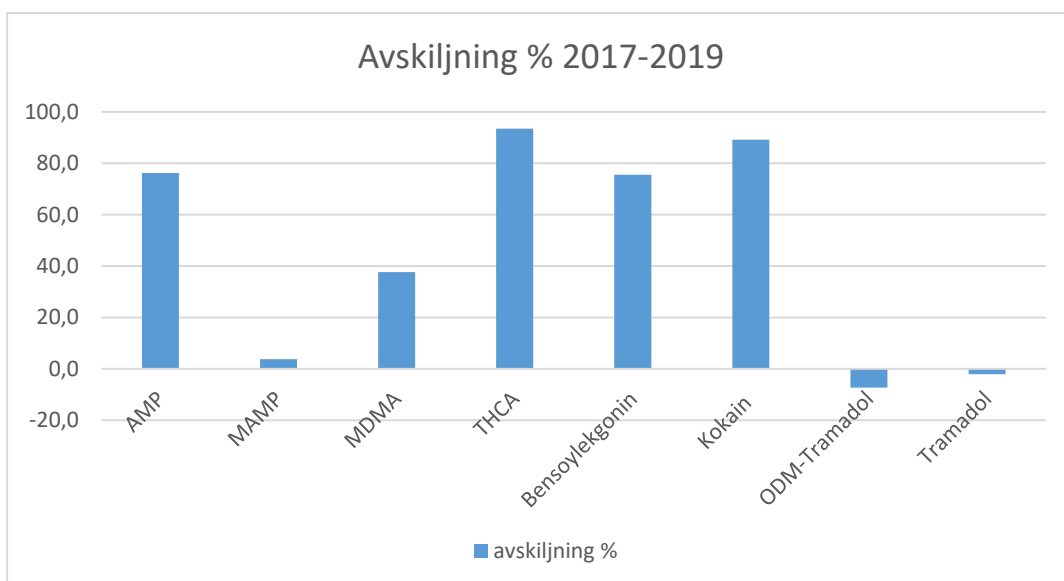
Tabell 4. Jämförelse av procentuell reduktion i denna studie med andra studier.

	<b>AMP</b>	<b>MAMP</b>	<b>MDMA</b>	<b>THCA</b>	<b>Bensoyl- ekgonin</b>	<b>Kokain</b>
Denna studie	76	4	38	93	76	89
Aktiv slam processer (Yadav et al. 2017)	91	73	29	56	83	88
Biobäddar (Yadav et al. 2017)	97	60	13	inget värde	27	31
Petrovic et al. 2009 (data från 4 spanska reningsverk) <sup>1</sup>	>90	60	40	45	>90	>90

<sup>1</sup> avläst från graf



Figur 1. Halter av några narkotikaklassade substanser i inkommande och utgående vatten till några reningsverk i Halland a) Hammargård b) Kullavik, c) Ängstorp, d) Ölmanäs.



Figur 2. Procentuell avskiljning av analyserade narkotikaklassade substanser.

### 3.2. Generering av PNEC

De genererade PNEC värdena i ng/l finns presenterade i Tabell 5. Högst toxicitet (dvs lägsta PNEC) har kodein som inte analyserats på 79 ng/l, lägst toxicitet har bensoylekgonin som har analyserats på 26 890 ng/l. Det betyder att substansernas toxicitet spänner över ett stort intervall, en magnitud på 3. Vid en jämförelse av PNEC för de narkotikaklassade substanser med läkemedlen som har riskbedömts i Waara och Ehde (2021) så är det flera läkemedel som har ett PNEC värde på eller under 100 ng/l däribland B-östrogen på 0,4 ng/l, flera antibiotika och diclofenak (100 ng/l).

En jämförelse mellan PNEC-värden för analyserade substanser och metaboliter med andra substanser och/eller metaboliter som inte analyserats men som ibland har analyserats i andra studier visar att tre substanser är mer ekotoxiska än THCA det ämnet som har lägst PNEC-värde av de analyserade substanserna (Tabell 5). Förutom kodein är det THC dvs ursprungssubstansen i cannabis liksom en annan metabolit av THC, THC-OH som är giftigare. THC metaboliseras i en hög grad i människor och den främsta förekomstformen i urin och avföring är THCA på 90-95 % och det är därför enbart THCA som normalt analyseras i drogepidemiologiska studier. Med tanke på att PNEC värdena är låga för kodein och morfin (som inte analyserats i studien) vore det vara värdefullt att även analysera dem i kommande provtagningar av narkotikaklassade substanser. Två icke analyserade metaboliter av kokain, kokaetylenen och ekgonin metylester har också lägre PNEC-värde än kokain.

Tabell 5. Genererade PNEC-värden.

Substans	PNEC (ng/l)	Ranking
Kokain (COC)	11742	14
Bensoylekgonin (BE)	26890	16
Kokaetylen (CE) <sup>1</sup>	7670	12
Ekgonin metylester (EME) <sup>1</sup>	1482	6
Norkokain (NCOC) <sup>1</sup>	15765	15
Tetrahydrocannabinol (THC) <sup>1</sup>	157	2
Tetrahydrocannabinolsyra (THCA)	423	4
THC-OH <sup>1</sup>	241	3
Amfetamin (AMP)	6955	11
Metamfetamin (MAMP)	4786	9
MDMA	10710	13
Tramadol (TRAMA)	1573	7
Odm-tramadol (ODMTRAMA)	3099	8
Kodein <sup>1</sup>	79	1
Morfin <sup>1</sup>	816	5
Mefedron <sup>1</sup>	5561	10

<sup>1</sup> har inte analyserats

Vi har i avsaknad på experimentella data, använt en mjukvara, QSARINS, för prediktering av ekotoxicitet för att generera PNEC. Även om använda modellerna i QSARINS är utvecklade för läkemedel och inte som i ECOSAR för industrikemikalier är en prediktering alltid behäftad med större osäkerheter än om PNEC genereras med experimentella data. Det är möjligt att det finns ekotoxicitetsdata publicerade i den öppna vetenskapliga litteraturen som vi inte identifierat (Ansari 2018, denna studie). Vi bedömer också att den genomgång man gjort i den nyligen publicerade artiklar som Yadav et al. (2017) och Zhou et al. (2019) är heltäckande och i den har ECOSAR använts för prediktering av ekotoxicitet med undantag för morfin där ett toxicitetsvärde har uppmätts på fisk. Vi har också gjort predikteringar med ECOSAR för de ämnen som finns i Tabell 2 och erfar att flera metaboliter inte kan predikteras med ECOSAR men de kan predikteras med QSARINS där ibland odm-tramadol. Alla prediktioner ligger inom modellens s.k. applikationsdomän (bedöms med en PCA analys i mjukvaran) och klassificeras inte som outliers (bedöms med en sk Insubriagraf i mjukvaran).

### 3.3. Riskkvoter

I Tabell 6 presenteras en sammanställning över riskkvoter för substanserna. En uppdelning av riskkvoter har gjorts utefter riskklassificering. Klassificeringssystemet vi använder för att bedöma risk löper ner till riskkvoter på 0,01 (lägre gränsen för låg risk). Det betyder att det är värdefullt om vald analysmetod kan användas för att bestämma halter ner till en beräknad riskkvot på <0,0099. Eftersom LLOQ inte är bestämd kan vi inte beräkna detta men resultatet visar att vid den lägsta uppmätta halten av THCA, tramadol, odm-tramadol och AMP är riskkvoten mellan 0,1-0,01, dvs låg risk kan bedömas men inte om risken är mindre än låg risk (se  $RQ_{\min}$  i Tabell 6). För MAP, MDMA, COC och BE ger lägsta uppmätta halt en riskkvot på mindre än 0,01 och riskklassificeringssystemet kan användas fullt ut.

Ingen substans eller metabolit har en riskkvot högre än 1 in i ARV. Däremot har THCA, tramadol och tramadol tillsammans med metaboliten odm-tramadol en riskkvot som är högre än 0,1 i inkommande vatten i åtminstone i ett ARV (medium risk). För THCA sjunker riskkvoten avsevärt ut ur ARV eftersom en stor del av THCA avskiljs i verken och riskkvoter för THCA i utgående vatten varierar mellan n.d. och 0,07 (låg risk). Däremot reduceras inte riskkvoten nämnvärt för tramadol och tramadol med metaboliten odm-tramadol och ibland är riskkvoten något högre i utgående vatten än i inkommande vatten eftersom tramadol och odm-tramadol inte avskiljs nämnvärt i verken.

Tabell 6. Riskkvoter för substanser med en riskkvot för åtminstone ett verk in på >0,1. På prover med en halt benämnd n.d. (not detected) kan inte riskkvot beräknas.

Substans	IN till ARV median (min-max) n=43 (26) <sup>1</sup>	UT från ARV median (min-max) n=41 (24) <sup>1</sup>	RQ <sub>min</sub> <sup>2</sup>
<b>Max Riskkvot ≥ 1 i inkommande vatten till ARV (hög risk)</b>			
Ingen enskild substans			
Alla ingående ämnen	0,70 (0,15–1,35)	0,27 (0,07–0,59)	0,07
<b>Max Riskkvot i inkommande vatten till ARV mellan 0,1–1 (medium risk)</b>			
THCA	0,2 (n.d.–0,8)	n.d. (n.d.–0,07)	0,07
Tramadol	0,18 (0,04–0,42)	0,17 (0,04–0,42)	0,04
Tramadol+odm-tramadol	0,26 (0,05–0,57)	0,25 (0,05–0,58)	0,05
<b>Max Riskkvot i inkommande vatten till ARV &lt;0,1 (låg risk)</b>			
AMP	0,03 (n.d.–0,098)	n.d. (n.d.–0,08)	0,03
MAMP	n.d. (n.d.–0,08)	n.d. (n.d.–0,008)	0,008
MDMA	0,001 (n.d.–0,02)	0,001 (n.d.–0,005)	0,001
COC	0,004 (n.d.–0,03)	n.d. (n.d.–0,006)	0,006
BE	0,005 (n.d.–0,03)	n.d. (n.d.–0,007)	0,007
ODM-tramadol	0,083 (0,015–0,14)	0,08 (0,016–0,16)	0,015

<sup>1</sup> Det finns inkommande prover till Hedhuset från både Laholm och Båstad kommun. Inkommande vatten till Lerkil har inte analyserats i november 2017. Tramadol och odm-tramadol analyserades inte 2017 därför är n=26 för inkommande prover och n=24 för utgående prover för dessa substanser.

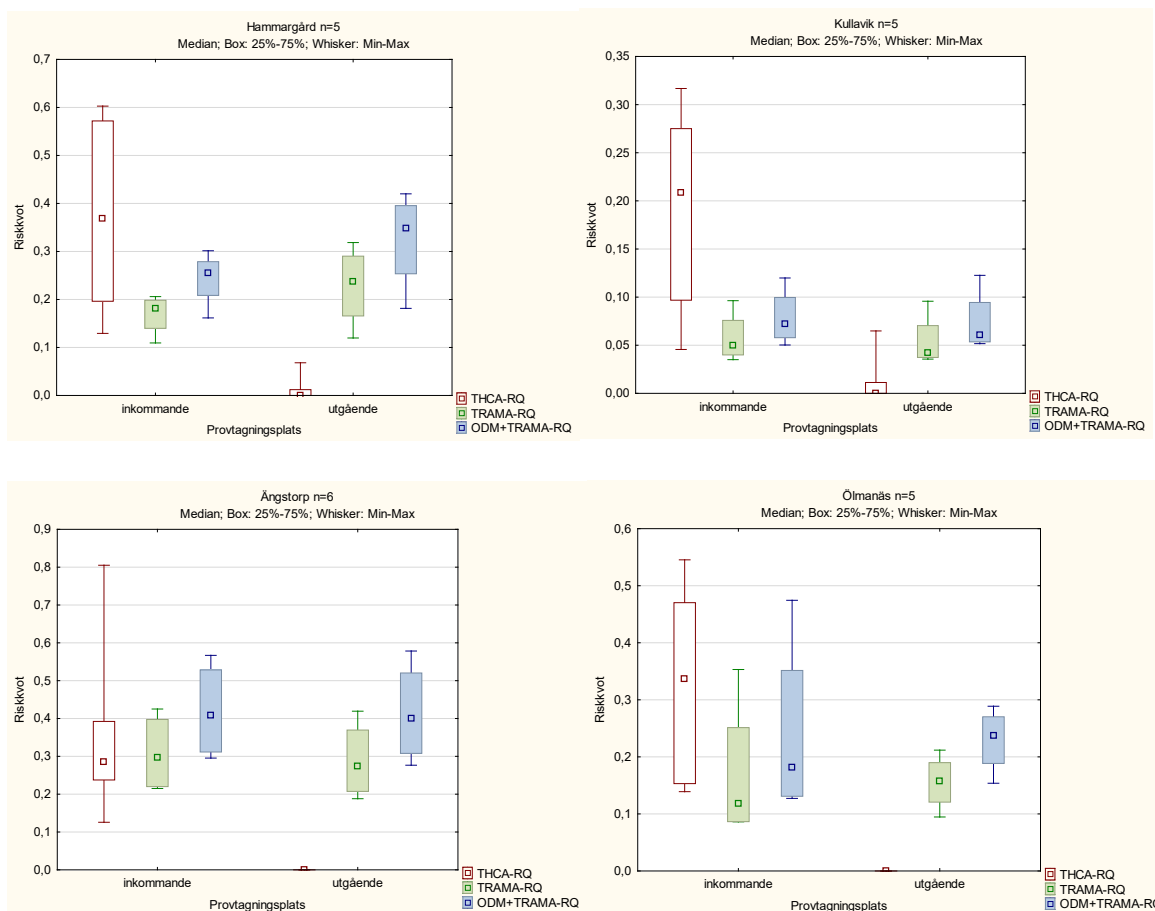
<sup>2</sup> RQ<sub>min</sub> är riskkvot för den lägsta uppmätta halten under tidsperioden.

I figur 3a-d visas riskkvoter för både inkommande och utgående vatten för några representativ verk där prover har tagits minst 3 gånger för THCA, tramadol och tramadol tillsammans med metaboliten odm-tramadol. I figur 4 presenteras riskkvoter på utgående vatten grupperade efter år för alla substanserna utom för tramadol och odm-tramadol som bara analyserades 2018-2019. I figur 5 presenteras riskkvoter för tramadol och odm-tramadol för 2018 och 2019. Figuren visar att riskkvoterna varierar med olika verk, provtagningstider och år. För alla substanser förutom tramadol och odm-tramadol är riskkvoterna i utgående vatten alltid lägre än 0,1 dvs kan klassificeras som låg risk eller lägre.

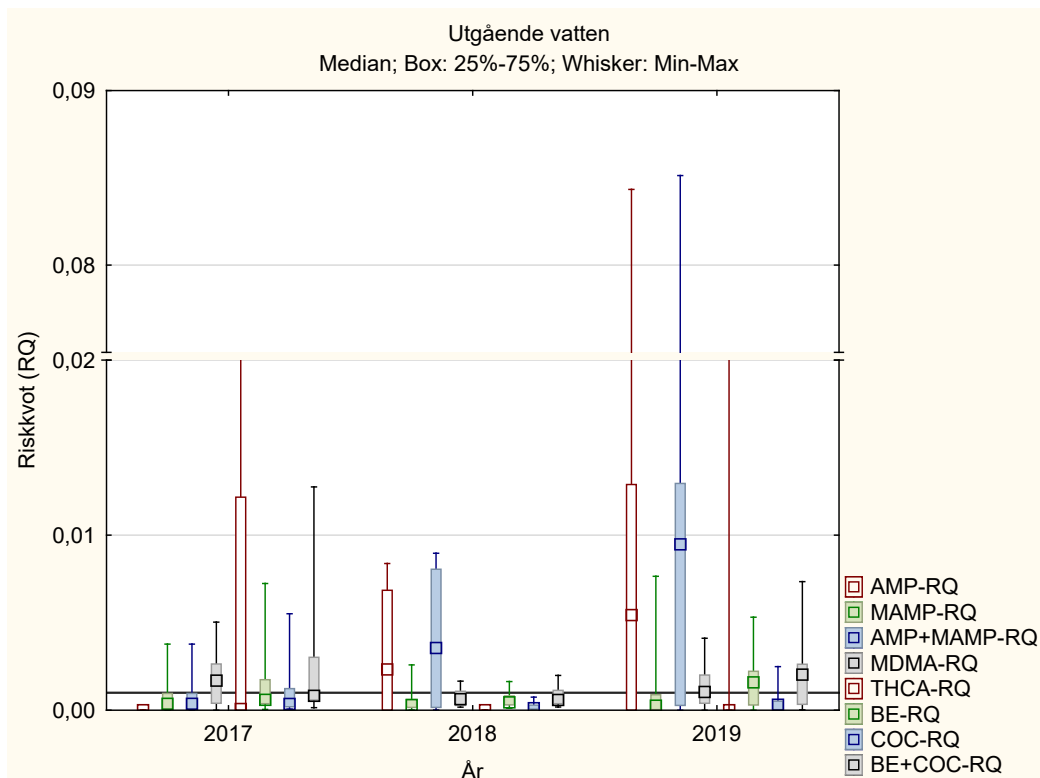
I studien på läkemedel (Waara och Ehde 2021), där 28 av de 86 analyserade proverna i denna studie ingår, hade däremot 6 substanser en riskkvot på > 1 in i ARV. Det var 4 antibiotika, ett smärtstillande ämne, diclofenak och ett antidepressivt ämne citalopram. Ytterligare ett antidepressivt läkemedel, venlafaxin tillsammans med metaboliten desvenlafaxin hade en riskkvot på högre än 1 i vissa inkommande prover. För azitromycin, diclofenak, citalopram och venlafaxin tillsammans med metaboliten desvenlafaxin var också riskkvoterna >1 för vissa utgående vatten (azitromycin max 1,9, citalopram max 8,2 och diclofenac max 7,9, venlafaxin med metaboliten desvenlafaxin max 1,5). Betydligt högre riskkvoter har därför uppmätts för flera av läkemedlen i Halland än vad som beräknats för narkotikaklassade substanser i denna studie.

För att bedöma den sammanlagda risken av alla ingående substanser adderades riskkvoter för de 8 substanser som detekterats i proverna. Detta är ett förenklat sätt att se på den s.k. coctail-effekten men ett pragmatiskt sådant. En summa-riskkvot för alla analyserade substanser är också under 1 för alla prover på utgående vatten (Tabell 6). För inkommande vatten är alla riskkvoter <1 förutom för Ängstorp för prov taget i september 2018.

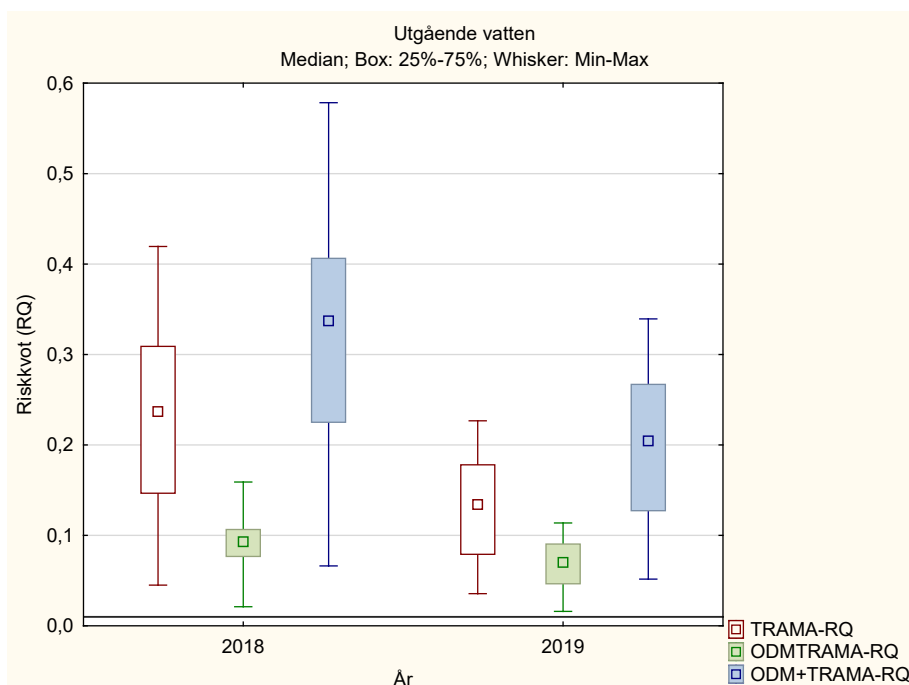
Sammanfattningsvis bedöms därför den ekologiska risken för de narkotikaklassade substanserna i utgående vatten att ha låg till medium risk. De kan ha lägre risk än "låg risk" men eftersom lägsta kvantifieringsgräns inte är bestämd kan riskkvoter inte beräknas på substanser under detektionsnivån. Den sammanlagda risken för alla substanserna är <1 utom för inkommande vatten från Ängstorp taget i september 2018 vilket hade en riskkvot på 1,3. Den sammanlagda risken för alla substanser på utgående vatten är alltid <1 och varierar mellan 0,07-0,59 och klassificeras därmed som medium risk eller lägre.



Figur 3. Riskkvoter för THCA, tramadol och summa tramadol och odm-tramadol för a) Hammargård, b) Kullavik, c) Ängstorp d) Ölmanäs.



Figur 4. Riskkvoter på utgående vatten för amfetamin (AMP), metamfetamin (MAMP), amfetamin och metamfetamin (AMP+MAMP), THCA, bensoylekgonin (BE), kokain (COC) och bensoylekgonin och kokain (BE+COC). Trendlinjen visar en riskkvot på 0,01 dvs lägre gränsen för benämningen "låg risk" i riskklassificeringssystemet. I låddiagrammen visas min-max, medianvärde och 25-75 kvartilen.



Figur 5. Riskkvoter på utgående vatten för tramadol (TRAMA), odm-tramadol (ODMTRAMA) och tramadol med metaboliten odm-tramadol (ODM+TRAMA). Trendlinjen visar en riskkvot på 0,01 dvs lägre gränsen för benämningen "låg risk" i riskklassificeringssystemet. I låddiagrammen visas min-max, medianvärde och 25-75 kvartilen.

### 3.4. Jämförelse av uppmätta halter och riskkvoter med några internationella studier

I denna studie kan vi inte direkt jämföra riskkvoter med de som är genererade i andra studier eftersom vi har använt QSARINS modeller utvecklade för läkemedel för att generera PNEC. I alla tidigare studier har författarna använt ECOSAR, som är utvecklat av USEPA för industrikemikalier, för att generera PNEC. Därför har vi räknat ut en ny max riskkvot på utgående vatten på deras prover genom att använda samma PNEC värde som vi har använt för att åtminstone kunna göra en översiktlig jämförelse (Tabell 7).

I tabell 7 presenteras också uppmätta halter i den här studien med uppmätta halter av narkotikaklassade ämnen i inkommande och utgående vatten rapporterade i några andra studier. Tramadol och odm-tramadol brukar inte ingå i riskbedömning av narkotikaklassade substanser i vetenskaplig litteratur, de jämförvärden på halter som har plockats fram i rapporten Waara och Ehde (2021) och en nyligen publicerad svensk rapport (Malnes et al. 2021) är därför presenterade i tabell 8. De halter som uppmätts av narkotikaklassade substanserna och metaboliter i denna studie uppvisar stora variationen precis som andra studier också uppvisar. Halterna ligger också inom samma intervall men både högre liksom lägre värden har uppmätts i andra studie. För metamfetamin har betydligt högre koncentrationer uppmätts i utgående vatten och en max riskkvot på  $>0,1$  (medium risk) har därför uppmätts i andra studier men inte denna studie. Både THC och THCA har mätts i en spansk studie och både max riskkvoten för THC och THCA är över  $>0,1$  (medium risk). Enligt våra beräkningar i tabell 7 är det därför inga av dessa narkotikaklassade substanser som klassificeras att utgöra en hög risk i utgående vatten (dvs riskkvot  $<1$ ). Däremot har betydligt högre halter av tramadol uppmätts i avloppsvatten och ytvatten i Europa (Zhou et al. 2019 och tabell 8) än vad som gjorts i denna studie. Riskkvoten för en uppmätt halt baserat på medelvärdet angivet i Zhou et al. (2019) på 1127 ng/l ger en riskkvot på 0,7 (medium risk) medan maxvärdet på uppmätt halt är 7731 ng/l ger en riskkvot på 4,9 (hög risk). På utgående avloppsvatten i Sverige (Malnes et al. 2021) har en medianhalt uppmätts på 1800 ng/l vilket motsvarar en riskkvot på 1,6 (hög risk) medan det högst uppmätta värdet på 5800 ng/l ger en riskkvot på 5,1 (hög risk). Tramadol har därför visats sig kunna utgöra en hög risk i utgående vatten i Sverige.



Tabell 7. Uppmätta halter och riskkvoter i utgående vatten. Data är hämtade från en översiktsartikel av Yadav et al. (2017) om inget annat anges.

Substans	Inkommande ARV (ng/l)	Utgående ARV (ng/l)	RQ-utgående Max <sup>2</sup>
<b>Kokain (COC)</b>			
Denna studie	48 (1–353)	3 (n.d.–65)	0,006
Europa	2–1998	Ej rapporterad	
Nederländerna	87–957	10–235	0,02
Nederländerna <sup>1</sup>	363 (135–194)	3 (1–11)	0,001
Storbritannien	5,1–521	0,6–128	0,011
Spanien	4–4700	1–105	0,009
<b>Bensoylekgonin (BE)</b>			
Denna studie	139 (1–701)	18 (n.d.–195)	0,007
Europa	Ej rapporterad	Ej rapporterad	
Nederländerna	260–3701	10–351	0,013
Nederländerna <sup>1</sup>	1463 (570–2907)	20 (7–84)	0,003
Storbritannien	15,8–1544	0,8–1091	0,041
Spanien	9–7500	1–1500	0,056
<b>Tetrahydrocannabinol (THC)</b>			
Denna studie	Ej analyserad	Ej analyserad	
Europa	Ej rapporterad	Ej rapporterad	
Nederländerna	Ej rapporterad	Ej rapporterad	
Nederländerna <sup>1</sup>	Ej rapporterad	Ej rapporterad	
Storbritannien	Ej rapporterad	Ej rapporterad	
Spanien	11,3–127	13–20,5	0,131
<b>THCA</b>			
Denna studie	89 (0,03–341)	n.d. (n.d.–28,8)	0,069
Europa	14–192	Ej rapporterad	
Nederländerna	73–489	11–22	0,052
Nederländerna <sup>1</sup>	378 (289–678)	Ej rapporterad	
Storbritannien	Ej rapporterad	Ej rapporterad	
Spanien	43–402	1,8–71,7	0,170
<b>Amfetamin (AMP)</b>			
Denna studie	219 (0–682)	n.d. (n.d.–587)	0,084
Europa	33–3040	3–376	0,054
Nederländerna	40–1779	4,5–12	0,002
Nederländerna <sup>1</sup>	310 (107–581)	15 (medelvärde)	0,002
Storbritannien	77,2–4310	2–201 (medelvärde)	0,029
Spanien	3–688	0,5–210	0,030
<b>Metamfetamin (MAMP)</b>			
Denna studie	1 (n.d.–39)	2 (n.d.–37)	0,008
Europa	3–376	32–615	0,128
Nederländerna	16–17	<5 (medelvärde)	0,001
Nederländerna <sup>1</sup>	151 (24–278)	33 (13–62)	0,013
Storbritannien	18–39,8	0,4–1,3	<0,001
Spanien	3–277	1,3–90	0,019

<b>MDMA</b>			
Denna studie	9 (n.d.–232)	11 (n.d.–54)	0,005
Europa	32–615	Ej rapporterad	
Nederländerna	12–241	19–222	0,021
Nederländerna <sup>1</sup>	102 (42–207)	56 (17–537)	0,050
Storbritannien	0,7–455	0,6–178	0,017
Spanien	2–598	2–376	0,035

<sup>1</sup> Van der Aa et al. 2013

<sup>2</sup> riskkvoter har beräknats om för de tidigare publicerade studierna och som PNEC värde har de genererade värdena med QSARINS i denna studie använts.

Tabell 8. Jämförhållter av tramadol och odm-tramadol från andra studier.

Substans (ng/l)	Utgående vatten från ARV, denna studie (min-max)	Utgående från ARV <sup>1</sup> (min-max)	Utgående ARV, Sverige (min-max) <sup>2</sup>	Utgående från ARV (medel) <sup>3</sup>	Ytvatten Europa medel (max) <sup>4</sup>
Tramadol	97–667	651–1066	11-5800	757	1127 (7731)
Odm-tramadol	66–567	Inte analys.	inte analys.	122	Inte analys.

<sup>1</sup> Region Stockholm 2019 (intervall för 3 reningsverk)

<sup>2</sup> Malnes et al. (2021)

<sup>3</sup> Rúa Gómez and Püttmann (2012)

<sup>4</sup> Zhou et al. 2019

### 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. Vår erfarenhet av prediktering av i ECOSAR är dock att det inte finns tillräckligt med data för ett minimum testbatteri av marina organismer och dessutom för ganska många av de narkotikaklassade substanserna och metaboliter är det inte ens möjligt att prediktera ekotoxiciteten med ECOSAR.

### 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 kan därför ses som ett worst case scenario för recipienten. Beroende på utspädning och nedbrytningsprocesser i recipienten kommer troligtvis risken 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 narkotikaklassade substanser och läkemedel

kan orsaka andra negativa effekter i akvatiska organismer tex att de påverkar beteende eller endokrina organ och den typen av effekter kan sällan ses i de experimentella studier som används för att bedöma risker i denna rapport.

#### 4. Sammanfattning

Varierande halter av narkotikaklassade substanser och deras metaboliter har detekterats i inkommande och utgående vatten från ARV i Halland. Ibland är också halterna högre ut som tex för tramadol och odm-tramadol vilket också noterats i flera internationella studier. Halterna, liksom reduktion är jämförbara med andra studier men metamfetamin verkar ha betydligt lägre avskiljningsgrad i denna studie. Det kan bero på de låga halterna som detekterats i inkommande vatten.

PNEC värden har genererats för några narkotikaklassade ämnen som inte analyserats i denna studie och bl.a. har kodein och THC och en THC metabolit THC-OH lägre PNEC värden än THCA som är det mest giftig ämnet analyserat i denna studie. Att undersöka närmare vilka andra narkotikaklassade substanser (tex kodein och morfin) som kan tänkas föreligga i höga koncentrationer i utgående vatten från reningsverk i Halland är därför av stort intresse.

Riskkvoter för både inkommande och utgående vatten är alltid under 1 vilket betyder att inga narkotikaklassade substanser eller metaboliter anses ha hög risk i utgående vatten. Högst riskkvot i inkommande vatten har THCA men den minskar avsevärt i utgående vatten eftersom avskiljningen är hög (>90 %). Högst riskkvot i utgående vatten har tramadol tillsammans med metaboliten odm-tramadol med en max riskkvot på 0,6 (medium risk). Det betyder att vid en fördubblad konsumtion av tramadol så överstiger riskkvoten sannolikt 1 i utgående vatten från ARV (hög risk). Med tanke på att tramadol har uppmätts i höga halter i utgående vatten från ARV i en nyligen svensk publicerad studie (Malnes et al. 2021) med riskkvoter på upp till 5 (hög risk) är det av största vikt att både fortsatt analysera tramadol och odm-tramadol i drogepidemiologiska studier och fundera på åtgärder för riskreducering.

Det föreligger en avsaknad på ekotoxikologiska testdata för att generera PNEC på narkotikaklassade substanser och vi har därför använt en mjukvara, QSARINS för prediktion av ekotoxicitet med sk QSAR-modeller. Vi bedömer att dessa modeller har en högre relevans än de modeller som andra forskare har använt och som finns i mjukvaran ECOSAR som är utvecklad för industrikemikalier. MEN, även om modellerna som använts är utvecklade för läkemedel och framtagna enligt OECD:s riktlinjer för QSAR-modeller bör det ändå iaktas en viss försiktighet i tolkning i resultat då PNEC värdena är predikterade. Frånvaron av experimentella testresultat på organismer som lever i marina ekosystem och för andra ekotoxikologiska effekter som hormonstörning är ju också uppenbar. Med andra ord

man bör därför inte, per automatik, utesluta en narkotikaklassad substans för vidare miljöriskbedömning bara för att den i denna studie rapporteras ha en låg risk.

## 5. Tackord

Vi tackar för ett gott samarbete med Linda Wennerholm Länsstyrelsen i Halland och Johan Lindberg, RISE i denna studie. Studien har finansierats med medel från Länsstyrelsen i Halland. Vi tackar också Prof. Paola Gramatica, Universitetet i Insubria, Varese Italien för tillgången till QSARINS.

## 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.

Ansari J. 2018. Occurrence and Risk Assessment of Illicit Drugs in Wastewater Treatment Plants' influent and effluent in Halland County, Sweden: Cocaine, MDMA, Amphetamine, Methamphetamine, and Cannabis. Magisteruppsats, Högskolan i Halmstad.

Ansari J., Lindberg J., Ehde PM & Waara S. 2019. Environmental Risk Assessment of Illicit Drugs in effluents from WWTP and in their recipients. Poster presentation. SETAC conference, Helsingfors 2019.

Archer E., Petrie B., Kasprzyk-Hordern B. & Wolfaardt G.M. 2017. The fate of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs), endocrine disrupting contaminants (EDCs), metabolites and illicit drugs in a WWTPW and environmental waters. *Chemosphere* 174:437-446.

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.

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.

Gimeno N. 2019. Identifying factors affecting the removal of illicit drugs in WWTP: A case study in Halland, Sweden. Magisteruppsats, Högskolan i Halmstad.

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.

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.vattnet.org/wp-content/uploads/2021/02/Rapport140-F%C3%B6rekomst-av-OMP-i-Svenska-ytvatten.pdf>

Petrovic M., Lopez de Alda M.J., Diaz-Cruz S., Postigo C., Radjenovic J., Gros M. & Barcelo D. 2009. Fate and removal of pharmaceuticals and illicit drugs in conventional and membrane bioreactor wastewater treatment plants and by riverbank filtration. *Philosophical Transactions of the Royal Society*. 367:3979-4003.

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 referensnummer 9P06388.

Rosi-Marshall E.J., Snow D., Bartelt-Hunt S.L., Paspalof A. & Tank J.L. 2015. A review of ecological effects and environmental fate of illicit drugs in aquatic ecosystems. *Journal of Hazardous Materials* 282:18-25.

Rúa Gómez P.C. & Püttman W. 2012. Impact of wastewater treatment plant discharge of lidocaine, tramadol, venlafaxine and their metabolites on the quality of surface waters and groundwater. *Journal of Environmental Monitoring* 14:1391-1399.

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

Van der Aa M., Bijlsma L., Emke E., Dijkman E., van Nuijs A.L.N., van de Ven B., Hernandez F., Versteegh A. & Voogt, P.D. 2013. Risk assessment for drugs of abuse in the Dutch watercycle. *Water Research* 47:1848-1857.

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

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

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

Yadav M.K., Short M.D., Aryal R., Gerber C., van den Akker B. & Saint C.P. 2017. Occurrence of illicit drugs in water and wastewater and their removal during wastewater treatment. *Water Research* 124:713-727.

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.