



Miljøministeriet
Naturstyrelsen

Screening for humane lægemidler i vandmiljøet

Titel:	NOVANA-Screeningsundersøgelse for humane lægemidler i vandmiljøet
Emneord:	Punktkilder, spildevand, udledning, renseanlæg, slam, vandmiljø, monitorering, lægemiddelstoffer, sediment, NOVANA.
URL:	www.nst.dk
ISBN:	978-87-7091-532-8
Udgiver:	Miljøministeriet Naturstyrelsen
Ansvarlig institution:	Naturstyrelsen
År:	2015
Sprog:	Dansk
Copyright:	Må citeres med kildeangivelse. Miljøministeriet, Naturstyrelsen
Udgiverkategori:	Statslig
Resume	Screeningsundersøgelsen for humane lægemidler indeholder resultater fra analyser af spildevandsprøver fra ind- og udløb på renseanlæg, marine og ferske vandområder samt slam fra renseanlæg og sedimentprøver fra vandløb.

Indholdsfortegnelse

Forord	4
1. Sammenfatning	5
2. Summary.....	9
3. Indledning.....	13
4. Metoder og materialer	14
4.1 Matricer og prøvetagningssteder	15
4.2 Analysemetoder	19
4.2.1 Vand	19
4.2.2 Slam.....	19
4.2.3 Analyseparametre - spildevand og recipientvand	19
4.2.4 Analyseparametre - slam og sediment.....	20
4.3 Prøvetagning.....	21
4.3.1 Prøvetagning – ind- og udløb renseanlæg	21
4.3.2 Prøvetagning - slam	22
4.3.3 Prøvetagning – vandområder	23
4.3.4 Prøvetagning – sediment	24
4.4 Predicted No Effect concentrations (PNEC) for vandlevende organismer	24
4.4.1 Principper for fastsættelse af PNEC	24
5. Resultater og diskussion	27
5.1 Renseanlæg.....	27
5.1.1 Indløb	27
5.1.2 Udløb.....	28
5.1.3 Slam.....	29
5.1.4 Skæbne for lægemidler i renseanlæg	31
5.2 Vandområder	36
5.2.1 Marint vand	36
5.2.2 Ferskvand.....	37
5.2.3 Sediment	38
5.2.4 Skæbne for lægemidler i vandområder.....	38
6. Konklusioner.....	40
6.1 Lægemiddelstoffer i spildevand samt marine og ferske vandområder	40
6.2 Lægemiddelstoffer i slam og sediment.....	43
Referenceliste.....	44
Bilag 1: Lægemiddelstoffer – indløb og udløb renseanlæg	46
Bilag 2: Lægemiddelstoffer – Renseanlæg slam og sediment	51
Bilag 3: Ekstra Lægemiddelstoffer – Alle vandprøver.....	74
Bilag 4: Analysemetoder - Vandanalyser	95

Forord

Denne screeningsundersøgelse for humane lægemidler indeholder resultater fra analyser af spildevandsprøver fra ind- og udløb på renseanlæg, marine og ferske vandområder samt slam fra renseanlæg og sedimentprøver fra vandløb. Formålet med screeningsundersøgelsen har været at bidrage med viden om tilstedeværelse af miljøfarlige forurenende stoffer i vandmiljøet med henblik på at vurdere behovet for at indrage stoffer i fremtidige overvågningsprogrammer.

Under projektforsløbet har der været nedsat en projektgruppe, som har medvirket ved planlægningen af prøvetagningen, udpegningen af prøvetagningslokaliteter og kommentering af udkastet til rapport. Projektgruppen bestod af:

- Gudrun Frandsen Krog, Naturstyrelsen (formand)
- Berit Borksted, Naturstyrelsen
- Anne Gade Holm, Naturstyrelsen
- Bodil Mose Pedersen, DHI (projektleder)
- Ulf Nielsen, DHI
- Lars Møller Jensen, Eurofins Miljø A/S

Naturstyrelsen stod for udtagning af spildevands- og slamprøver med praktisk bistand fra Eurofins Miljø A/S. Naturstyrelsen og DHI stod for udtagning af prøver i vandområderne. Rapporten er udarbejdet af DHI med bidrag (i form af resultatskemaer) fra underleverandørerne Eurofins Miljø A/S og Institut für Energie- und Umwelttechnik (IUTA), som har udført henholdsvis analyser på vandprøver og slam-/sedimentprøver.

1. Sammenfatning

Denne screeningsundersøgelse for humanlægemidler skal ses i forlængelse af screeningsundersøgelsen fra 2006 under det nationale program for overvågning af vandmiljø og natur (NOVANA), der omfattede 31 humane og veterinære lægemidler i ferskvand (vandfase og sediment), drænvand, grundvand, spildevandsudløb og spildevandsslam [7]. På baggrund af screeningsundersøgelsens resultater blev udvalgte humane lægemidler og østrogener i 2011 tilføjet NOVANA's måleprogram. Måleprogrammet, som er rapporteret her, omfatter lægemiddelstoffer, der ikke tidligere har været inkluderet i nationale overvågningsprogrammer. Til denne screeningsundersøgelse udvalgte Naturstyrelsen i første omgang en række lægemiddelstoffer, som konkret har været omtalt i litteraturen i en miljømæssig sammenhæng. Derudover blev der udvalgt stoffer, som repræsenterer forskellige anvendelsesområder. Forbruget af de udvalgte lægemiddelstoffer er betydeligt, og anvendelsen sker både i den primære sundhedssektor (den del af sundhedsvæsenet, der har den første kontakt med borgerne) og på hospitalerne (den sekundære sundhedssektor). Det har samtidig været et krav, at der skal være pålidelige analysemetoder til rådighed for de stoffer, der er med i screeningsprogrammet. Med de ovennævnte krav in mente kom denne undersøgelse til at omfatte 27 lægemiddelstoffer, som blev analyseret i udvalgte matricer.

Samlet set var formålet med denne screeningsundersøgelse at tilvejebringe oplysninger om humane lægemidlers forekomst i vandmiljøet med henblik på, at Naturstyrelsen kan vurdere, om det er relevant at inddrage nye lægemiddelstoffer i NOVANA-programmet.

Der er fokuseret på humane lægemidler, og derfor indgår der kun prøver fra steder, hvor der kan forventes at være humane lægemidler tilstede, det vil sige i spildevand fra indløb, udløb og i slam på renseanlæg. Derudover blev der udtaget prøver i spildevandspåvirkede ferske og marine vandområder. Undersøgelsen er derfor ikke repræsentativ i forhold til vandområder, der er upåvirket af udløb fra renseanlæg, eller for vandområder generelt. I alt 66 prøver blev analyseret fra følgende steder:

- Renseanlægsindløb og -udløb (6 anlæg: 36 prøver)
- Spildevandsslam (5 anlæg: 17 prøver)
- Ferskvandsområder (4 målestationer, hvoraf de tre var placeret umiddelbart nedstrøms udløb fra renseanlæg i spildevandspåvirkede vandløb)
- Marine vandområder (2 målestationer – begge placeret ved udløb fra renseanlæg)
- Sediment fra ferskvandsområde (1 område nær udløb fra renseanlæg)

Alle de analyserede lægemiddelstoffer er præsenteret efter anvendelsesområde i Tabel 1.1. Fem af de seks renseanlæg, hvorfra der blev udtaget prøver, var avancerede renseanlæg af typen MBNDK (mekanisk, biologisk, nitrifikation, denitrifikation, kemisk), mens det sjette renseanlæg (Sønderup Renseanlæg) er et lavteknologisk mekanisk renseanlæg med en belastning svarende til 250 PE. Belastningen på mekaniske renseanlæg af denne type forventes at afspejle lægemiddelkoncentrationer i spildevand fra ejendomme i "det åbne land".

Denne rapport vurderer af de målte lægemiddelkoncentrationer er baseret på sammenligninger mellem målte lægemiddelkoncentrationer (MEC = Measured Environmental Concentrations) og PNEC (PNEC = Predicted No Effect Concentration) for henholdsvis ferskvandsområder og marine vandområder. PNEC er den højeste koncentration i miljøet, hvor der ikke forventes miljøeffekter. For amoxicillin eksisterer der et miljøkvalitetskrav [12], og for diclofenac er der opstillet et forslag til miljøkvalitetskrav [25].

Når lægemiddelstoffer i vandområder har et MEC/PNEC-forhold > 1 , kan dette indikere, at der kan være risiko for miljøet, hvis der forudsættes, at de målte koncentrationer er repræsentative for den generelle situation på den pågældende lokalitet. Af de 27 lægemiddelstoffer, der er analyseret for er de tre lægemiddelstoffer, der er målt i rensed spildevand og i ferskvandsområder, og som har et MEC_{fersk}/PNEC-forhold > 1 , vist i Tabel 1.3 sammen med minimum- og maksimumkoncentrationer og PNEC_{fersk}. De målte maksimumkoncentrationer er anvendt til at beregne MEC_{fersk}/PNEC_{fersk}-forholdet.

Tabel 1.1: Oversigt over lægemiddelstoffer og deres anvendelsesområder. Lægemiddelstoffer skrevet med kursiv blev analyseret i både vand og slamprøver. De øvrige blev analyseret i vandprøver.

Lægemiddel	Anvendelsesområde
<i>Capecitabin</i> , Tamoxifen	Antineoplastiske og immunsuppressive stoffer (kræftbehandling)
<i>Carbamazepin</i> , <i>Citalopram</i> , Codein, Fentanyl, Propofol, <i>Tramadol</i>	Centralnervesystem
Miconazol	Fordøjelsesorganer og stofskifte, urogenitalsystemet og dermatologiske midler
Amilorid, Atenolol, <i>Bisoprolol</i> , Losartan, <i>Metoprolol</i> , <i>Propranolol</i> ,	Hjerte kredsløb
Amoxicillin, <i>Azithromycin</i> , Ciprofloxacin, <i>Clarithromycin</i> , <i>Erythromycin</i> , Fluconazol, <i>Roxythromycin</i>	Midler mod infektionssygdomme (antibiotika)
<i>Diclofenac</i> , <i>Ibuprofen</i> , <i>Ketoprofen</i> , <i>Naproxen</i> ,	Muskler, led og knogler samt hjerte, kredsløb og sanseorganer (smertestillende lægemidler)
Norethisteron	Urogenitalsystem og kønshormoner (urinvejsinfektioner)

Undersøgelsen viste, at clarithromycin, diclofenac og erythromycin i de spildevandsbelastede vandløb Pøle Å og Tude Å nedstrøms renseanlæg blev målt i maksimumkoncentrationer med et MEC_{fersk}/PNEC_{fersk}-forhold der overstiger 1.

Omfanget af kort- og langtidsstudier for vandlevende organismer, som ligger til grund for PNEC-værdierne, er varierende. PNEC-værdierne for clarithromycin, diclofenac og erythromycin er baseret på forholdsvist grundige studier, og de samlede effektstudier kan således siges at være robuste (usikkerhedsfaktorer (UF) fra 10-50). Det kan således ikke udelukkes, at der potentielt kan forekomme risiko for miljøeffekter af clarithromycin og erythromycin på prøvetagningslokaliteterne i Pøle Å og Tude Å, som begge er tæt på udløb fra renseanlæg, og af diclofenac i Tude Å tæt på udløb.

Prøver udtaget af det rensede spildevand fra renseanlæg viste, at fem lægemiddelstoffer (azithromycin, carbamazepin, citalopram, propranolol og tramadol (UF på 1000)) - udover de tre ovennævnte - blev målt over PNEC. Lægemiddelkoncentrationer i det rensede spildevand kan dog ikke direkte sammenlignes med PNEC, da PNEC referere til koncentrationen i vandområderne efter opblanding/fortynding. Det vil kræve en nærmere vurdering af opblanding/fortynding af udledningen fra de aktuelle renseanlæg for at afgøre, om de målte koncentrationer kan medføre højere koncentrationer end PNEC i de tilstødende vandområder.

Der blev ikke målt koncentrationer over PNEC-værdier i Damhusåen, der var påvirket af overløb fra fælleskloak, eller i Tude Å i målepunktet 2,7 km fra udløb fra renseanlæg. Flere af lægemiddelstofferne blev ikke fundet over detektionsgrænsen. Antallet af prøver hvor lægemidler er fundet over detektionsgrænsen er vist i Tabel 1.2.

Tabel 1.2: Oversigt over antallet af udløbsprøver udtaget på de avancerede renseanlæg hvor der er målt lægemidler over detektionsgrænserne ud af det samlede antal prøver.

Lægemiddel	Renseanlæg ud	Ferskvand	Marint vand
Amiloride	4/15	0/8	0/4
Amoxicillin	0/15	0/8	0/4
Atenolol	15/15	5/8	0/4
Azithromycin	15/15	4/8	1/4
Bisoprolol	0/15	0/8	0/4
Capecitabine	0/15	0/8	0/4
Carbamazepin	15/15	6/8	0/4
Ciprofloxacin	6/15	4/8	0/4
Citalopram	15/15	6/8	3/4
Clarithromycin	2/15	2/8	0/4
Codeine	15/15	8/8	2/4
Diclofenac	15/15	6/8	1/4
Erythromycin	15/15	4/8	0/4
Fentanyl	0/15	0/8	0/4
Fluconazol	15/15	5/8	0/4
Ibuprofen	15/15	8/8	1/4
Ketoprofen	12/15	0/8	0/4
Losartan	15/15	8/8	1/4
Metoprolol	15/15	6/8	0/4
Miconazol	0/15	0/8	0/4
Naproxen	15/15	7/8	0/4
Norethisterone	0/15	0/8	0/4
Propofol	12/15	2/8	0/4
Propranolol	15/15	6/8	0/4
Roxythromycin	15/15	4/8	0/4
Tamoxifen	0/15	0/8	0/4
Tramadol	15/15	8/8	3/4

I vandprøverne fra Øresund - 60-80 m fra udløbet fra Renseanlæg Lynetten (RL) - blev der ikke målt lægemiddelkoncentrationer over detektionsgrænserne. I Roskilde Fjord - 20-30 m fra udløbet fra Bjergmarken Renseanlæg - blev følgende lægemiddelstoffer registreret over detektionsgrænsen, men under PNEC_{marin}: Azithromycin, citalopram, codein (UF på 1000), diclofenac, ibuprofen og losartan (UF på 1000). For 6 af de 27 målte stoffer er detektionsgrænsen højere end PNEC_{marin}. Dette er angivet i tabel 5.12.

Tabel 1.3: Lægemiddelkoncentrationer (minimum- og maksimumkoncentrationer) målt i udløb på avancerede renseanlæg og i ferskvandsområder. MEC/PNEC er beregnet ud fra maksimumkoncentrationer målt i ferskvand. På renseanlæggene er der udtaget 15 udløbsprøver fordelt på 5 renseanlæg. I ferskvand er der udtaget 8 prøver.

µg/l	Renseanlæg		Ferskvand		PNEC _{fersk}	MEC _{fersk} /PNEC _{fersk}
	Min.	Maks.	Min.	Maks.		
Azithromycin	0,025	0,250	<0,001	0,041	0,09	0,5
Carbamazepin	0,11	0,67	<0,05	0,045	0,5	0,1
Ciprofloxacin	0,053	0,14	<0,005	0,063	0,17	0,4
Citalopram	0,13	0,74	<0,001	0,07	0,51	0,1
Clarithromycin	<0,05	0,071	<0,05	0,063	0,06	1,1
Diclofenac	0,15	0,38	<0,01	0,23	0,1*	2,3
Erythromycin	0,059	0,41	<0,05	0,22	0,04	5,5
Propranolol	0,032	0,16	<0,001	0,059	0,1	0,6
Tramadol	0,97	3,7	0,006	1,5	2,25	0,7

* For Diclofenac er der af EU foreslået et miljøkvalitetskrav, som er anvendt [21].

Reduktionsgraderne for lægemiddelstofferne på renseanlæggene blev beregnet ud fra indløbs- og udløbskoncentrationer. Der var stor variation i reduktionsgraderne renseanlæggene imellem, dog bør det fremhæves, at der ikke sker fjernelse af carbamazepin, og at der kun sker en ringe fjernelse af diclofenac på renseanlæg med biologisk rensning (0-24 %). Fjernelsesgraden for ibuprofen er god (> 97 %) på renseanlæg med biologisk rensning.

Sønderup Renseanlæg adskiller sig fra de øvrige renseanlæg ved, at der i udløbet blev målt ca. den samme ibuprofenkoncentration som i indløbet (ca. 16 µg/l), hvilket bekræfter resultater fra

andre undersøgelser, som viser, at anlæg med mekanisk rensning kun har begrænset effekt på fjernelsen af ibuprofen. Derudover havde følgende stoffer på det mekaniske renseanlæg fjernelsesgrader på mindre end 30 %: Ciprofloxacin, citalopram, fluconazol, losartan, metoprolol, miconazol, naproxen, propofol og tramadol.

Der blev udtaget én sedimentprøve, og den blev udtaget i Pøle Å 40 m nedstrøms Hillerød Renseanæg. Lægemiddelkoncentrationerne i sedimentprøven var lavere end middelkoncentrationerne i slam fra renseanlæggene. Sedimentkoncentrationerne i vandløbet udgjorde mellem 30 og 95 % af middelkoncentrationerne i slam fra renseanlæggene.

Ud af de 15 lægemiddelstoffer, der blev analyseret i slam fra renseanlæg, blev der fundet 12 stoffer over detektionsgrænserne. I samtlige slam- og sedimentprøver blev følgende lægemiddelstoffer fundet i koncentrationer over detektionsgrænserne: Carbamazepin, citalopram, metoprolol og propranolol. Metoder til slamanalyser er stadig på udviklingsstadiet, og derfor er detektionsgrænserne for lægemiddelstofferne i slam forholdsvis høje, hvilket betyder, at tre (bisoprolol, ketoprofen og naproxen) af de i alt 15 analyserede stoffer har en detektionsgrænse, der er så høj, at stofferne ikke kunne kvantificeres. Når analyseusikkerheden inkluderes i måleresultaterne, er der ingen markante forskelle i lægemiddelkoncentrationerne målt i slam fra de enkelte renseanlæg.

2. Summary

This screening study for human pharmaceuticals is a continuation of the NOVANA screening study from 2006 under the national program for monitoring of the water environment and the nature (NOVANA). The program included 31 human and veterinary pharmaceuticals in freshwater (water phase and sediment), drainage water, groundwater, sewage discharges, and sewage sludge [7]. Based on the results of the screening study, a number of selected human pharmaceuticals and oestrogens were added to the NOVANA measuring program in 2011. The measuring program, which is reported here, includes pharmaceuticals that have not been embraced in earlier national monitoring programs. Initially the Danish Nature Agency selected a number of pharmaceuticals having been mentioned specifically in literature in an environmental context. Furthermore, substances representing various applications were selected. The consumption of the selected pharmaceuticals is significant being used in primary care (the part of the health care system having the initial contact with the citizens) as well as in hospitals (secondary care). At the same time it has been required that reliable analytical methods for the substances included in the screening programme must be available. Based on the above requirements this study ended up embracing 27 pharmaceuticals, which were analysed in selected matrices.

The overall purpose of this screening study was to provide information about the occurrence of human pharmaceuticals in the water environment allowing the Danish Nature Agency to decide on the relevance of including new pharmaceuticals in the NOVANA program.

The emphasis is on human pharmaceuticals and therefore only samples from places where human pharmaceuticals are expected to be present are included. For instance wastewater from inlets, outlets and in sludge at wastewater treatment plants. Furthermore, samples were taken in freshwater and marine waters influenced by wastewater discharge. Consequently, the study is not representative in relation to waters that are not influenced by WWTP outlets or waterbodies in general. A total of 66 samples from the following sites were analysed:

- WWTP inlets and outlets (6 WWTPs: 36 samples)
- Sludge (5 WWTPs: 17 samples)
- Freshwaters (4 monitoring points of which 3 were placed immediately downstream of a WWTP outlet)
- Marine waters (2 monitoring points – both placed at WWTP outlets)
- Sediment from freshwater (1 area near a WWTP outlet)

In Table 2.1 all the analysed pharmaceuticals are presented according to their application. Five out of six WWTPs were advanced plants of the MBNDC type (Mechanical, Biological, Nitrification, De-nitrification, Chemical), while the sixth one (Sønderup WWTP) was a low technological mechanical plant with a load corresponding to 250 PE. The load of this type of mechanical WWTP is expected to reflect the concentration of pharmaceuticals in wastewater from scattered settlements.

The assessments in this report of the measured concentrations of pharmaceuticals are based on comparisons between the measured concentrations of pharmaceuticals (MEC = Measured Environmental Concentrations) and PNEC (PNEC = Predicted No Effect Contration) for freshwaters and marine waters respectively. PNEC is the highest concentration in the environment, where no environmental impacts are expected. For amoxicillin an environmental quality standard already exists [12] and for diclofenac an environmental quality standard has been proposed [25].

Pharmaceuticals having an MEC/PNEC ratio > 1 may indicate a risk to the environment, if the measured concentrations are representative of the general situation at the location. Three of the 27 analysed pharmaceuticals measured in treated waste water and fresh water bodies had a MEC/PNEC ratio > 1. The three pharmaceuticals are shown in Table 2.3. The maximum concentrations have been used to calculate the MEC/PNEC_{fresh} ratios.

Table 2.1: Analysed pharmaceuticals and their application. The substances marked in italics were analysed in water samples as well as in sludge and sediment samples. The other substances were only analysed in water samples.

Pharmaceutical	Application
<i>Capecitabine</i> , Tamoxifen	Antineoplastic and immunosuppressive agents (cancer treatment)
<i>Carbamazepine</i> , <i>Citalopram</i> , Codeine, Fentanyl, Propofol, <i>Tramadol</i>	Central Nervous System
Miconazol	Alimentary tract and metabolism, urogenital tract and dermatological agents
Amiloride, Atenolol, <i>Bisoprolol</i> , Losartan, <i>Metoprolol</i> , <i>Propranolol</i>	Cardio-vascular diseases
Amoxicillin, <i>Azithromycin</i> , Ciprofloxacin, <i>Clarithromycin</i> , <i>Erythromycin</i> , Fluconazol, <i>Roxythromycin</i>	Anti-infectives (antibiotics)
<i>Diclofenac</i> , <i>Ibuprofen</i> , <i>Ketoprofen</i> , <i>Naproxen</i> ,	Muscles, joints and bones as well as heart, circulation and sensory organs (painkillers)
Norethisterone	Genito urinary system and sex hormones (UTI)

The analysis showed that clarithromycin, diclofenac and erythromycin in the streams Pøle Å and Tude Å loaded by wastewater downstream WWTPs were measured in maximum concentrations with a MEC/PNEC_{fresh} ratio exceeding 1.

The extent of short and long term studies of aquatic organisms, which underlies the PNEC values, varies. The PNEC values for clarithromycin, diclofenac and erythromycin are based on reasonably reliable impact studies and the impact studies are therefore considered to be sturdy (uncertainty factors (UF) ranging from 10 to 50). A potential risk of environmental effects, caused by clarithromycin and erythromycin at sampling sites in Pøle Å and Tude Å, both of which are close to the wastewater treatment plant effluent, cannot be excluded. The same being the case for diclofenac in Tude Å near the waste water outlet. Samples taken from the treated waste water from WWTPs showed that – apart from the three pharmaceuticals mentioned above - five pharmaceuticals (azithromycin, carbamazepine, citalopram, propranolol, and tramadol (UF : 1000)) were measured in concentrations above PNEC. However, the concentrations of pharmaceuticals in the treated waste water cannot be compared directly with PNEC, as PNEC refers to the concentration in the water body. A more detailed assessment of the mixing/dilution of discharged water from the WWTPs in question would be necessary in order to determine whether or not the measured concentrations may lead to concentrations above PNEC in the surrounding waters.

There were not measured concentrations above the detection limit in Damhusåen, which are impacted by overflows from combined sewers, or Tude Å, at the sampling station 2,7 km from the waste water treatment plant effluent. Several of the pharmaceuticals were not found above the detection limit. The number of samples of pharmaceuticals detected above the limits of detection are shown in Table 2.2.

Table 2.2: Overview of the number of pharmaceuticals detected above the limits of detection and the total number of samples. Data is from the advanced waste water treatment plants.

Pharmaceutical	WWTP out	Freshwater	Marine
Amiloride	4/15	0/8	0/4
Amoxicillin	0/15	0/8	0/4
Atenolol	15/15	5/8	0/4
Azithromycin	15/15	4/8	1/4
Bisoprolol	0/15	0/8	0/4
Capecitabine	0/15	0/8	0/4
Carbamazepin	15/15	6/8	0/4
Ciprofloxacin	6/15	4/8	0/4
Citalopram	15/15	6/8	3/4
Clarithromycin	2/15	2/8	0/4
Codeine	15/15	8/8	2/4
Diclofenac	15/15	6/8	1/4
Erythromycin	15/15	4/8	0/4
Fentanyl	0/15	0/8	0/4
Fluconazol	15/15	5/8	0/4
Ibuprofen	15/15	8/8	1/4
Ketoprofen	12/15	0/8	0/4
Losartan	15/15	8/8	1/4
Metoprolol	15/15	6/8	0/4
Miconazol	0/15	0/8	0/4
Naproxen	15/15	7/8	0/4
Norethisterone	0/15	0/8	0/4
Propofol	12/15	2/8	0/4
Propranolol	15/15	6/8	0/4
Roxythromycin	15/15	4/8	0/4
Tamoxifen	0/15	0/8	0/4
Tramadol	15/15	8/8	3/4

Pharmaceuticals above the detection limits were not found in the water samples from Øresund sampled 60-80 meters from the Lynetten WWTP effluent. In Roskilde Fjord, in samples taken 20-30 meters from Bjergmarken WWTP effluent, the following pharmaceuticals were detected above the detection limit but below $PNEC_{\text{marine}}$: Azithromycin, citalopram, codein (UF : 1000), diclofenac, ibuprofen and losartan (UF : 1000). Six out of 27 measured pharmaceuticals had detection limits higher than $PNEC_{\text{marin}}$. These are shown in Tabel 5.12.

Table 2.3: Outline of minimum and maximum concentrations of pharmaceuticals in outlet from WWTPs and in freshwaters. $MEC_{\text{fresh}}/PNEC_{\text{fresh}}$ has been calculated based on the maximum concentrations in freshwater.

$\mu\text{g/l}$	WWTP		Freshwater		$PNEC_{\text{fresh}}$	$MEC_{\text{fresh}}/PNEC_{\text{fresh}}$
	Min.	Max.	Min.	Max.		
Azithromycin	0,025	0,250	<0,001	0,041	0,09	0,5
Carbamazepin	0,11	0,67	<0,05	0,045	0,5	0,1
Ciprofloxacin	0,053	0,14	<0,005	0,063	0,17	0,4
Citalopram	0,13	0,74	<0,001	0,07	0,51	0,1
Clarithromycin	<0,05	0,071	<0,05	0,063	0,06	1,1
Diclofenac	0,15	0,38	<0,01	0,23	0,1*	2,3
Erythromycin	0,059	0,41	<0,05	0,22	0,04	5,5
Propranolol	0,032	0,16	<0,001	0,059	0,1	0,6
Tramadol	0,97	3,7	0,006	1,5	2,25	0,7

* For diclofenac an environmental quality standard proposed by the EU has been used [21].

The reduction rate calculated for pharmaceuticals at the WWTPs were based on the inlet and outlet concentrations. The results showed great variation in reduction rate between WWTPs. It should be emphasised that there were no removal of carbamazepine and only limited removal of diclofenac (0-24 %) at WWTPs with biological treatment. WWTPs with biological treatment, however, yields a sound removal ratio of ibuprofen (> 97 %).

Sønderup WWTP differs from the other WWTPs by having approximately the same ibuprofen concentration in the outlet as in the inlet (about 16 $\mu\text{g/l}$), which confirms the results from other studies indicating that mechanical treatment plants have limited effect on the removal of ibuprofen. Furthermore, the mechanical WWTPs were found to have a removal rate below 30 % for

the following substances: Ciprofloxacin, citalopram, fluconazol, losartan, metoprolol, miconazol, naproxen, propofol and tramadol.

Only one sediment sample was taken. This was sampled 40 meter downstream Hillerød WWTP in Pøle Å. In general, the concentrations of pharmaceuticals in this sample were below the average concentrations in sludge from the WWTPs. The concentrations of pharmaceuticals in the sediment sample corresponded to between 30 and 95 % of the average concentrations in sludge from WWTPs.

Among the 15 pharmaceuticals that were analysed in sludge from WWTPs, 12 were found in concentrations above the detection limits. In all the sludge and sediment samples the following pharmaceuticals were found in concentrations above the detection limits: Carbamazepin, citalopram, metoprolol, and propranolol. Methods for sludge and sediment analyses are still under development and consequently the detection limits for pharmaceuticals in sludge are relatively high. This means that three (bisoprolol, ketoprofen and naproxen) of the 15 analysed substances had a detection limit too high to quantify the substances. When the analytical uncertainties are included in the measured results, there are no pronounced differences in the concentrations of pharmaceuticals measured in sludge from the WWTPs.

3. Indledning

Med EU's vandrammedirektiv [1] og miljømålsloven [2] er Danmark forpligtet til at kende omfanget af miljøfarlige forurenende stoffer, der udledes i væsentlige mængder til vandmiljøet. NOVANA-programmets stofliste indeholder derfor en række miljøfarlige forurenende stoffer. Screeningsundersøgelser af miljøfarlige forurenende stoffer indgår i strategien for inddragelse af eventuelle nye stoffer i overvågningen.

I 2006 blev der gennemført en NOVANA-screeningsundersøgelse af 31 humane og veterinære lægemidler i ferskvand (vandfase og sediment), drænvand, grundvand, spildevandsudløb og spildevandsslam [7]. På baggrund af screeningsundersøgelsens resultater blev udvalgte humane lægemidler og østrogen i 2011 tilføjet NOVANA's måleprogram [8].

Siden screeningsundersøgelsen i 2006 er der - bl.a. via midler fra den miljøteknologiske handlingsplan, hvor emnet blev prioriteret - kommet ny viden til om risikoen for, at humane lægemidler kan medføre uønskede effekter i vandmiljøet [3], [4], [5], [6].

På baggrund af ovenstående og som opfølgning på den tidligere gennemførte screeningsundersøgelse har der været behov for gennemførelse af en ny screeningsundersøgelse for humane lægemidler. Formålet med screeningsundersøgelsen, som er rapporteret her, er at tilvejebringe oplysninger om udvalgte humane lægemidlers forekomst i vandmiljøet med henblik på, at Naturstyrelsen kan vurdere behovet for eventuelt at inddrage nye lægemidler i overvågningen.

Lægemiddelstofferne i dette måleprogram blev udvalgt ud fra stoffernes miljømæssige betydning og omfatter i alt 27 stoffer. Der har været foretaget analyser af prøver fra: spildevand i indløb og udløb på renseanlæg, renseanlægsslam, vand fra ferske og marine vandområder og sediment.

Prøvetagningslokaliteterne blev fastlagt af projektgruppen på baggrund af forslag fra DHI. Der blev i alt udtaget 66 prøver, heraf 48 vandprøver og 18 slamprøver/sedimentprøver. Prøverne blev udtaget fra 6 renseanlæg, 4 lokaliteter i vandløb og 2 i fjord og hav. Hver vandprøve blev som nævnt analyseret for 27 lægemiddelstoffer, og resultaterne blev efterfølgende databehandlet og vurderet i relation til lægemiddelforbrug, renseeffektivitet og Predictet No Effect Concentration (PNEC) i ferske og marine vandområder. Derudover blev yderligere 75 ekstra lægemiddelstoffer analyseret i vandprøverne, fordi stofferne var inkluderet i de analysepakker, som analyseprogrammet omfattede. Analyseresultaterne for disse 75 stoffer er præsenteret i Bilag 3.

4. Metoder og materialer

Til dette NOVANA-screeningsprogram for humane lægemidler blev der, som er vist i Tabel 4.1. udvalgt i alt 27 stoffer. Lægemiddelstofferne er inddelt efter deres anvendelsesområder. Inden for de nævnte kategorier findes de største forbrug især blandt de lægemidler, som anvendes mod smerter, til bekæmpelse af infektionssygdomme, ved hjerte- og kredsløbssygdomme samt ved sygdomme i centralnervesystemet. De nævnte lægemidler anvendes både i den primære sundhedssektor (den del af sundhedsvæsenet, der har den første kontakt med borgerne) og på hospitalerne (den sekundære sundhedssektor).

Tabel 4.1: Kategorisering af lægemidler efter deres anvendelsesområde. V og S angiver, om lægemiddelstofferne er analyseret i vand- og/eller slam- og sedimentsprøver. ATC-koderne er den internationale kode for lægemidlets anvendelsesområde. Her er anvendt en kort beskrivelse af anvendelsesområderne.

Lægemiddel	ATC-koder	Vand/Slam	Anvendelsesområde
Capecitabin Tamoxifen	Lo1BCo6 Lo2BA01	V/S V	Antineoplastiske og immunsuppressive stoffer (kræftbehandling)
Carbamazepin Citalopram Fentanyl Propofol Codein Tramadol	No3AF01 No6AB04 No1AH01; No2AB03 No1AX10 Ro5DA04; No2AA59 No2AX02	V/S V/S V V V V/S	Centralnervesystem
Miconazol	A01AB09; G01AF04; D01AC02	V	Fordøjelsesorganer og stofskifte, urogenitalsystemet og dermatologiske midler
Propranolol Amilorid Atenolol Bisoprolol Losartan Metoprolol	Co7AA05 Co3EA01 Co7AB03 Co7AB07 Co9CA01 Co7AB02	V/S V V V V V/S	Hjerte kredsløb
Amoxicillin Azithromycin Clarithromycin Erythromycin Fluconazol Roxythromycin Ciprofloxacin	Jo1CA04 Jo1FA10 Jo1FA09 Jo1FA01 Jo2AC01 Jo1FA06 So1AX13; So2AA15; Jo1MA02	V V/S V/S V/S V V/S V/S	Midler mod infektionssygdomme (antibiotika)
Diclofenac Ketoprofen Naproxen Ibuprofen	Mo1AB05; So1BC03; Mo2AA15 Mo2AA10; Mo1AE01; Mo1AE02 Mo2AA13; Mo1AE01; Co1EB16	V/S V/S V/S V/S	Muskler, led og knogler samt hjerte, kredsløb og sanseorganer (smertestillende lægemidler)
Norethisteron	Go3AC01	V	Urogenitalsystem og kønshormoner (urinvejsinfektioner)

Lægemiddelstofferne i denne screeningsundersøgelse blev udvalgt ud fra en række kriterier, som skulle sikre, at:

- Flest mulige stofgrupper (anvendelsesområder) blev repræsenteret.
- De stoffer, som anvendes mest, blev repræsenteret.
- Stoffer, som har været konkret omtalt i miljøsammenhæng, kom med (carbamazepin, amoxicillin, ibuprofen, diclofenac).

De udvalgte stoffer har på en eller anden måde har været omtalt i en række projekter om lægemiddelstoffer i miljøet [3], [4], [5], [6]. Antallet af analyseparametre for spildevandsslam og sediment var mindre end antallet af parametre for vandige matricer (Tabel 4.1). Årsagen hertil er dels, at der mangler analysemetoder, og dels at en del af lægemiddelstofferne primært udledes til vandmiljøet og ikke bindes til spildevandsslam eller sediment.

4.1 Matricer og prøvetagningssteder

I NOVANA-screeningsundersøgelsen for lægemidler, som DMU gennemførte i 2006 [7], blev der analyseret prøver fra indløb og udløb fra renseanlæg, spildevandsslam, vandløb med forventet påvirkning af gylleudbringning samt vandløb med afløb fra dambrug, grundvand og drænvand. I denne undersøgelse er der fokuseret på humane lægemidler, og derfor indgår der ingen prøver fra vandløb påvirket af gylle og/eller dambrug. I den tidligere undersøgelse af spildevand fra indløb, udløb og slam på renseanlæg blev der påvist tilstedeværelse af lægemiddelstoffer alle de nævnte steder. Det er baggrunden for, at der i denne undersøgelse er fokuseret på prøver fra følgende målestationer:

- Renseanlægsindløb (6 anlæg)
- Renseanlægsudløb (6 anlæg)
- Spildevandsslam (5 anlæg)
- Ferskvandsområde, der får tilført spildevand fra renseanlæg **med** hospital i oplandet (3 områder)
- Ferskvandsområde, der får tilført spildevand fra renseanlæg **uden** hospital i oplandet (1 område)
- Marint vandområde, der får tilført spildevand fra renseanlæg **med** hospital i oplandet (2 områder)
- Sediment fra ferskvandsområde (1 område).

De valgte målestationer og antallet af prøver udtaget på de enkelte stationer fremgår af Tabel 4.2. I de tilfælde, hvor der blev udtaget prøver i vandområdet, som de udvalgte renseanlæg udleder til, er vandområdet nævnt umiddelbart efter renseanlægget. Den geografiske placering af målestationerne fremgår af Figur 4.1.

Tabel 4.2: Oversigt over prøvetagningssteder, matricer samt antallet af prøver, der er udtaget hvert sted. Bjergmarken Renseanlæg har udløb i Roskilde Fjord, Hillerød Renseanlæg har udløb i Pøle Å, Renseanlæg Lynetten (RL) har udløb i Øresund, Slagelse Renseanlæg har udløb i Skidenrenden, der udleder til Tude Å, Spildevandscenter Avedøre (SCA) har udløb i Køge Bugt, Sønderup Renseanlæg har udledning til Tude Å. Sønderup Renseanlæg har udledning i Tude Å opstrøms udledningen fra Slagelse Renseanlæg.

Målestation	Indløb renseanlæg	Udløb renseanlæg	Slam	Ferskvand	Marint vand	Sediment
Bjergmarken Renseanlæg Roskilde Fjord	3	3	3		2	
Hillerød Renseanlæg Pøle å	3	3	3	2		1
Renseanlæg Lynetten (RL) Øresund	3	3	4		2	
Slagelse Renseanlæg Skidenrenden Å (nedstrøm Slagelse Renseanlæg)	3	3	3	2		
Spildevandscenter Avedøre (SCA) Damhusåen/Harrestrup Å	3	3	4	2		
Sønderup Renseanlæg Tude Å (nedstrøm Sønderup Renseanlæg)	3	3		2		
Sum	18	18	17	8	4	1

Hillerød og Slagelse Renseanlæg har begge hospitaler i oplandet, og de udleder til to vandløb - henholdsvis Pøle Å og Tude Å (se Tabel 4.4). Renseanlæg Lynetten (RL), Spildevandscenter Avedøre (SCA) og Bjergmarken Renseanlæg har også hospitaler i kloakoplandene, og disse renselanlæg udleder til marine vandområder (Øresund, Køge Bugt og Roskilde Fjord). Alle de nævnte renselanlæg er avancerede renselanlæg af typen MBNDK (mekanisk, biologisk, nitrifikation, denitrifikation, kemisk fældning). Tilsammen behandler disse anlæg ca. 14 % af den samlede spildevandsmængde i Danmark, der ledes til renselanlæg med en kapacitet større end 30 PE.

Bjergmarken Renseanlæg, som ligger ved Roskilde, leder det rensede spildevand ud i Roskilde Fjord via en 400 m lang rørledning (se Tabel 4.3).

Harrestrup Å har tilløb fra en række mindre vandløb (Rogrøft, Bymoserenden, Ballerup-Skovlunde Skelgrøft, Sømose og Kagså). Harrestrup Å løber til Damhussøen, og efter søen kaldes vandløbet Damhusåen, og den løber ud i Kalvebod. Å-systemet modtager spildevand i nedbørssituationer, hvor kloaknettet i det omgivende opland er overbelastet.

Tabel 4.3: Prøvetagningssteder og –tidspunkter for vand og sedimentprøver udtaget i vandområder

Lokalitet	Stationsoplysninger	Prøvetype	Prøvetagningstidspunkt
Øresund	55,69895; 12,64375 (60-80 m fra udløb Renseanlæg Lynetten)	Marint vand	24.09.12
		Marint vand	26.09.12
Roskilde Fjord	55,663177; 12,074016 (wgs84) (20-30 m fra udløb fra Bjergmarkens Renseanlæg)	Marint vand	24.09.12
		Marint vand	26.09.12
Damhusåen/Harrestrup Å	DMU 530028	Ferskvand Ferskvand	19.09.12 10:30 27.09.12 09:20
Pøle Å	1328 40 m nedstrøms Hillerød Renseanlæg*	Ferskvand	19.09.12 11:20
		Ferskvand	27.09.12 10:05
		Sediment	03.10.12 11:30
Skidenrenden	90 m nedstrøms Slagelse Renseanlæg**	Ferskvand	25.09.12 12:40
		Ferskvand	27.09.12 13:20
Tude Å	220120 2,7 km nedstrøms Sønderup Renseanlæg	Ferskvand	25.09.12 11:45
		Ferskvand	27.09.12 12:55

*Pøle Å er pågældende sted ca. 1,65 meter bred og ca. 20 cm dyb. Spildevandsmængden fra Hillerød Renseanlæg er omkring 160 l/s. Spildevandsmængden fra renseanlægget udgør en væsentlig andel af vandføringen i Pøle Å.

** Skidenrenden er pågældende sted ca. 4,5 meter bred og ca. 70 cm dyb. Spildevandsmængden fra Slagelse Renseanlæg er omkring 130 l/s. Skidenrenden er spildevandspåvirket.



Figur 4.1: Geografisk placering af prøvetagningspunkter

Sønderup Renseanlæg blev valgt som repræsentant for et anlæg med mekanisk rensning. Anlægget udleder til Tude Å opstrøms udløbspunktet for Slagelse Renseanlæg. Til belysning af effekten af spildevandsudledning fra to forskellige renseanlægstyper blev der udtaget prøver to steder i Tude Å-systemet. Nedstrøms Slagelse Renseanlæg i Skidenrenden (tilløb til Tude Å) blev der udtaget prøver 90 m fra udløbet. Sønderup Renseanlæg ligger nærmest åens udspring, og her blev udtaget prøver 2,7 km nedstrøms renseanlægget. Opstrøms Sønderup Renseanlægs udløb har Bjørnevad Å forbindelse til Tude Å, og Dianalund Renseanlæg har udledning til Bjørnevad Å. Dianalund Renseanlæg er belastet med hospitalsspildevand. Dette kan have betydning ved vurderingen af lægemiddelkoncentrationer målt i Tude Å (sektion 5.2.2).

Tabel 4.4: Data for de renseanlæg, hvor der har været udført prøvetagning af spildevand og slam

Renseanlæg	Type	Kapacitet (PE)	Belastning (PE) (2011)	Flow (målt) m ³ /d	Flow (beregnet) m ³ /d	Flow (2011) m ³ /år	Antal hospitaler	Udløb til vandområde
Bjergmarken	MBNDK	125.000	66.571	14.208	19.971	7.289.475	2	Roskilde Fjord (marin)
Hillerød	MBNDKF	60.000	56.861	13.057	17.058	6.226.292	1	Pøle Å (fersk)
RL	MBNDK	750.000	571.163	331.728	171.349	62.542.371	5	Øresund (marin)
Slagelse	MBNDKL	115.000	44.600	22.165	13.454	4.910.732	1	Skidenrenden, Tude Å (fersk)
SCA	MBNDK	320.000	238.536	78.072	79.415	28.986.329	2	Køge Bugt (marin)
Sønderup	M	750	250		75	27.375	0	Tude Å (fersk)

På alle renseanlæg undtagen Sønderup Renseanlæg blev der udtaget slamprøver, og i Pøle Å blev der nedstrøms Hillerød Renseanlæg udtaget en sedimentprøve.

4.2 Analysemetoder

Alle de indsamlede vand- og slamprøver blev afleveret til Eurofins Miljø A/S, som derefter distribuerede prøverne til analyselaboratorierne (Eurofins Sofia, Berlin, Tyskland, Eurofins Environment, Lidköping, Sverige og IUTA, Tyskland). Oplysningerne om de analysemetoder, der var anvendt til vandanalyserne, blev indhentet af Eurofins Miljø A/S. I tabel 4.6 er det angivet om analyserne er udført akkrediteret.

4.2.1 Vand

Vandanalyserne blev udført af to laboratorier. Eurofins Sofia, Berlin, Tyskland gennemførte akkrediterede analyser af parametrene vist i Tabel 4.5, hvor den anvendte testmetode er angivet. Testkoden refererer til de mere detaljerede beskrivelser af analyserne, som findes i Bilag 2.

Tabel 4.5: Analyseparametre udført akkrediteret af Eurofins Sofia, Berlin, Tyskland. Testkoden refererer til metodebeskrivelser i Bilag 4.

Lægemiddel	Testkode	Testmetode
Amoxicillin	SFO18	LC-MS-MS
Capecitabin	SFO18	LC-MS-MS
Carbamazepin	SFO09	LC-MS-MS
Propofol	SFO0N	LC-MS-MS
Erythromycin	SFO18	LC-MS-MS
Clarithromycin,	SFO18	LC-MS-MS
Roxithromycin,	SFO18	LC-MS-MS
Fluconazol	SFO09	LC-MS-MS
Miconazol	SFO09	LC-MS-MS
Metoprolol	SFO09	LC-MS-MS
Bisoprolol	SFO09	LC-MS-MS

Alle de øvrige lægemiddelanalyser i vandprøver blev udført af Eurofins Environment, Lidköping, Sverige, som ikke- akkrediteret analyse. I Bilag 4 findes en generel beskrivelse for håndtering af vandprøver, der blev analyseret for lægemiddelstoffer, samt en beskrivelse af de overordnede principper for analyserne.

4.2.2 Slam

Analyserne på slam- og sedimentprøver blev udført af IUTA, Tyskland. Slamprøverne og sedimentprøven blev frysetørret inden analyse. Tørstofindholdet i prøverne blev bestemt ved at veje prøverne før og efter frysetørringen. Derefter blev de tørrede prøver homogeniseret i en morter og opbevaret i glasflasker indtil analyse.

Til ekstraktion af lægemiddelstofferne i de frysetørrede prøver blev der anvendt ASE (Accelerated Solvent Extraction). Analysen blev udført i henhold til DIN 32633 [24], og der blev anvendt metanol til ekstraktionen, som udførtes ved 100°C og 100 bar. Efterfølgende blev metanolen dampet væk således, at ekstraktet blev næsten tørt. Ekstraktet blev opløst i ca. 4 ml vand, og prøven blev analyseret ved hjælp af LC-MS (Liquid Chromatography – Mass Spectrometry). Analyserapporten, der er præsenteret i Bilag 2, indeholder specifikationer for de gennemførte analyser.

4.2.3 Analyseparametre - spildevand og recipientvand

Tabel 4.6 indeholder en oversigt over alle de lægemiddelstoffer, der har været analyseret i vandprøver. I tabellen er tillige anført ATC-koder, CAS-nr., detektionsgrænser, testmetode,

analyseusikkerhed bestemt som U_{rel} (den relative usikkerhed) og U_{abs} (absolut usikkerhed), og endelig er det anført, om analysen blev udført akkrediteret.

Tabel 4.6: Oversigt over analyseparametre for vandprøver. U_{rel} er den ekspanderede måleusikkerhed på højt koncentrationsniveau (relativ værdi), og U_{abs} er den ekspanderede måleusikkerhed på lavt koncentrationsniveau. Måleusikkerheden er estimeret i henhold til Bekendtgørelse om miljømålinger [11].

Lægemiddelstoffer	ATC-kode	CAS-nr.	Detektionsgrænse [$\mu\text{g/l}$]	Testmetode	U_{rel} [%]	U_{abs} [$\mu\text{g/l}$]	Akkrediteret
Amilorid	Co3DB01	2016-88-8	0,010	LC-MS-MS	70	0,070	Nej
Amoxicillin	J01CA04	26787-78-0	0,050	LC-MS-MS/GC-MS	20	0,100	Ja
Atenolol	Co7AB03	29122-68-7	0,010	LC-MS-MS	70	0,070	Nej
Azithromycin	J01FA10	83905-01-5	0,010	LC-MS-MS	70	0,070	Nej
Bisoprolol	Co7AB07	66722-44-9	0,050	LC-MS-MS	20	0,100	Ja
Capecitabin	L01BC06	154361-50-9	0,010-0,050	LC-MS-MS	20	0,020-0,100	Ja
Carbamazepin	No3AF01	298-46-4	0,050	LC-MS-MS	20	0,100	Ja
Ciprofloxacin	J01MA02; S01AX13	93106-60-6	0,050	LC-MS-MS	70	0,350	Nej
Citalopram	No6AB04	59729-33-8	0,010	LC-MS-MS	70	0,070	Nej
Clarithromycin	J01FA09	81103-11-9	0,050	LC-MS-MS	20	0,100	Ja
Codeine	No2AA59; R05DA04	76-57-3	0,020	LC-MS-MS	70	0,140	Nej
Diclofenac	M01AB05	15307-86-5	0,010	LC-MS-MS	70	0,070	Nej
Doxycyclin	J01AA02	564-25-0	0,010	LC-MS-MS	70	0,070	Nej
Erythromycin	J01FA01	114-07-8	0,050	LC-MS-MS	20	0,100	Ja
Fentanyl	No1AH01; No2AB03	437-38-7	0,005	LC-MS-MS	70	0,035	Nej
Fluconazol	J02AC01	86386-73-4	0,010-0,050	LC-MS-MS	20	0,100	Ja
Ibuprofen	Co1EB16; M01AE01	15687-27-1	0,010	LC-MS-MS	70	0,070	Nej
Ketoprofen	M01AE03; M02AA10	22071-15-4	0,010	LC-MS-MS	70	0,070	Nej
Losartan	Co9CA01	114798-26-4	0,010	LC-MS-MS	70	0,070	Nej
Metoprolol	Co7AB02	54384-51-1	0,050	LC-MS-MS	20	0,100	Ja
Miconazol	A01AB09; D01AC02; G01AF04	22916-47-8	0,010-0,050	LC-MS-MS	20	0,100	Ja
Naproxen	M01AE02	22204-53-1	0,010	LC-MS-MS	70	0,070	Nej
Norethisteron	G03AC01	68-22-4	0,050	LC-MS-MS	70	0,350	Nej
Propanolol	Co7AA05	525-66-6	0,010	LC-MS-MS	70	0,070	Nej
Propofol	No1AX10	2078-54-8	0,010-0,050	GC-MS	20	0,002-0,100	Ja
Roxithromycin	J01FA06	80214-83-1	0,050	LC-MS-MS	20	0,100	Ja
Tamoxifen	L02BA01	10540-29-1	0,010	LC-MS-MS	70	0,070	Nej
Tramadol	No2AX02	46941-76-8/27203-92-5	0,010	LC-MS-MS	70	0,070	Nej

4.2.4 Analyseparametre - slam og sediment

Tabel 4.7 indeholder en oversigt over alle lægemiddelstoffer analyseret i slam og sedimentprøver. I tabellen er tillige anført ATC-koder, CAS-nr., detektionsgrænser og testmetode. Analysemetoderne for slam er fortsat under udvikling, og derfor er ingen af slamanalyserne udført akkrediteret. Måleusikkerheden er i Bilag 2 vist for alle de gennemførte slam-/sedimentanalyser. Usikkerhederne er bestemt i henhold til DIN 32633 draft (2012-07-23) [24].

Tabel 4.7: Oversigt over analyseparametre for slam og sediment

Lægemiddel-stoffer	ATC-code	CAS-nr.	Detektions-grænse (LOQ) µg/g TS	Testmetode
Azithromycin	Jo1FA10	83905-01-5	0,020	LC-MS/MS
Bisoprolol	Co7AB07	66722-44-9	0,020	LC-MS/MS
Capecitabin	Lo1BC06	154361-50-9	0,010	LC-MS/MS
Carbamazepin	No3AF01	298-46-4	0,010	LC-MS/MS
Citalopram	No6AB04	59729-33-8	0,020	LC-MS/MS
Clarithromycin	Jo1FA09	81103-11-9	0,010	LC-MS/MS
Diclofenac	Mo1AB05	15307-86-5	0,010	LC-MS/MS
Erythromycin*	Jo1FA01	114-07-8	0,010	LC-MS/MS
Ibuprofen	Co1EB16; Mo1AE01	15687-27-1	0,050	LC-MS/MS
Ketoprofen	Mo1AE03; Mo2AA10	22071-15-4	0,200	LC-MS/MS
Metoprolol	Co7AB02	54384-51-1	0,020	LC-MS/MS
Naproxen	Mo1AE02	22204-53-1	0,400	LC-MS/MS
Propanolol	Co7AA05	525-66-6	0,010	LC-MS/MS
Roxithromycin	Jo1FA06	80214-83-1	0,010	LC-MS/MS
Tramadol	No2AX02	46941-76-8 27203-92-5	0,050	LC-MS/MS

* Erythromycin blev bestemt som dehydratoerythromycin

4.3 Prøvetagning

Prøvetagning af spildevand fra ind- og udløb samt slam fra renseanlægene blev foretaget af Eurofins Miljø A/S. Prøvetagning blev udført i henhold til Teknisk Anvisning for Punktkilder [8]. Med undtagelse af spildevandsprøver fra Sønderup Renseanlæg blev alle spildevandsprøver udtaget flowproportionalt. På Sønderup Renseanlæg blev prøverne udtaget tidsproportionalt. Spildevandsprøver blev efter aftale med Naturstyrelsen opsamlet i PE-plastdunke.

4.3.1 Prøvetagning – ind- og udløb renseanlæg

Prøvetagningen af spildevand fra ind- og udløb på renseanlæg blev gennemført i perioden fra d. 18. september til d. 11. oktober 2012. Alle prøverne blev udtaget på hverdage, og prøvetagningstidspunkterne på de enkelte renseanlæg fremgår af Tabel 4.8. Desuden er flowet i prøvetagningsperioden vist. Ved prøvetagningerne blev renseanlæggenes eget flowmåler- og prøvetagningsudstyr anvendt.

Tabel 4.8: Prøvetagningssteder og –tidspunkter på renseanlæg. På alle anlæg undtagen Sønderup Renseanlæg er prøverne udtaget flowproportionalt (Sønderup Renseanlæg tidsproportionalt). Prøvetagningen på Bjergmarken Renseanlæg er i både indløb og udløb styret af flowmåleren i tilløbet, mens prøvetagningen på de øvrige renseanlæg er styret af flowmåleren i henholdsvis indløb og udløb.

Renseanlæg	Prøvested	Nr.	Prøvetagningstidspunkt	Flow m ³ /d
Bjergmarken	Indløb	1	18.09.12 12:40 - 19.09.12 12:40	20.040
	Indløb	2	19.09.12 10:00 - 20.09.12 10:00	11.310
	Indløb	3	20.09.12 10:00 - 21.09.12 10:00	11.276
	Udløb	1	18.09.12 12:40 - 19.09.12 12:40	20.040
	Udløb	2	19.09.12 10:00 - 20.09.12 10:00	11.310
	Udløb	3	20.09.12 10:00 - 21.09.12 10:00	11.276
Hillerød	Indløb	1	18.09.12 09:30 - 19.09.12 09:30	19.678
	Indløb	2	19.09.12 09:30 - 20.09.12 09:30	10.300
	Indløb	3	20.09.12 09:30 - 21.09.12 10:00	11.080
	Udløb	1	18.09.12 09:30 - 19.09.12 09:30	18.323
	Udløb	2	19.09.12 09:30 - 20.09.12 09:30	8.800
	Udløb	3	20.09.12 09:30 - 21.09.12 09:30	10.160
RL*)	Indløb	1	24.09.12 07:00 - 25.09.12 07:00	327.486
	Indløb	2	25.09.12 07:00 - 26.09.12 07:00	311.200
	Indløb	3	26.09.12 07:00 - 27.09.12 07:00	356.497
	Udløb, A+B/C	1	24.09.12 07:00 - 25.09.12 07:00	268.910
	Udløb, A+B/C	2	25.09.12 07:00 - 26.09.12 07:00	259.600
	Udløb, A+B/C	3	26.09.12 07:00 - 27.09.12 07:00	276.652
Slagelse	Indløb	1	24.09.12 09:00 - 25.09.12 09:00	19.388
	Indløb	2	25.09.12 10:00 - 26.09.12 10:00	23.238
	Indløb	3	26.09.12 10:00 - 27.09.12 09:30	27.135
	Udløb	1	24.09.12 09:00 - 25.09.12 09:00	17.388
	Udløb	2	25.09.12 10:00 - 26.09.12 10:00	21.171
	Udløb	3	26.09.12 10:00 - 27.09.12 09:30	24.670
SCA	Indløb	1	08.10.12 07:00 - 09.10.12 07:00	78.011
	Indløb	2	09.10.12 07:15 - 10.10.12 07:15	102.557
	Indløb	3	10.10.12 07:00 - 11.10.12 07:00	58.342
	Udløb	1	08.10.12 07:00 - 09.10.12 07:00	76.814
	Udløb	2	09.10.12 07:00 - 10.10.12 07:00	93.046
	Udløb	3	10.10.12 07:00 - 11.10.12 07:00	59.664
Sønderup	Indløb	1	24.09.12 09:45 - 25.09.12 09:45	
	Indløb	2	25.09.12 10:00 - 26.09.12 10:00	
	Indløb	3	26.09.12 10:00 - 27.09.12 08:00	
	Udløb	1	24.09.12 09:45 - 05.09.12 09:45	
	Udløb	2	25.09.12 10:00 - 26.09.12 10:00	
	Udløb	3	26.09.12 10:15 - 27.09.12 08:15	

*) På RL løber det rensede spildevand fra behandlingslinjerne A og B sammen i et udløb. Spildevandsprøver blev blandet forholdsmæssigt med udløb C. Udløbsflow er korigeret for bypass (58.567, 51.600 og 79.845 m³/d).

På RL var der by-pass på alle tre dage, hvor der blev udtaget prøver. Det vil sige, at spildevandsmængden i indløbet var større end den hydrauliske kapacitet for den biologiske rensning, og derfor blev en del af spildevandet efter den primære bundfældning ledt direkte til Øresund. Volumen af bypass de tre dage var henholdsvis 58.567, 51.600 og 79.845 m³/d.

4.3.2 Prøvetagning - slam

Datoerne for udtagning af slamprøver fremgår af Tabel 4.9. Alle prøver blev udtaget efter slamafvanding, og stedet for udtagningen fremgår ligeledes af Tabel 4.9. Dog blev prøverne på Slagelse Renseanlæg udtaget efter forafvanderen, hvor TS-koncentrationen var lavere end på de øvrige renseanlæg (ca. 5 % mod 20-34 % TS). Der blev udtaget et antal stikprøver, som efterfølgende blev sammenblandet og sendt til analyse.

Tabel 4.9: Prøvetagningssteder og -tidspunkter samt slamtyper. På Slagelse Renseanlæg blev der udtaget slam fra den biologiske rensning. Dette slam udbringes på landbrugsjord

Renseanlæg	Prøvested	Prøvetype	Prøvetagnings-tidspunkt	Bemærkninger
Bjergmarken	Container	Slam	21.09.12 10:00	10 stikprøver fra container
	Transportsnegl	Slam	19.09.12 12:40	10 stikprøver fra transportsnegl
	Transportsnegl	Slam	20.09.12 10:00	10 stikprøver fra transportsnegl
Hillerød	Container	Slam	19.09.12 09:15	10 stikprøver fra container
	Container	Slam	20.09.12 08:55	10 stikprøver fra container
	Container	Slam	21.09.12 08:40	10 stikprøver fra container
RL	Centrifuge	Slam	24.09.12 09:40	10 stikprøver efter centrifuge F+B
	Centrifuge	Slam	25.09.12 07:45	10 stikprøver efter centrifuge F+B
	Centrifuge	Slam	01.10.12 09:45	10 stikprøver efter centrifuge F+B
	Centrifuge	Slam	02.10.12 09:45	10 stikprøver efter centrifuge F
Slagelse	Forafvander	Bioslam	25.09.12 09:40	10 stikprøver fra forafvander
	Forafvander	Bioslam	26.09.12 10:00	10 stikprøver fra forafvander
	Forafvander	Bioslam	27.09.12 08:30	10 stikprøver fra forafvander
SCA	Centrifuge 2	Slam	01.10.12 13:45	20 stikprøver fra centrifuge 2
	Centrifuge 2	Slam	02.10.12 13:35	20 stikprøver fra centrifuge 2
	Centrifuge 2	Slam	03.10.12 09:45	20 stikprøver fra centrifuge 2
	Centrifuge 2	Slam	04.10.12 07:20	20 stikprøver fra centrifuge 2

På RL og SCA brændes slammet efter afvanding og tørring. På Bjergmarken, Hillerød og Slagelse Renseanlæg udbringes slammet på landbrugsjord.

4.3.3 Prøvetagning – vandområder

Prøverne udtaget i Øresund og Roskilde Fjord blev udtaget og opbevaret som beskrevet i ”Teknisk anvisning 2,8: Miljøfarlige stoffer i havvand”. Prøvetagning blev udført med en af DHI’s glasfiberbåde. Der blev sejlet op til positionen, hvorefter båden drev med strømmen, og prøven blev udtaget i læsiden. Data vedrørende prøvetagningen fremgår af Tabel 4.10 og Tabel 4.11.

Tabel 4.10: Data vedrørende udtagning af marine vandprøver i Øresund ved Renseanlæg Lynetten. Position for udløb: 55°41,937N, 012°38,625E – dybde 8,4 m. Prøver er udtaget ca. 60-80 m NW for positionen (medstrøms)

Dato	Dybde m	Strøm- retning	Afdrift- retning	Temp.°C	Salinitet o/oo
24.09.2012	0,5	N	NW	13,3	14,2
24.09.2012	8,2	-	-	13,5	14,6
26.09.2012	0,5	N	NW	13,5	9,6
26.09.2012	8,2	-	-	13,4	10,6

Tabel 4.11: Data vedrørende udtagning af vandprøver i Roskilde Inderfjord ud for udløbet fra Bjergmarken Renseanlæg. Position for udløb: 55°39,7906N, 012°04,4410E – dybde 4,2 m. Prøver er udtaget ca. 20-30 m W for positionen (medstrøms)

Dato	Dybde m	Strøm- retning	Afdrift- retning	Temp. °C	Salinitet o/oo
24.09.2012	0,5	-	W	12,3	12,4
24.09.2012	4,0	-	-	12,7	12,6
26.09.2012	0,5	-	W	12,4	12,3
26.09.2012	4,0	-	-	12,4	12,5

Umiddelbart efter indsamling blev prøverne transporteret til Naturstyrelsen, Roskilde, hvor de blev afhentet af Eurofins på dagen for prøvetagningen.

Prøverne udtaget i vandløb blev udtaget og opbevaret som beskrevet i ”Teknisk Anvisning, V19: Miljøfarlige Stoffer og Tungmetaller i Vandløbsvand”.

4.3.4 Prøvetagning – sediment

Udtagning af en sedimentprøve i Pøle Å nedstrøms Hillerød Renseanlæg blev udført af Naturstyrelsen, og udtagningen skete ved station nr. 1328.

4.4 Predicted No Effect concentrations (PNEC) for vandlevende organismer

De målte koncentrationer af lægemiddelstoffer kan sammenlignes med stoffernes nul-effektgrænser (Predicted No Effect Concentrations – PNEC) over for vandlevende organismer. Tilgængelige effektdata er indsamlet for de aktuelle stoffer, og på denne baggrund er der opstillet PNEC-værdier, som kan anvendes til sammenligning. For amoxicillin er der fastsat et miljøkvalitetskrav [12], som benyttet til vurdering af de målte koncentrationer. For diclofenac har EU-Kommissionen givet et forslag til miljøkvalitetskrav [25].

I forbindelse med gennemførelsen af et projekt [13] for Arbejdsgruppen omkring hospitalsspildevand nedsat af Kommunernes Landsforening (KL) har DHI indsamlet miljødata (skæbne- og effektdata) for en lang række lægemiddelstoffer. Herunder er der indsamlet miljødata for flertallet af de udvalgte stoffer, der er i fokus i dette måleprogram. Der er gennemført supplerende datasøgninger for de stoffer, som ikke indgik i KL-projektet, men som er inkluderet i dette projekt.

4.4.1 Principper for fastsættelse af PNEC

PNEC er den højeste koncentration i miljøet, hvor der ikke forventes effekter. Vejledningen fra ECHA og den tilhørende database med registreringer for kemiske stoffer [15] beskriver principperne for fastsættelse af PNEC. PNEC bestemmes på basis af målte effektdata samt usikkerhedsfaktorer, som er bestemt af kvaliteten og kvantiteten af de effektdata, der er til rådighed for stoffet. På basis af de indsamlede data blev en PNEC-værdi både for ferskvand og for marint vand fastsat efter følgende principper:

Ligning 1 Formel til beregning af PNEC ud fra økotoxikologiske data

$$PNEC = \text{laveste } (EC_{50}, LC_{50}, EC_{10}, NOEC) / UF$$

EC₅₀=Effektkoncentration, hvor 50% af en population udviser respons

EC₁₀=Effektkoncentration, hvor 10% af en population udviser respons

LC₅₀=Effektkoncentration, hvor 50% af en population dør

NOEC=No Effect Concentration – stoffkoncentrationen har ingen effekt

UF=Usikkerhedsfaktor

UF er således en usikkerhedsfaktor, som bestemmes af kvaliteten af datasættet for stoffet [14] (se Tabel 4.12). Usikkerhedsfaktoren beskriver den usikkerhed, hvormed PNEC er bestemt.

Tabel 4.12: Bestemmelse af usikkerhedsfaktor (UF) [14]

Datasæt	UF (ferskvand)	UF (marint vand)
Laveste kortids L(E)C50 fra ferskvand eller saltvand for tre taksonomiske grupper (alger, krebsdyr og fisk) for tre trofiske niveauer	1.000	10.000
Laveste kortids L(E)C50 fra ferskvand eller saltvand for tre taksonomiske grupper (alger, krebsdyr og fisk) for tre trofiske niveauer + to ekstra marine taksonomiske grupper (f.eks. pighuder, bløddyr)	1.000	1.000
Et resultat fra et langtidsstudie (f.eks. EC10 eller NOEC) for ferskvands- eller saltvandsarter: krebsdyr(reproduktion) eller fisk (vækststudier)	100	1.000
To resultater fra langtidsstudier (f.eks. EC10 eller NOEC) for ferskvands- eller saltvandsarter, der repræsenterer to trofiske niveauer (alger og/eller krebsdyr og/eller fisk)	50	500
Laveste værdi for langtidsstudier (f.eks. EC10 eller NOEC) for tre ferskvands- eller saltvandsarter (normalt alger og/eller krebsdyr og/eller fisk), der repræsenterer tre trofiske niveauer	10	100
To langtidsstudier (f.eks. EC10 eller NOEC) for ferskvands- eller saltvandsarter, der repræsenterer to trofiske niveauer (alger og/eller krebsdyr og/eller fisk) + et resultat af et yderligere langtidsstudie på en marin taksonomisk gruppe (f.eks. pighuder, bløddyr)	10	50
Laveste resultat fra langtidsstudie (f.eks. EC10 eller NOEC) for tre ferskvand- eller saltvandsarter (normalt alger og/eller krebsdyr og/eller fisk), der repræsenterer tre trofiske niveauer + to resultater fra yderligere langtidsstudier på marine taksonomiske grupper (f.eks. pighuder, bløddyr)	10	10

I det omfang, det ikke har været muligt at finde eksperimentelle data for lægemidlet, er økotoxikologiske data beregnet ved brug af Quantitative Structure – Activity Relationship (QSAR) (se [22] og [23]). I QSAR-modellering bruges et stofs fysiske og kemiske egenskaber til at forudsige stoffets biologiske aktivitet/effekt.

Tabel 4.13 viser PNEC-værdierne for projektets 27 udvalgte lægemiddelstoffer. De laveste effektgrænser for vandlevende organismer, der er anvendt til fastlæggelse af PNEC-værdierne, er angivet. Endvidere viser tabellen de anvendte referencer og usikkerhedsfaktorer (UF), samt hvorvidt der er anvendt beregnede QSAR-data.

Tabel 4.13: Laveste effektgrænser, PNEC-værdier samt usikkerhedsfaktor

	Laveste EC/LC/NOEC	PNEC_{fersk} µg/l	UF	QSAR	Ref.
Amilorid	Alger (akut EC ₅₀ : 4,6 mg/L)	1,7	1000	Ja	[22]
Amoxicillin*)	Bkg. 1022	0,078		Nej	[12]
Atenolol	Fisk (akut LC ₅₀ : 128 mg/L)	128	1000	Ja	[23]
Azithromycin	Krebsdyr (kronisk NOEC: 0,0044 mg/L)	0,09	50	Nej	[20]
Bisoprolol	Alger (kronisk NOEC: 1,78 mg/L)	35,6	50	Nej	[18]
Capecitabin	Alger, krebsdyr, cyanobakterier (kronisk NOEC: 0,002 mg/L)	0,2	10	Nej	[18]
Carbamazepin	0,025 mg/L (NOEC, krebsdyr)	0,5	50	Nej	[20]
Ciprofloxacin	Alger (akut EC ₅₀ 0,017 mg/L)	0,17	10	Nej	[19]
Citalopram	Krebsdyr og alger (NOEC: 0,8 mg/L)	0,51	100	Nej	[16]
Clarithromycin	Krebsdyr (kronisk NOEC: 0,0031 mg/L)	0,06	50	Nej	[20]
Codein	Alger (akut EC ₅₀ 75 mg/L)	75	1000	Ja	[23]
Diclofenac	Fisk (kronisk NOEC: 0,0001 mg/L)	0,1	10	Nej	[21]
Erythromycin	Cyanobakterier (kronisk NOEC: 0,002 mg/L)	0,04	50	Nej	[20]
Fentanyl	Krebsdyr (akut EC ₅₀ : 0,03 mg/L)	0,03	1000	Ja	[23]
Fluconazol	Alger (akut EC ₅₀ : 57 mg/L)	57	1000	Ja	[22]
Ibuprofen	Krebsdyr (kronisk NOEC: 2,0 mg/L)	4	50	Nej	[17]
Ketoprofen	Fisk (akut LC ₅₀ : 15,6 mg/L)	15,6	1000	Nej	[16]
Losartan	Krebsdyr (akut EC ₅₀ : 331 mg/L)	331	1000	Nej	[18]
Metoprolol	Alger (kronisk NOEC: 7,5 mg/L)	75	100	Nej	[18]
Miconazol	Fisk (akut EC ₅₀ : 0,01 mg/L)	0,01	1000	Ja	[23]
Naproxen	Krebsdyr (kronisk NOEC: 0,32 mg/L)	6,4	50	Nej	[18]
Norethisteron	Fisk (kronisk NOEC: 0,00037 mg/L)	0,037	10	Nej	[16]
Propofol	Fisk (kronisk NOEC: 0,0032 mg/L)	2,3	100	Nej	[18]
Propranolol	Fisk (kronisk NOEC: 0,001 mg/L)	0,1	10	Nej	[18]
Roxythromycin	Alger (akut EC ₅₀ 3,4 mg/L)	100	1000	Ja	[22]
Tamoxifen	Alger, fisk (kronisk NOEC: 0,005 mg/L)	0,4	10	Nej	[18]
Tramadol	Krebsdyr (akut EC ₅₀ : 2,25 mg/L)	2,25	1000	Ja	[23]

*For Amoxicillin er der fastsat et miljøkvalitetskrav, der er benyttet i stedet for PNEC [12].

PNEC-værdierne vist i Tabel 4.13 gælder for ferskvand. PNEC-værdier for marint vand er generelt fastsat som PNEC for ferskvand divideret med 10, da usikkerhedsfaktoren for marint vand generelt er en faktor 10 større end usikkerhedsfaktoren for ferskvand, som følge af mangel på økotoxicitetsdata for marine organismer.

5. Resultater og diskussion

I dette kapitel er præsenteret de bearbejdede analyseresultater fra:

- Indløb til renseanlæg (Bilag 1)
- Udløb fra renseanlæg (Bilag 1)
- Slam fra renseanlæg (Bilag 2)
- Marine vandområder
- Ferskvandsområder
- Sediment

Rådata findes i bilagene nævnt ovenfor. Alle data for de marine og ferske vandområder er præsenteret i dette kapitel.

I indløb og udløb på renseanlæggene har der været udtaget tre prøver, og for hvert anlæg er der beregnet middeldkoncentrationer. I de tilfælde, hvor en eller to værdier har ligget under detektionsgrænsen, er der ved beregning af middelværdier anvendt halvdelen af detektionsgrænsen. Dette er en almindelig anvendt metode til håndtering af koncentrationer, der ligger under detektionsgrænsen. Denne antagelse om, at koncentrationen er halvdelen af detektionsgrænsen, er i visse tilfælde konservativ og giver i særlige tilfælde misvisende teoretiske beregningsresultater.

5.1 Renseanlæg

Kommenteringen af resultaterne fra analyse af lægemiddelstoffer på renseanlæg er inddelt i resultater fra indløb, udløb og slam.

5.1.1 Indløb

Analyseresultaterne fra indløbet til renseanlæggene (se Tabel 5.1) viste, at følgende lægemiddelstoffer ikke var til stede i koncentrationer over detektionsgrænserne: Amoxicillin, bisoprolol, fentanyl, miconazol og tamoxifen. Dette viser, at lægemiddelstofferne tilsyneladende ikke tilføres kloaksystemerne i koncentrationer, der gør det muligt af spore dem.

I indløbet til Bjergmarken Renseanlæg var det især ibuprofen, ciprofloxacin, codein, erythromycin og metoprolol, som blev målt i lidt højere koncentrationer sammenlignet med tilløbene på de øvrige renseanlæg. Når lægemiddelkoncentrationerne i indløbet til RL skal vurderes, er det vigtigt at have kendskab til størrelsen af vandmængderne, som blev tilført på de dage, hvor der blev udtaget prøver. Alle tre dage (24., 25. og 26. september 2012) lå spildevandsflowet mellem 82 % og 108 % over det gennemsnitlige døgnflow for 2010. Dette medførte "bypass" på mellem 51.600 og 79.845 m³ spildevand/d efter, at spildevandet havde passeret den primære bundfældning. Lægemiddelkoncentrationerne i det tilførte spildevand forventes derfor at have været betydeligt lavere sammenlignet med dage, hvor spildevandsflowet svarede til det årlige gennemsnit. Lægemiddelkoncentrationerne i indløbet til Slagelse Renseanlæg var gennemgående højere sammenlignet med koncentrationerne i indløbene til de øvrige renseanlæg. En stor del af kloaknettet i Slagelse er separatkloakeret, og dette kan forklare, at der ikke har været regnvand til stede, som har fortyndet prøverne. På SCA blev følgende lægemiddelstoffer målt i svagt forhøjede koncentrationer eller på samme koncentrationsniveau som på de øvrige renseanlæg: Diclofenac, amilorid, clarithromycin, losartan, metoprolol og roxythromycin.

Sønderup Renseanlæg er et lille mekanisk renselanlæg med en belastning svarende til 250 PE. Forventningen til belastningen af dette anlæg var, at det afspejler lægemiddelkoncentrationer, der kan forventes at være til stede i spildevand fra ejendomme i "det åbne land". For indløbet til Sønderup Renseanlæg var 13 af måleprogrammets 27 af lægemiddelstoffer til stede. Der var ikke repræsenteret lægemiddelstoffer fra grupperne: kræftbehandling, fordøjelsesorganer og stofskifte, urogenitalsystemet og dermatologiske midler samt urogenital system og kønshormoner. På alle øvrige renselanlæg blev disse lægemiddelstoffer fundet i koncentrationer over detektionsgrænsen. Der var desuden seks lægemiddelstoffer, som blev fundet i koncentrationer over detektionsgrænsen på alle andre renselanlæg end Sønderup. De seks lægemiddelstoffer var: Atenolol azithromycin, carbamazepin, erythromycin, propranolol og roxythromycin. Følgende lægemiddelstoffer var på alle renselanlæg til stede i koncentrationer over detektionsgrænsen: Amilorid, citalopram, ciprofloxacin, codein, diclofenac, fluconazol, ibuprofen, ketoprofen, losartan, metoprolol, naproxen, propofol og tramadol. Lægemiddelstofferne capecitabin og clarithromycin blev målt i koncentrationer over detektionsgrænserne på tre af de seks renselanlæg, mens norethisteron kun blev registreret over detektionsgrænsen i indløbet på SCA.

Tabel 5.1: Oversigt over lægemiddelkoncentrationer i indløb på renselanlæg (middelværdier af tre analyser)

µg/l	Bjergmarken	Hillerød	RL	Slagelse	Sønderup	SCA
Amilorid	0,02	0,01	0,012	0,019	0,01	0,027
Amoxicillin	<0,10	<0,10	<0,01	<0,1	<0,05	<0,01
Atenolol	0,45	0,94	0,32	1,44	<0,01	0,66
Azithromycin	0,378	0,13	0,21	0,41	<0,01	0,25
Bisoprolol	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Capecitabin	0,08	0,061	<0,05	0,112	<0,05	<0,05
Carbamazepin	0,30	0,20	0,109	0,51	<0,05	0,28
Ciprofloxacin	0,49	0,27	0,25	0,38	0,05	0,36
Citalopram	0,49	0,38	0,25	0,50	0,50	0,49
Clarithromycin	0,06	0,064	<0,05	<0,05	<0,05	0,11
Codein	1,6	0,96	0,51	1,4	0,48	1,4
Diclofenac	0,32	0,37	0,20	0,37	0,06	0,37
Erythromycin	1,1	0,48	0,31	0,54	<0,05	0,61
Fentanyl	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Fluconazol	0,67	0,38	0,18	0,73	0,31	0,41
Ibuprofen	16	10,80	5,5	16	15,47	13
Ketoprofen	0,046	0,08	0,06	<0,03	0,09	0,058
Losartan	2,6	1,7	0,98	2,9	0,33	3,4
Metoprolol	2,1	1,3	0,67	1,6	0,97	2,1
Miconazol	<0,05	<0,05	<0,05	0,05	<0,05	<0,05
Naproxen	1,39	0,62	0,78	2,5	2,07	1,2
Norethisteron	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,17
Propofol	0,21	0,54	0,10	0,98	0,09	0,19
Propranolol	0,07	0,08	0,036	0,13	<0,01	0,106
Roxythromycin	0,30	0,40	0,21	0,23	<0,05	0,50
Tamoxifen	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Tramadol	2,43	2,03	1,06	4,6	2,27	3,2

<: mindre end detektionsgrænsen

5.1.2 Udløb

I selve udledningspunktet fra renselanlæg sker der en fortynding, og for stoffer, hvor der er fastsat miljøkvalitetetskrav, er disse gældende uden for opblandingszonen. Ved sammenligning af lægemiddelstofkoncentrationer i udløb fra renselanlæg med PNEC-værdier er der ikke taget højde for fortynding i opblandingszonen.

Tre af renselanlæggene: Bjergmarken Renseanlæg, RL og SCA udleder rensset spildevand til marine vandområder. På alle tre renselanlæg blev følgende lægemiddelstoffer målt i koncentrationer, der var højere end PNEC_{marin}: Azithromycin, carbamazepin, citalopram, diclofenac, erythromycin, propranolol og tramadol (se Tabel 5.2). Lægemiddelstofferne er

repræsentanter for lægemidler, der anvendes mod infektioner, mod smerter og mod sygdomme i centralnervesystemet samt hjerte- og kredsløbssygdomme. Seks af de analyserede stoffer har en højere detektionsgrænse end PNEC_{marin}. Det drejer sig om følgende stoffer: Amoxicillin, carbamazepin, ciprofloxacin, clarithromycin, miconazol og norethisteron. Ciprofloxacin og clarithromycin har højere detektionsgrænse end PNEC_{marin}, men er fundet i kvantificerbare koncentrationer i udløbet fra RL og SCA. Generelt er PNEC_{fersk} 10 gange højere end PNEC_{marin} (se afsnit 4.4).

Blandt de renseanlæg, som udleder til ferskvandsområder, blev der i det rensede spildevand fundet seks lægemiddelstoffer i koncentrationer over PNEC_{fersk}: Carbamazepin, citalopram, diclofenac, erythromycin, ibuprofen og tramadol. Sønderup Renseanlæg adskiller sig fra de øvrige renseanlæg ved, at der i indløb og udløb blev målt henholdsvis 15,47 µg/l og 16 µg ibuprofen/l, hvilket viser, at anlæg med mekanisk rensning ingen effekt har på fjernelsen af ibuprofen. Også for en række andre lægemiddelstoffer er der en ringe fjernelse på mekaniske anlæg. På Sønderup Renseanlæg blev der registreret < 30 % fjernelse for følgende stoffer: Citalopram, ciprofloxacin, fluconazol, ibuprofen, losartan, metoprolol, naproxen, propofol. Angående skæbne for lægemiddelstoffer i renseanlæg, se afsnit 5.1.4.

Tabel 5.2: Oversigt over middelkoncentrationer (tre analyser) målt i udløb fra renseanlæg. Desuden er vist PNEC_{marin} og PNEC_{fersk}.

µg/l	Bjergma rken	RL	SCA	PNEC _{marin}	Hillerød	Slagelse	Sønder up	PNEC _{fersk}
Amilorid	<0,01	<0,01	0,029	0,17	<0,01	<0,01	<0,01	1,7
Amoxicillin	<0,05	<0,05	<0,05	0,0078*	<0,05	<0,05	<0,05	0,078
Atenolol	0,097	0,09	0,21	12,8	0,33	0,16	<0,01	128
Azithromycin	0,106	0,10	0,21	0,009	0,049	0,042	<0,01	0,09
Bisoprolol	<0,05	<0,05	<0,05	3,56	<0,05	<0,05	<0,05	35,6
Capecitabine	<0,05	<0,05	<0,05	0,02*	<0,05	<0,05	<0,05	0,2
Carbamazepin	0,43	0,19	0,31	0,05	0,28	0,55	<0,05	0,5
Ciprofloxacin	<0,05	0,09	0,067	0,017	<0,05	<0,05	0,053	0,17
Citalopram	0,27	0,30	0,57	0,051	0,21	0,15	0,57	0,51
Clarithromycin	<0,05	<0,05	0,070	0,006*	<0,05	<0,05	<0,05	0,06
Codein	0,61	0,25	0,62	7,5	0,36	0,087	0,33	75
Diclofenac	0,28	0,18	0,37	0,01	0,28	0,31	0,029	0,1
Erythromycin	0,36	0,11	0,21	0,004	0,33	0,085	<0,05	0,04
Fentanyl	<0,005	<0,005	<0,005	0,003	<0,005	<0,005	<0,005	0,03
Fluconazol	0,48	0,21	0,27	5,7	0,33	0,34	0,22	57
Ibuprofen	0,064	1,70	0,33	0,4	0,099	0,29	16	4
Ketoprofen	0,029	0,03	0,039	1,56	0,033	<0,01	<0,01	15,6
Losartan	0,40	0,39	0,63	33,1	0,23	0,14	0,34	331
Metoprolol	1,31	0,70	1,5	7,5	1,20	0,46	0,94	75
Miconazol	<0,05	<0,05	<0,05	0,001*	<0,05	<0,05	<0,05	0,01*
Naproxen	0,045	0,30	0,19	0,64	0,076	0,30	1,6	6,4
Norethisteron	<0,05	<0,05	<0,05	0,0037*	<0,05	<0,05	<0,05	0,037*
Propofol	0,162	0,14	0,088	0,23	0,47	<0,05	0,08	2,3
Propranolol	0,062	0,05	0,14	0,01	0,078	0,057	<0,01	0,1
Roxythromycin	0,14	0,16	0,39	10	0,33	0,096	<0,05	100
Tamoxifen	<0,01	<0,01	<0,01	0,04	<0,01	<0,01	<0,01	0,4
Tramadol	2,1	1,36	3,3	0,225	1,7	2,5	1,7	2,25

* PNEC-værdien er lavere end detektionsgrænsen

5.1.3 Slam

Valget af slamanalyser blev i høj grad styret af eksistensen af analysemetoder, detektionsgrænser og analyseusikkerheden. Resultaterne for slamanalyserne vist i Tabel 5.3 og Tabel 5.4.

Analyserapporterne fra IUTA er vist i Bilag 2. Foruden koncentrationer af lægemiddelstoffer i slam er der i tabellerne tillige angivet usikkerheden på de enkelte resultater. Analyseusikkerhed er bestemt som U_{rel} (den relative usikkerhed) og U_{abs} (absolut usikkerhed) og endelig U_{abs} DIN 32633 [24]. Kun U_{rel} er vist i tabellerne (Tabel 5.3 og Tabel 5.4), og her er usikkerheden angivet

som intervaller for de tre eller fire analyser, der har været gennemført på renseanlæggene. Slamanalyserne for de lægemiddelstoffer, der er i fokus i dette projekt, er stadig på udviklingsstadiet, og derfor er detektionsgrænserne forholdsvis høje, hvilket betyder, at tre lægemiddelstoffer (bisoprolol, ketoprofen og naproxen) af de i alt 15 analyserede stoffer har en detektionsgrænse, der er så høj, at stofferne ikke har kunnet kvantificeres. Capecitabin og ibuprofen blev fundet i koncentrationer under detektionsgrænsen på henholdsvis Bjergmarken Renseanlæg og de to renseanlæg RL og SCA.

Tabel 5.3: Resultater fra analyse af slam fra Bjergmarken og Hillerød Renseanlæg samt Renseanlæg Lynetten (RL). På de to førstnævnte renseanlæg blev der udtaget tre slamprøver, og på RL blev der udtaget fire slamprøver. Usikkerheden (U_{rel}) er beregnet i henhold til [24]

	Bjergmarken (3 prøver)			Hillerød (3 prøver)			RL (4 prøver)		
	Middel µg/kg TS	Interval µg/kg TS	U_{rel} %	Middel µg/kg TS	Interval µg/kg TS	U_{rel} %	Middel µg/kg TS	Interval µg/kg TS	U_{rel} %
Azithromycin	34	23-44	9-18	19	19-21	33-68	<20	<20	
Bisoprolol	<20	<20		<20	<20		<20	<20	
Capecitabin	8	<10-12		<10	<10		<10	<10	
Carbamazepin	21	19-22	9-15	33	26-40	10-21	37	26-53	7-37
Citalopram	376	191-549	24-163	1322	1062-1538	16-43	779	619-890	35-53
Clarithromycin	33	26-38	1-97	13	<10-21	43-58	9	<10-20	43
Diclofenac	22	8-49	22-88	52	19-115	30-66	52	<10-177	4-231
Erythromycin	55	41-71	11-16	49	41-58	17-33	<10	<10	
Ibuprofen	<50	<50		<50	<50		39	<50-80	274
Ketoprofen	<200	<200		<200	<200		<200	<200	
Metoprolol	66	49-76	12-19	89	81-97	6-19	64	35-104	15-52
Naproxen	<400	<400		<400	<400		<400	<400	
Propranolol	64	57-75	7-25	81	33-122	12-148	49	12-123	39-68
Roxithromycin	13	12-14	2-17	19	15-22	6-19	24	<10-41	54-98
Tramadol	40	33-50	6-18	59	54-66	28-21	13	<10-19	18-59

<: mindre end detektionsgrænsen.

Tabel 5.4: Resultater fra analyse af slam fra Spildevandscenter Avedøre (SCA) og Slagelse Renseanlæg samt Renseanlæg Lynetten (RL). På de to førstnævnte renseanlæg blev der udtaget tre slamprøver, og på RL blev der udtaget fire slamprøver. Usikkerheden (U_{rel}) er beregnet i henhold til [24]

	SCA (4 prøver)			Slagelse (2 prøver)			Pøle Å (1 prøve)	
	Middel µg/kg TS	Interval µg/kg TS	U_{rel} %	Middel µg/kg TS	Interval µg/kg TS	U_{rel} %	Konc. µg/kg TS	U_{rel} %
Azithromycin	<40	<40		12	<20-26	43	14	11
Bisoprolol	<20	<30		<20	<20		< 20	
Capecitabin	<10	<10		<10	<10		< 10	
Carbamazepin	73	49-94	20-38	38	29-56	8-15	12	23
Citalopram	1109	621-1545	10-29	548	327-903	22-53	276	81
Clarithromycin	11	<10-29	10	19	10-28	29-46	16	20
Diclofenac	54	34-85	27-117	65	52-84	38-57	< 10	
Erythromycin	33	<25-83	18-55	20	15-26	13-25	13	12
Ibuprofen	85	<50-164	43-134	<50	<50		< 50	
Ketoprofen	<200	<200		<200	<200		< 200	
Metoprolol	211	146-315	11-19	86	30-179	5-17	58	34
Naproxen	<400	<400		<400	<400		< 400	
Propranolol	63	19-110	24-181	84	52-141	16-34	80	34
Roxithromycin	17	<30	51-55	50	40-69	16-39	35	15
Tramadol	41	<30-65	22-39	94	32-129	8-30	68	30

<: mindre end detektionsgrænsen.

De højeste koncentrationer af citalopram blev målt på Hillerød Renseanlæg (1322 µg/kg TS) og på SCA (1109 µg/kg TS). Metoprolol-koncentrationen var i slam fra SCA 211 µg/kg TS, hvilket var omtrent det dobbelte af de koncentrationer, der blev målt på Slagelse og Hillerød renseanlæg.

Tørstofprocenten i slamprøverne inden analysering afspejler, at prøverne blev udtaget forskellige steder i slambehandlingsprocessen (se Tabel 5.5). Specielt slammet fra Slagelse Renseanlæg

afviger med hensyn til tørstofindhold sammenlignet med de øvrige renseanlæg. Forklaringen er, at prøven fra Slagelse Renseanlæg bestod af biologisk slam udtaget efter forafvanderen, mens der på de øvrige renseanlæg blev udtaget prøver efter slutaftvanding.

Tabel 5.5: Procent tørstof målt i slam og sedimentprøver før analyse

	TS %	Antal prøver
Bjergmarken	34,5	3
Hillerød	27,0	3
RL	19,6	4
SCA	25,1	4
Slagelse	4,9	3
Pøle Å	32,6	1

Et stofs fordelingskoefficient mellem octanol og vand kaldes $\log K_{ow}$. Værdier for $\log K_{ow}$ giver en indikation af stoffets tilbøjelighed til at binde sig til slam. Ved $\log K_{ow} > 3$ har stoffet stor affinitet til slam. I Tabel 5.6 er vist lægemiddelstofkoncentrationer målt i slam fra Bjergmarken Renseanlæg. Ved at sammenligne indløbskoncentrationer og slamkoncentrationer ses, at lægemiddelstoffer med en høj $\log K_{ow}$, som eksempelvis azithromycin, i højere grad bindes til slam end metoprolol, der har en lav $\log K_{ow}$.

Tabel 5.6: For Bjergmarken Renseanlæg er vist middelværdier af indløbskoncentrationer, slamkoncentrationer og $\log K_{ow}$ for lægemiddelstoffer

Lægemiddelstof	Indløb µg/l	Slam µg/kg TS	$\log K_{ow}$
Azithromycin	0,378	34	4,02
Carbamazepin	0,30	8	1,76
Citalopram	0,49	376	3,5
Clarithromycin	0,06	33	1,7
Diclofenac	0,32	22	3,9
Erythromycin	1,1	55	3,06
Metoprolol	2,1	66	-0,9
Naproxen	1,39	<400	2,8
Propranolol	0,07	64	0,74
Roxithromycin	0,3	13	1,7
Tramadol	2,43	40	2,4

Slamalder, fordelingen mellem mængden af produceret biologisk slam og primær bundfældet slam, slamafvanding og slambehandling (aerob, anaerob) er nogle af de faktorer, der har betydning for lægemiddelstoffernes skæbne under den samlede slambehandling.

5.1.4 Skæbne for lægemidler i renseanlæg

Lægemidternes skæbne i renseanlæg er af stor betydning for, om lægemidlerne forekommer i ferske og marine vandområder. Tabel 5.7 viser reduktionen for lægemiddelstofferne i de seks renseanlæg. Tabellen viser samtidig intervallet for reduktion på alle de undersøgte MBNDK-reenseanlæg. Reduktionen på Sønderup Renseanlæg er også angivet sammen med en modelberegnet reduktion. Modellen anvendt til beregning af reduktionsprocenter hedder SimpleTreat, og den regner som udgangspunkt konservativt, dvs. at den beregnede fjernelse typisk vil være mindre end den faktiske fjernelse. Relativt få parametre er nødvendige for at kunne beregne fjernelsesgraden. Det drejer sig om parametre som lægemidlets bionedbrydelighed under aerobe forhold, oktanol-vand fordelingskoefficient og Henrys konstant. Henrys konstant kan estimeres på basis af lægemidlets molvægt, damptryk og vandopløselighed.

Af Tabel 5.7 fremgår det, at reduktionen varierer for de forskellige lægemidler. Samtidig er der for nogle lægemidler stor variation i reduktionen renseanlæggene imellem.

Tabel 5.7: Reduktion i lægemiddelkoncentrationer målt som reduktion i forhold til indløbskoncentrationen. Koncentrationerne er baseret på middelværdien af tre målinger i indløb og udløb. Reduktionen er ikke beregnet i de tilfælde, hvor tilløbskoncentrationen lå under detektionsgrænsen.

% reduktion	Bjergmark en	Hillerød	RL	Slagelse	SCA	Interval 5 anlæg	Sønder up	Simple Treat model
Amilorid	75		58	73	-10	0-75*		
Atenolol	78	65	73	89	69	65-69		41
Azithromycin	72	63	50	90	17	50-90		22
Capecitabin	70	59		78		59-78		41
Carbamazepin	-41	-44	-70	-8	-10	0*		41
Ciprofloxacin	95	91	64	93	82	64-95	1	1
Citalopram	44	45	-19	70	-16	0-70*	-13	10
Clarithromycin	57	61			37	37-61		0
Codein	62	63	51	94	57	51-94	32	0
Diclofenac	14	24	10	18	0	0-24	55	50
Erythromycin	68	31	63	84	66	31-84		5
Fluconazol	28	12	-17	53	34	0-53*	29	0
Ibuprofen	99,6	99,1	69	98	97	69-99,6	-5	50
Ketoprofen	36	58	49		33	33-58	94	
Losartan	84	86	60	95	82	60-95	-4	43
Metoprolol	39	10	-4	71	28	0-71*	3	41
Naproxen	97	88	62	88	85	62-97	21	42
Norethisteron					85			52
Propofol	22	13	-37	97	54	0-97*	14	52
Propranolol	14	-4	-36	56	-32	0-56*		41
Roxythromycin	54	17	24	59	21	17-59		0
Tramadol	15	16	-28	46	0	0-46*	26	1

*) Hvis der indgår negative fjernelsesprocenter i søjlen med intervaller, dvs. der er målt højere koncentrationer i udløb sammenlignet med indløbet, er fjernelsen sat til 0.

På RL, SCA og Hillerød Renseanlæg var flere af de beregnede fjernelsesprocenter under nul. Det er samtidig de anlæg med den længste hydrauliske opholdstid, og derfor er det ikke det samme vand, der er udtaget prøver af i indløb og udløb. Det, at lægemidler kan være konjugerede i indløbet til renseanlæg og dekonjugerede i udløbet, kan bevirke, at der ses fjernelsesgrader, som er under nul. Konjugering er en proces, hvor et lægemiddel gøres vandopløseligt ved, at moderstoffet bindes til en funktionel gruppe. Konjugering sker i menneskekroppen, primært i leveren, og er den måde, hvorpå lægemiddelstoffer bliver vandopløselige, hvorefter de kan udskilles fra kroppen. Konjugerede lægemidler bliver ikke detekteret ved de kemiske analyser pga. den tilknyttede funktionelle gruppe. Under vandbehandlingen på renseanlæg kan lægemidlet dekonjugere - det vil sige, at den funktionelle gruppe fraspaltes - og derefter indgår lægemidlet i analysen.

Tabel 5.8 viser udløbskoncentrationer for de lægemiddelstoffer, hvor koncentrationerne ligger over PNEC_{marin} eller PNEC_{fersk} for ét eller flere renseanlæg. Som tidligere nævnt er udløbskoncentrationer alene sammenlignet med PNEC-værdier for at give et billede af koncentrationsniveauet i forhold til "no-effect" koncentrationer.

Tabel 5.8: Middelværdier (3 prøver) for udløb fra renseanlæg. Der er kun medtaget lægemiddelstoffer, hvor koncentrationerne ligger over enten PNEC_{marin} eller PNEC_{fersk} afhængigt af, hvilken type vandområde renseanlægget udleder til. * markerer, at PNEC for stoffet er lavere end detektionsgrænsen

µg/l	Bjergmark en	RL	SCA	PNEC _{marin}	Hillerød	Slagelse	Sønder up	PNEC _{fersk}
Azithromycin	0,106	0,1	0,21	0,009	0,049	0,042	<0,01	0,09
Carbamazepin	0,43	0,19	0,31	0,05	0,28	0,55	<0,05	0,5

Citalopram	0,27	0,3	0,57	0,051	0,21	0,15	0,57	0,51
Clarithromycin	<0,05	<0,05	0,07	0,006*	<0,05	<0,05	<0,05	0,06
Diclofenac	0,28	0,18	0,37	0,01	0,28	0,31	0,029	0,1
Erythromycin	0,36	0,11	0,21	0,004	0,33	0,085	<0,05	0,04
Ibuprofen	0,064	1,7	0,33	0,71	0,099	0,29	16	4,0
Propranolol	0,062	0,05	0,14	0,01	0,078	0,057	<0,01	0,1
Tramadol	2,1	1,36	3,3	0,225	1,7	2,5	1,7	2,25

<: mindre end detektionsgrænsen.

Udløbskoncentrationerne af diclofenac og erythromycin var højere end $PNEC_{fersk}$ og $PNEC_{marin}$ på fem ud af de seks undersøgte renseanlæg, mens udløbskoncentrationerne af carbamazepin, citalopram og tramadol (UF på 1000, jf. tabel 4.13) var over $PNEC_{fersk}$ og $PNEC_{marin}$ på fire ud af de seks renseanlæg. For clarithromycin var $PNEC_{marin}$ under detektionsgrænsen, og det er derfor muligt, at udløbskoncentrationerne af clarithromycin på Bjergmarken Renseanlæg og RL var højere end $PNEC_{marin}$. Ciprofloxacin blev detekteret og kvantificeret i udløbet fra RL, SCA og Sønderup Renseanlæg, men i koncentrationer under $PNEC_{fersk}$ og $PNEC_{marin}$.

Som det fremgår af

Tabel 5.8, er der flere tilfælde, hvor den målte koncentration i udløb fra renseanlæg, der udleder til marine vandområder, var højere end $PNEC$ sammenlignet med koncentrationerne fra renseanlæg, som udleder til ferske vandområder. Dette kan i høj grad forklares ved, at $PNEC_{marin}$ er en faktor 10 lavere end $PNEC_{fersk}$, da lægemiddelkoncentrationerne primært er af samme størrelsesorden for renseanlæg, der udleder til henholdsvis marine og til ferske vandområder.

5.1.4.1 Cytostatika – kræftbehandling

Blandt de undersøgte lægemidler er to stoffer til behandling af kræft: capecitabin og tamoxifen. Capecitabin anvendes primært til behandling af kræft i tyktarmen og i brystet. Det er et prodrug, hvilket vil sige, at stoffet omdannes til et aktivt stof under metabolisering i menneskekroppen. For capecitabin blev der på flere renseanlæg registreret reduktionsprocenter på mellem 59 og 78 %. Capecitabinkoncentrationerne i udløb fra alle de undersøgte renseanlæg lå under $PNEC_{fersk}$ og $PNEC_{marin}$ og detektionsgrænsen. Tamoxifen er et antiøstrogen stof, der anvendes til behandling af brystkræft. For tamoxifen er reduktionen i renseanlæggene ikke beregnet, da både indløbs- og udløbskoncentrationer var under detektionsgrænsen i alle prøver.

5.1.4.2 Hjerte/kredsløb

Blandt de undersøgte lægemidler er der seks stoffer, der påvirker hjertet og kredsløbet: amilorid, atenolol, bisoprolol, losartan, metoprolol og propranolol. Alle disse lægemidler anvendes til behandling af forhøjet blodtryk, og nogle af dem anvendes også til andre indikationer, for eksempel hjerterytmeforstyrrelser eller forebyggelse af hjertekrampe. Blandt stofferne var det kun propranolol, der blev detekteret over $PNEC_{marin}$ i udløbet fra renseanlæg.

5.1.4.3 Midler mod infektionssygdomme og svamp

Der blev analyseret for følgende antibiotika: amoxicillin, azithromycin, ciprofloxacin, clarithromycin og erythromycin. De undersøgte antibiotika anvendes til behandling af bakterieinfektioner. Azithromycin, clarithromycin og erythromycin blev alle fundet i udløbet fra renseanlæg i koncentrationer over $PNEC_{fersk}$ og/eller $PNEC_{marin}$. Ciprofloxacin blev konstateret, men ikke over $PNEC_{fersk}$ eller $PNEC_{marin}$. Amoxicillin var under detektionsgrænsen i udløbet fra alle de undersøgte renseanlæg.

Miconazol og fluconazol er begge svampemidler, der anvendes til behandling af svampeinfektioner i for eksempel mundhulen, skeden eller huden. Fluconazol blev målt både i indløb og udløb fra flere renseanlæg med en reduktionsprocent i renseanlæg på mellem 0 og 53. Miconazol blev målt under detektionsgrænsen i både indløb og udløb fra renseanlæggene.

5.1.4.4 Smertestillende midler og centralnervesystem

Ti af de undersøgte lægemidler er smertestillende midler eller midler, der på anden måde påvirker centralnervesystemet. Diclofenac er et smertestillende middel, der også anvendes til behandling af gigt, og er kendt fra blandt andet produktet Voltaren gel. Diclofenac blev målt i koncentrationer over $PNEC_{fersk}/PNEC_{marin}$ i udløb fra renseanlæg og havde en lav reduktion i renseanlæg på mellem 0 og 24 %. Som $PNEC$ for diclofenac er her anvendt det af EU-Kommissionen foreslåede miljøkvalitetskrav [21]. Codein, fentanyl, ibuprofen, ketoprofen, naproxen og tramadol (UF på 1000, jf. tabel 4.13) virker ligesom diclofenac smertestillende, men blandt dem blev kun ibuprofen og tramadol målt i koncentrationer over $PNEC_{fersk}$ og $PNEC_{marin}$ i udløb fra renseanlæg. Ibuprofen har en høj reduktion i avancerede renseanlæg (69-99,6 %) og blev fundet i koncentrationer mellem 5,5 og 16 $\mu\text{g/l}$ i indløbene til renseanlægene. Tramadol havde en lavere reduktion i renseanlæggene (0-46 %).

Carbamazepin er et middel mod epilepsi, og citalopram er et antidepressivum. Begge blev målt i koncentrationer over $PNEC_{fersk}$ og $PNEC_{marin}$ i udløbet fra renseanlæg. Propofol anvendes til bedøvelse og havde meget varierende reduktion i renseanlæg afhængigt af renseanlægget (0-97 %).

5.1.4.5 Hormoner

Norethisteron anvendes til svangerskabsforebyggelse (p-piller) og er en syntetisk form af hormonet progesteron. Norethisteron blev fundet i indløbet til SCA, men ikke i indløbet til de andre undersøgte renseanlæg. Norethisteron var under detektionsgrænsen i udløbet fra SCA.

5.1.4.6 Tidligere målinger i indløb og udløb

I Tabel 5.9 er vist indløbs- og udløbskoncentrationer målt på Slagelse Renseanlæg i 2009 samt i denne undersøgelse i 2012. Sammenligningen omfatter 12 forskellige lægemidler. Det ses, at erythromycinkoncentrationerne var betydeligt højere, både i indløb og udløb, i 2009 sammenlignet med 2012. Data fra 2009 omfattede to målinger udført på ugeblandprøver fra henholdsvis uge 36, 2009 og uge 39, 2009. De højeste koncentrationer i 2009 er vist i tabellen, mens resultaterne fra 2012 er middelværdier af tre analyser. Analyseresultaterne markeret med en * er fra uge 36, hvor der i alt blev målt 13 mm regn. Det er ikke med de foreliggende oplysninger mulig at udpege årsagen til forskellene mellem resultaterne fra 2009 og 2012.

Tabel 5.9: Lægemiddelkoncentrationer målt i indløb og udløb på Slagelse Renseanlæg i 2009 [9] og i 2012 (denne undersøgelse)

µg/l	Slagelse indløb 2009	Slagelse indløb 2012	Slagelse udløb 2009	Slagelse udløb 2012
Amoxicillin	<0,1	<0,1	<0,1	<0,05
Azithromycin	0,066	0,41	0,017	0,042
Carbamazepin	0,83	0,51	1,4	0,55
Ciprofloxacin	0,47	0,38	0,052*	<0,05
Diclofenac	0,7	0,37	0,22	0,31
Erythromycin	9,6*	0,54	12*	0,085
Ibuprofen	23	16	<0,1	0,29
Metoprolol	1,4	1,6	0,77*	0,46
Naproxen	10,0*	2,5	0,075*	0,3
Propranolol	0,07	0,13	0,04	0,057
Tamoxifen	0,06*	<0,01	0,055*	<0,01
Tramadol	1,8	4,6	3,8*	2,5

*prøver påvirket af nedbør

De lægemiddelstoffer, der indgår i denne undersøgelse, er bl.a. udvalgt, fordi de ikke tidligere har været inddraget i screeninger. Dog har ibuprofen været med i flere undersøgelser. Koncentrationer af ibuprofen i indløb og udløb fra flere danske renseanlæg, både målt i tidligere undersøgelser og i denne undersøgelse, er præsenteret i Tabel 5.10. Der ses generelt store variationer i ibuprofenkoncentrationen, både fra renseanlæg til renseanlæg og fra år til år på samme renseanlæg, men det er ikke uventet sammenholdt med de normale variationer, der vil være over året.

Tabel 5.10: Koncentrationer af ibuprofen målt i indløb og udløb på renseanlæg. Data fra 2012 er middelværdikoncentrationer fra denne undersøgelse

Ibuprofen µg/l	Indløb	Udløb	Reference
Bjergmarken 2008	4,4	0,25	[7]
Bjergmarken 2012	16	0,064	
Kalundborg 2003	1,9	0,14	[3]
RL 2008	8,0	0,11	[7]
RL 2012	5,5	1,7	
SCA 2003	2,3	0,3	[3]
SCA 2012	13	0,33	
Slagelse 2010	23	<0,1	[9]
Slagelse 2012	16	0,29	
Usserød 2003	3,5	<0,10	[3]

Nogle lægemidler anvendes hovedsageligt på hospitaler, mens forbruget af andre lægemidler hovedsageligt finder sted i den primære sundhedssektor. Hospitalernes andele af det samlede forbrug af 10 lægemidler i oplandet til Bjergmarken Renseanlæg, RL, Slagelse Renseanlæg, Hillerød Renseanlæg og SCA er opgjort i procent i Tabel 5.11 [10]. De 10 lægemidler er de lægemidler, som i udløb fra renseanlæg er målt koncentrationer over PNEC_{marin} og/eller PNEC_{fersk}, jf. Tabel 5.8. Hospitalernes forbrug af lægemidler i gram er også præsenteret i Tabel 5.11.

For ibuprofen er hospitalernes andel meget lig hinanden i oplandet til Bjergmarken Renseanlæg, RL og SCA (3,0-3,7 %). Forskelle i oplandenes størrelse og samlede lægemiddelforbrug ses dog tydeligt ved, at hospitalernes forbrug af ibuprofen i de tre oplande varierer fra ca. 33 kg til ca. 200 kg.

Generelt er hospitalernes andel af det samlede forbrug højest for ciprofloxacin (26,7-43,9 %) og for clarithromycin (12,9-33,2 %). For de øvrige lægemidler i Tabel 5.11 varierer hospitalernes andel fra 0,7 % til 13 %. Slagelse Renseanlæg modtager en relativt større andel af lægemiddelstofferne fra hospitalet end de øvrige renseanlæg.

Tabel 5.11: Andel af forbrugt lægemiddelstof, der stammer fra hospitaler i oplandet til renseanlæggene [10]. Andelen er opgjort i gram (g) og i procent (%). Den resterende andel (100 % - hospitalsandelen) anvendes i den primære sundhedssektor

Renseanlæg/ Lægemiddelstof	Bjergmarken		RL		Slagelse		SCA	
	g	%	g	%	g	%	g	%
Azithromycin	79	1,5	3.569	9,5	123	7,5	488	3,2
Carbamazepin	1.051	2,4	1.801	1,1	1.816	13,0	1.279	1,7
Citalopram	652	3,5	1.439	1,4	416	7,4	1.035	2,2
Diclofenac	1.408	5,6	2.784	3,4	894	11,4	3.407	9,1
Ibuprofen	28.444	2,6	235.244	4,4	29.524	8,7	88.002	3,8
Propranolol	71	0,7	414	0,9	170	5,7	128	0,7
Ciprofloxacin	6.124	26,7	77.359	41,9	3.823	43,9	21.871	32,0
Clarithromycin	743	12,9	6.187	14,8	720	33,2	2.520	14,0
Erythromycin	422	2,0	3.775	3,0	266	4,3	667	1,2
Tramadol	2.017	2,0	16.565	3,8	2.744	8,7	7.568	4,0

5.2 Vandområder

Med henblik på at dokumentere, om lægemiddelstoffer kan spredtes fra renseanlæggene til vandområderne, indgik udtagning og analyse af prøver fra både marine og ferske vandområder i dette måleprogram.

5.2.1 Marint vand

Analyserne af marine vandprøver fra henholdsvis Øresund og Roskilde Fjord, begge tæt på udløb fra renseanlæg viste ingen koncentrationer over PNEC_{marin} (se Tabel 5.12). I vandprøverne fra Øresund blev der ikke målt lægemiddelkoncentrationer over detektionsgrænserne. I Roskilde Fjord blev følgende lægemiddelstoffer registreret over detektionsgrænsen, men under PNEC_{marin}: Azithromycin, citalopram, codein, diclofenac, ibuprofen, losartan og tramadol.

Tabel 5.12: Lægemiddelkoncentrationer målt i marine vandområder. I de to sidste søjler er vist henholdsvis koncentrationsintervaller og PNEC for marint vand

µg/l	Øresund 1	Øresund 2	Roskilde Fjord 1	Roskilde Fjord 2	Marint vand Interval	PNEC _{marin}
Amilorid	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	0,17
Amoxicillin	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,078
Atenolol	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	12,8
Azithromycin	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	≤0,001	0,009
Bisoprolol	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	3,56
Capecitabin	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,02*
Carbamazepin	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,05
Ciprofloxacin	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	0,017
Citalopram	0,002	<0,001	0,004	0,004	<0,001-0,004	0,051
Clarithromycin	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,006*
Codein	<0,002	<0,002	0,0036	0,0052	<0,002-0,052	7,5
Diclofenac	<0,001	<0,001	<0,001	0,0013	<0,001-0,0013	0,01
Erythromycin	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,004*
Fentanyl	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,003
Fluconazol	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	5,7
Ibuprofen	<0,001	<0,001	<0,001	0,004	<0,001-0,004	0,4
Ketoprofen	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002	100
Losartan	<0,001	<0,001	0,005	0,008	<0,001-0,008	33,1
Metoprolol	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	7,5
Miconazol	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,001*
Naproxen	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,64
Norethisteron	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010	0,0037*
Propofol	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,23
Propranolol	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,01
Roxythromycin	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	10
Tamoxifen	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	0,04
Tramadol	0,0016	<0,001	0,021	0,02	<0,001-0,02	0,225

* detektionsgrænsen er højere end PNEC_{marin}

For en række af de analyserede stoffer var detektionsgrænsen højere end $PNEC_{\text{marin}}$. Det drejer sig om følgende stoffer: Capecitabin, clarithromycin, erythromycin og miconazol (UF på 1000, jf. tabel 4.13). Det er for disse stoffer ikke muligt at vurdere, om de eventuelt er til stede i koncentrationer, der kan have miljøeffekter.

5.2.2 Ferskvand

Resultaterne fra analyse af ferskvandsprøver fra Damhusåen, Pøle Å (nedstrøms udløb fra Hillerød Renseanlæg), Tude Å (nedstrøms udløb fra Sønderup Renseanlæg) og Skidenrenden (nedstrøms udløb fra Slagelse Renseanlæg) fremgår af Tabel 5.13. I Damhusåen blev følgende lægemidler målt over detektionsgrænsen: Codein, ibuprofen, losartan og tramadol. Der er ingen renseanlæg, som udleder til Damhusåen eller vandløb med forbindelse til Damhusåen, men åen får i perioder med megen nedbør tilført spildevand fra fælleskloakkerede systemer. I Pøle Å (nedstrøms Hillerød Renseanlæg) og Skidenrenden (nedstrøms udløbet fra Slagelse Renseanlæg) blev diclofenac og erythromycin registreret over $PNEC_{\text{fersk}}$: Clarithromycin blev målt i koncentration over $PNEC_{\text{fersk}}$ nedstrøms Hillerød Renseanlæg i Pøle Å.

Koncentrationen af ciprofloxacin var i middel i Pøle Å og Skidenrenden henholdsvis 0,038 og 0,031 µg/l og dermed under $PNEC_{\text{fersk}}$. Clarithromycin blev målt i Pøle Å i en middeldkoncentration på 0,062 µg/l og i Skidenrenden var analyseresultaterne under detektionsgrænsen og $PNEC_{\text{fersk}}$. To prøver udtaget i henholdsvis Pøle Å og Skidenrenden, viste koncentrationer for diclofenac på 0,23 µg/l, dvs. over $PNEC_{\text{fersk}}$ - de øvrige to prøver af i alt fire prøver lå under $PNEC_{\text{fersk}}$. For erythromycin var middeldkoncentrationerne i Pøle Å og Skidenrenden henholdsvis 0,18 og 0,11 µg/l.

For diclofenac blev der i 2011 foreslået et miljøkvalitetskrav (EQS) på 0,1 µg/l for ferskvandsområder [21]. Det vil sige, at der er risiko for, at diclofenac resulterer i miljøeffekter tæt på udløb fra renseanlæg i Pøle Å og Skidenrenden. For de øvrige to lægemiddelstoffer er det i afsnit 4.4 beskrevet, hvordan usikkerhedsfaktoren for $PNEC$ -værdierne beregnes. Usikkerhedsfaktoren er et udtryk for kvaliteten og robustheden af de effektdata, der ligger til grund for $PNEC$ -værdierne.

For clarithromycin og erythromycin er usikkerhedsfaktoren lav (50), hvilket indikerer, at $PNEC$ -værdierne er baseret på sikre effektdata.

Sammenlignet med carbamazepin koncentrationerne (lægemiddel til behandling af epilepsi) målt nedstrøms Slagelse Renseanlæg (0,40 og 0,17 µg/l) var carbamazepin svagt forhøjet (0,45 og 0,19 µg/l) nedstrøms Sønderup Renseanlæg, men stadig under $PNEC_{\text{fersk}}$. Koncentrationen af carbamazepin i indløbet og udløbet fra Sønderup Renseanlæg lå under detektionsgrænsen. Tilstedeværelsen af carbamazepin i Tude Å nedstrøms Sønderup Renseanlæg kan måske forklares ved bidrag fra kilder opstrøms udløbet fra Sønderup renseanlæg. Dianalund Renseanlæg udleder spildevand til Bjørnevad Å, der har forbindelse til Tude Å, og i kloakoplandet til Dianalund Renseanlæg ligger et hospital.

Tabel 5.13: Lægemiddelkoncentrationer målt i ferskvandsområder. Koncentrationer målt over PNEC_{fersk} er markeret med gul. Ns=nedstrøms. Fra hver prøvetagningsstation er der to målinger (1 og 2)

µg/l	Damhus åen 1	Damhus åen 2	Pøle Å 1	Pøle Å 2	Skidenr enden Ns Slagelse 1	Skidenr enden Ns Slagelse 2	Tude Å Ns Sønderu p 1	Tude Å Ns Sønderu p 2	Ferskvand Interval	PNEC _{fersk}
Amilorid	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	1,7
Amoxicillin	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,078
Atenolol	<0,001	<0,001	0,310	0,150	0,170	0,077	<0,001	0,004	<0,001-0,31	128
Azithromycin	<0,001	<0,001	0,03	0,009	0,041	0,002	<0,001	<0,001	<0,001-0,041	0,09
Bisoprolol	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	35,6
Capecitabin	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,2
Carbamazepin	<0,05	<0,05	0,26	0,078	0,40	0,17	0,45	0,19	<0,05-0,45	0,50
Ciprofloxacin	<0,005	<0,005	0,063	0,013	0,05	0,012	<0,005	<0,005	<0,005-0,063	0,17
Citalopram	<0,001	<0,001	0,17	0,081	0,092	0,043	0,003	0,005	<0,001-0,07	0,51
Clarithromycin	<0,05	<0,05	0,063	0,060	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05-0,063	0,06
Codein	0,0028	0,004	0,32	0,15	0,044	0,032	0,063	0,079	0,0028-0,32	75
Diclofenac	<0,001	<0,001	0,23	0,059	0,23	0,055	0,022	0,014	<0,01-0,23	0,1
Erythromycin	<0,05	<0,05	0,22	0,13	0,14	0,075	<0,05	<0,05	<0,05-0,22	0,04 ¹⁾
Fentanyl	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,03
Fluconazol	<0,05	<0,05	0,19	0,081	0,28	0,13	0,14	<0,05	<0,05-0,08	57
Ibuprofen	0,006	0,016	0,006	0,015	0,25	0,022	0,021	0,059	0,006-0,25	4
Ketoprofen	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002	15,6
Losartan	0,005	0,006	0,3	0,094	0,19	0,12	0,052	0,049	0,005-0,19	331
Metoprolol	<0,05	<0,05	0,69	0,27	0,38	0,24	0,086	0,073	<0,05-0,69	75
Miconazol	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,01 ¹⁾
Naproxen	<0,001	0,0017	0,017	0,011	0,17	0,1	0,022	0,069	<0,001-0,17	6,4
Norethisteron	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010	0,037
Propofol	<0,05	<0,05	0,38	0,15	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05-0,38	2,3
Propranolol	<0,001	<0,001	0,059	0,028	0,029	0,021	0,005	0,008	<0,001-0,059	0,1
Roxythromycin	<0,05	<0,05	0,31	0,13	0,086	0,062	<0,05	<0,05	<0,05-0,31	100
Tamoxifen	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	0,4
Tramadol	0,006	0,013	1,1	0,44	1,5	0,47	0,32	0,24	0,006-1,5	2,25

¹⁾PNEC lavere end detektionsgrænsen (miconazol og erythromycin)

PNEC_{fersk} for erythromycin og miconazol (UF på 1000, jf. tabel 4.13) er lavere end detektionsgrænsen, og dermed kan det ikke vurderes, om disse stoffer kan være til stede i de ferske vandområder i koncentrationer, som kan have miljøeffekter. Derudover blev følgende lægemiddelstoffer målt over detektionsgrænsen i Skidenrenden og Pøle Å: Atenolol, azithromycin, carbamazepin, ciprofloxacin, citalopram, codein, diclofenac, losartan, metoprolol, naproxen, propofol, roxythromycin og tramadol.

5.2.3 Sediment

I en sedimentprøve fra Pøle Å, udtaget nedstrøms Hillerød Renseanlæg, blev der målt følgende lægemiddelstoffer over detektionsgrænsen: Azithromycin, carbamazepin, citalopram, clarithromycin, erythromycin, metoprolol, roxythromycin og tramadol. To af disse stoffer (metoprolol og tramadol) blev målt i koncentrationer, der var højere (15-30 %) end middelværdierne målt i slamprøver fra renseanlæggene. Ellers var lægemiddelkoncentrationerne i sedimentprøven gennemgående lavere end middelkoncentrationerne i slam fra renseanlæggene. Sedimentkoncentrationerne udgjorde mellem 30 og 95 % af middelkoncentrationerne i slam.

5.2.4 Skæbne for lægemidler i vandområder

Der blev detekteret lægemidler i flere marine og ferske vandområder. Mange lægemidler blev dog ikke fundet i koncentrationer over detektionsgrænsen. De fundne lægemidler er gennemgået i de følgende afsnit.

For en række af de analyserede stoffer var detektionsgrænsen højere end PNEC_{marin}. Det drejer sig om følgende stoffer: Capecitabin, clarithromycin, erythromycin og miconazol (UF på 1000, jf. tabel 4.13). PNEC_{fersk} for erythromycin og miconazol (UF på 1000, jf. tabel 4.13), er lavere end detektionsgrænsen.

5.2.4.1 Cytostatika - kræftbehandling

Capecitabin eller tamoxifen, som begge anvendes til behandling af kræft, blev ikke detekteret i koncentrationer over detektionsgrænserne i vandområderne. For capecitabin er $PNEC_{\text{marin}}$ dog lavere end detektionsgrænsen, og det kan derfor ikke vurderes, om koncentrationen af capecitabin i Øresund og Roskilde Fjord er højere end $PNEC_{\text{marin}}$.

5.2.4.2 Hjerte/kredsløb

Losartan var det eneste af de undersøgte lægemidler, der påvirker hjertet og kredsløbet, som blev målt i vandområderne. Losartan blev målt i Roskilde Fjord tæt på udløb fra renseanlæg i koncentrationer på 0,005 µg/l og 0,008 µg/l og er dermed mere end 4000 gange lavere end $PNEC_{\text{marin}}$, der for losartan er 33,1 µg/l (UF på 1000).

5.2.4.3 Midler mod infektionssygdomme og svamp

Ciprofloxacin, clarithromycin og erythromycin blev målt i ferske vandområder, mens azithromycin blev målt i Roskilde Fjord. Erythromycin blev i Pøle Å og Skidenrenden tæt på udløb fra renseanlæg målt i koncentrationer over $PNEC_{\text{fersk}}$, og clarithromycin blev i Pøle tæt på udløb fra renseanlæg målt over $PNEC_{\text{fersk}}$. Clarithromycin og erythromycin har en $PNEC_{\text{marin}}$ under detektionsgrænsen, og det kan derfor ikke vurderes, om koncentrationerne er højere end $PNEC_{\text{marin}}$. Azithromycin blev detekteret i den ene af to prøver fra Roskilde Fjord tæt på udløb fra renseanlæg (0,001 µg/l), dog i en koncentration under $PNEC_{\text{marin}}$ (0,009 µg/l).

Svampemidlet miconazol har $PNEC$ under detektionsgrænsen både for marine og ferske vandområder. Det kan derfor heller ikke for miconazol vurderes, om lægemiddelstoffet er til stede i koncentrationer højere end $PNEC_{\text{fersk}}$ og/eller $PNEC_{\text{marin}}$. Det gælder ligeledes her, at $PNEC_{\text{fersk/marin}}$ for miconazol er fastsat med en stor usikkerhedsfaktor (se afsnit 4.4).

5.2.4.4 Smertestillende midler og centralnervesystem

De smertestillende midler codein, diclofenac (0,0013 µg/l), ibuprofen (0,004 µg/l) og tramadol (0,02 µg/l) blev alle målt over detektionsgrænsen i Roskilde Fjord tæt på udløb fra renseanlæg, men under $PNEC_{\text{marin}}$ (0,01 µg/l; 0,4 µg/l og 0,225 µg/l). Diclofenac blev målt over $PNEC_{\text{fersk}}$ i Pøle Å og Skidenrenden, begge tæt på udløb fra renseanlæg.

Citalopram, som anvendes til behandling af depression, blev målt i en koncentration af 0,004 µg/l i Roskilde Fjord tæt på udløb fra renseanlæg, mens $PNEC_{\text{marin}}$ er 0,051 µg/l.

5.2.4.5 Hormoner

Det eneste hormon i screeningen, norethisteron, blev ikke målt over detektionsgrænsen i vandområderne.

6. Konklusioner

Konklusionerne omfatter 27 humane lægemiddelstoffer, som Naturstyrelsen har udvalgt som særligt relevante at undersøge tilstedeværelsen af i spildevand, slam, marine og ferske vandområder samt sediment. Miljøvurderingerne er i stor udstrækning baseret på sammenligninger mellem målte lægemiddelkoncentrationer (MEC = Measured Environmental Concentrations) og PNEC (Predicted No Effect Concentration) for henholdsvis ferske og marine vandområder. Amoxicillin er sammenlignet med det eksisterende miljøkvalitetskrav [12], og diclofenac er sammenlignet med EU-forslaget til miljøkvalitetskrav [25].

6.1 Lægemiddelstoffer i spildevand samt marine og ferske vandområder

Den samlede spildevandsmængde fra renseanlæggene, der indgik i måleprogrammet, udgør ca. 14 % af Dannarks totale spildevandsmængde. Resultaterne forventes dermed at give et godt billede af lægemiddelkoncentrationer i spildevand før og efter rensning i anlæg af typen MBNDK, som er de mest udbredte. Alle målepunkter i vandområderne er påvirket af spildevand fra renseanlæg, og dermed er det også her, det primært forventes at finde humane lægemiddelstoffer. Dermed begrænses vurderingerne af, hvor repræsentative de målte koncentrationer er for den generelle miljøsituation. Undersøgelsen er således ikke repræsentativ for vandområder, som er upåvirket af renseanlæg eller for vandområder generelt. Alle målepunkter var placeret på Sjælland (renseanlæg og vandløb) og tilgrænsende marine vandområder.

I indløbet til renseanlæggene var koncentrationerne af følgende lægemiddelstoffer under detektionsgrænserne: Amoxicillin, bisoprolol, fentanyl, miconazol og tamoxifen. Dette viser, at lægemiddelstofferne enten ikke tilføres kloaksystemerne i mængder, der gør det muligt at spore dem, eller at de nedbrydes/omdannes, inden de når frem til renseanlæggene.

I ferskvandsområder, hvor $MEC_{fersk}/PNEC_{fersk}$ er større end 1, er der en potentiel mulighed for, at lægemiddelstofferne kan have negative miljøeffekter på den pågældende lokalitet. I ferskvandsområderne blev $MEC_{fersk}/PNEC_{fersk}$ større end 1 fundet for følgende tre lægemiddelstoffer: Clarithromycin, diclofenac og erythromycin (se Tabel 6.1). For erythromycin gjaldt det, at fire ud af otte målinger viste $MEC/PNEC > 1$. Disse fire målinger af erythromycin er fra Pøle Å og Skidenrenden, hhv. 40 og 90 m nedstrøms udløb fra renseanlæg. For clarithromycin og diclofenac gjaldt, at $MEC_{fersk}/PNEC_{fersk}$ var > 1 for to ud af otte målinger. De to målinger af clarithromycin er begge fra Skidenrenden tæt på udløb fra renseanlæg, og de to målinger af diclofenac er fra Pøle Å og Skidenrenden, ligeledes begge tæt på udløb fra renseanlæg.

Det er vigtigt at være opmærksom på, at omfanget af kort- og langtidsstudier for vandlevende organismer, som ligger til grund for PNEC-værdierne, er varierende. PNEC-værdierne for clarithromycin, diclofenac og erythromycin er baseret på et forholdsvist robust effektstudiegrundlag (usikkerhedsfaktorer fra 10-50 er anvendt jf. afsnit 4.4). Det kan således ikke udelukkes, at der potentielt kan forekomme risiko for miljøeffekter af clarithromycin og erythromycin på prøvetagningslokaliteterne i Pøle Å og Skidenrenden, og af diclofenac i Skidenrenden.

Der blev ikke målt koncentrationer over PNEC-værdier i Damhusåen som er påvirket af overløb fra fælleskloak eller i Tude Å i målepunktet 2,7 km fra udløb fra renseanlæg. Mange af lægemiddelstofferne blev ikke fundet over detektionsgrænsen.

Tabel 6.1 viser de fire lægemiddelstoffer, der er målt i rensed spildevand og i ferskvandsområder, og som har et $MEC_{fersk}/PNEC_{fersk}$ større end 1. Desuden inkluderer tabellen lægemiddelstoffer,

der i en eller flere prøver har været målt i afløbet fra renseanlæg i koncentrationer højere end $PNEC_{fersk}$. Det drejer sig om følgende fem lægemiddelstoffer azithromycin, carbamazepin, citalopram, propranolol, tramadol. Det rensede spildevand kan ikke sammenlignes direkte med $PNEC_{fersk}$, da der umiddelbart ved udledningen sker en fortynding/opblanding. Det vil kræve en nærmere vurdering af opblanding/fortynding af udledningen fra de aktuelle renseanlæg for at afgøre, om de målte koncentrationer kan medføre højere koncentrationer end $PNEC$ i de tilstødende vandområder.

Tabel 6.1: Viser lægemiddelstofkoncentrationer (minimum- og maksimum-, middel- og mediankoncentrationer) i rensset spildevand fra anlæg af typen MBNDK og i ferskvandsområder. Målingerne referer for renseanlæggenes vedkommende til i alt 15 udløbsprøver fra 5 renseanlæg, og for ferskvand refererer data til 8 prøver. $MEC_{fersk}/PNEC_{fersk}$ er beregnet ud fra maksimumkoncentrationer målt i ferskvand. I tabellen er bl.a. medtaget lægemiddelstoffer, som i udløbet fra renseanlæg er målt i koncentrationer større $PNEC_{fersk}$.

$\mu\text{g/l}$	Renseanlæg				Ferskvand				$PNEC_{fersk}$	$MEC_{fersk}/PNEC_{fersk}$
	Min.	Maks.	Middel	Median	Min.	Maks.	Middel	Median		
Azithromycin	0,025	0,25	0,10	0,073	<0,001	0,041	0,011	0,001	0,09	0,5
Carbamazepin	0,11	0,67	0,35	0,31	<0,05	0,045	0,19	0,18	0,5	0,1
Ciprofloxacin	0,053	0,14	0,033	0,025	<0,005	0,063	0,17	0,006	0,17	0,4
Citalopram	0,13	0,74	0,30	0,26	<0,001	0,07	0,049	0,024	0,51	0,1
Clarithromycin	<0,05	0,071	0,012	0,025	<0,05	0,063	0,017	0,003	0,06	1,1
Diclofenac	0,15	0,38	0,28	0,28	<0,01	0,23	0,076	0,039	0,1	2,3
Erythromycin	0,059	0,41	0,22	0,26	<0,05	0,22	0,072	0,039	0,04	5,5
Propranolol	0,032	0,16	0,077	0,064	<0,001	0,059	0,019	0,015	0,1	0,6
Tramadol	0,97	3,7	2,18	1,90	0,006	1,5	0,51	0,38	2,25*	0,7

* $PNEC$ for tramadol er baseret på UF på 1000

Reduktionsgraderne for lægemiddelstofferne på renseanlæggene blev beregnet ud fra indløbs- og udløbskoncentrationer. Der var stor variation i reduktionsgraderne renseanlægene imellem, dog bør det fremhæves, at der ikke sker fjernelse af carbamazepin, og at der kun sker en ringe fjernelse af diclofenac på renseanlæg med biologisk rensning (0-24 %). Fjernelsesgraden for ibuprofen er god (> 97 %) på renseanlæg med biologisk rensning.

Sønderup Renseanlæg adskilte sig fra de øvrige renseanlæg ved, at der i udløbet blev målt ca. den samme ibuprofenkoncentration som i indløbet (ca. 16 $\mu\text{g/l}$), hvilket bekræfter resultater fra andre undersøgelser, som viser, at anlæg med mekanisk rensning kun har begrænset effekt på fjernelsen af ibuprofen. Derudover havde følgende stoffer på det mekaniske renseanlæg fjernelsesgrader på mindre end 30 %: Ciprofloxacin, citalopram, fluconazol, losartan, metoprolol, miconazol, naproxen, propofol og tramadol. Det mekaniske anlæg havde en fjernelsesgrad af diclofenac på 55 %. Sammenholdt med den ringe fjernelses grad for diclofenac på renseanlæg med biologisk rensning (0-24%), synes det ikke umiddelbart realistisk at et mekanisk renseanlæg er mere effektivt.

Tabel 6.2 inkluderer lægemiddelstoffer, der blev målt over detektionsgrænserne i enten rensset spildevand, marine vandområder eller ferskvandsområder. For disse lægemiddelstoffer gælder, at $MEC/PNEC$ i de marine og ferske vandområder var under 1, og derfor forventes der ingen negative miljøeffekter.

I vandprøverne fra Øresund, udtaget 60-80 m fra renseanlægsudløb, blev der ikke påvist lægemiddelkoncentrationer over detektionsgrænserne. I Roskilde Fjord, 20-30 m fra udløb fra renseanlæg, blev følgende lægemiddelstoffer registreret over detektionsgrænsen, men under $PNEC_{marin}$: Azithromycin, citalopram, codein (UF på 1000), diclofenac, ibuprofen, losartan (UF på 1000) og tramadol (UF på 1000).

For capecitabin, clarithromycin, erythromycin, miconazol (UF på 1000), og norethisteron var detektionsgrænserne højere end $PNEC_{marin}$, og i samtlige marine vandprøver lå koncentrationerne under detektionsgrænserne. Det kan derfor ikke vurderes, om disse lægemiddelstoffer kan have effekter i det marine miljø.

Tabel 6.2: Viser lægemiddelstoffer, målt over detektionsgrænsen i udløb fra renseanlæg, ferskvandsområder eller marine vandområder. For renseanlæggenes udløb, ferskvand og marint vand er vist minimum-, maksimum-, middel- og medianværdier.

µg/l	Renseanlæg udløb				Ferskvand				Marint vand				PNEC _{fersk}
	Min.	Maks.	Middel	Median	Min.	Maks.	Middel	Median	Min.	Maks.	Middel	Median	
Atenolol	0,082	0,36	0,18	0,17	<0,001	0,31	0,089	0,041	<0,001		0,0005	0,0005	128
Codeine	0,085	0,77	0,38	0,37	0,0028	0,32	0,087	0,054	<0,002	0,052	0,0027	0,0027	75*
Fluconazol	0,16	0,5	0,33	0,30	<0,05	0,28	0,105	0,11	<0,05		0,025	0,025	57*
Ibuprofen	0,006	1,9	0,50	0,28	0,006	0,25	0,049	0,018	<0,001	0,004	0,014	0,014	4
Ketoprofen	0,016	0,044	0,027	0,031	<0,002		0,001	0,001	<0,02		0,001	0,001	16,6*
Losartan	0,12	0,77	0,36	0,37	0,005	0,3	0,102	0,073	<0,001	0,008	0,035	0,035	331*
Metoprolol	0,44	1,66	1,03	1,07	<0,05	0,69	0,219	0,16	<0,05		0,025	0,025	75
Naproxen	0,042	0,32	0,18	0,17	<0,001	0,17	0,049	0,02	<0,01		0,0005	0,0005	6,4
Propofol	0,08	0,51	0,17	0,098	0,15	0,38	0,068	0,003	<0,05		0,025	0,025	2,3
Roxythromycin	0,09	0,45	0,22	0,16	<0,05	0,31	0,074	0,032	<0,05		0,025	0,025	100*

* PNEC for codein, fluconazol, ketoprofen, losartan og roxythromycin er baseret på UF på 1000

Prøverne på renseanlæggene blev udtaget som flowproportionale døgnprøver, hvilket giver den mindste prøvetagningsusikkerhed. Undtagelsen var Sønderup Renseanlæg, hvor prøverne blev udtaget tidsproportionalt over et døgn. Prøverne fra ferske og marine vandområder blev udtaget som stikprøver, der efterfølgende blev sammenstukket til én vandprøve. Dette betyder, at analyserne fra vandområderne giver et øjebliksbillede.

Lægemiddelbelastningen på renseanlæggene og i udløbene er påvirket af antallet og størrelsen af hospitaler i kloakoplandet samt befolkningstallet og alderssammensætningen. Derudover er der pr. tradition regionale forskelle i forbruget af lægemidler. Disse forhold er ikke belyst i screeningsundersøgelsen.

Variationerne i koncentrationerne af lægemiddelstoffer i indløb og udløb på renseanlæggene vil afhænge af, om kloakoplandet er separatkloakeret eller fælleskloakeret. I fælleskloakerede systemer vil lægemiddelkoncentrationerne være lavere i nedbørssituationer, hvilket var tilfældet for nogle af renseanlæggene i denne undersøgelse. Alle de ovennævnte faktorer, som det ikke var muligt at kvantificere betydningen af i denne screeningsundersøgelse, vil medvirke til variationer i lægemiddelkoncentrationerne på renseanlæg og i vandområder.

6.2 Lægemiddelstoffer i slam og sediment

Ud af de 15 lægemiddelstoffer, der blev analyseret for i slam fra renseanlæg, blev der fundet 12 stoffer over detektionsgrænserne (se

Tabel 6.3). I samtlige slam- og sedimentprøver blev følgende lægemiddelstoffer fundet i koncentrationer over detektionsgrænserne: Carbamazepin, citalopram, metoprolol og propranolol. Der var tre lægemiddelstoffer, som ikke blev fundet i nogle af prøverne: Bisoprolol, ketoprofen og naproxen.

Tabel 6.3: På anlæg med slamforbrænding blev der udtaget i alt 8 prøver og på anlæg med slamudbringning på landbrugsjord i alt 9 prøver. I tabellen er vist andelen af prøver, hvor der blev målt koncentrationer af lægemiddelstoffer over detektionsgrænsen. På RL og SCA forbrændes slammet, mens slammet fra Bjergmarken, Hillerød og Slagelse Renseanlæg udbringes på landbrugsjord. I den sidste kolonne er markeret hvilke lægemiddelstoffer, der blev analyseret i vandprøver

	Anlæg med slamforbrænding	Anlæg med slamudbringning	Sediment	Lægemiddelstoffer analyseret i vandprøver
Azithromycin	0/8	7/9	1/1	X
Bisoprolol	0/8	0/9	0/1	
Capecitabin	0/8	1/9	0/1	
Carbamazepin	8/8	9/9	1/1	X
Citalopram	8/8	9/9	1/1	X
Clarithromycin	2/8	8/9	1/1	X
Diclofenac	6/8	9/9	0/1	X
Erythromycin	3/8	9/9	1/1	X
Ibuprofen	2/8	0/9	0/1	X
Ketoprofen	0/8	0/9	0/1	
Metoprolol	8/8	9/9	1/1	
Naproxen	0/8	0/9	0/1	
Propranolol	8/8	9/9	1/1	X
Roxithromycin	4/8	9/9	1/1	
Tramadol	5/8	9/9	1/1	X

Slammet køres i dag ud på landbrugsjord fra Slagelse, Bjergmarken og Hillerød Renseanlæg, mens slammet fra Renseanlæg Lynetten og Spildevandscenter Avedøre forbrændes.

Slam- og sedimentanalyserne er for mange af de lægemiddelstoffer, som er analyseret her, fortsat under udvikling, og derfor er analyserne behæftet med relativt store usikkerheder. Dertil kommer, at slam er et uhomogent materiale, hvilket vanskeliggør udtagningen af repræsentative prøver.

Der blev kun udtaget én sedimentprøve fra ét ferskvandsområde (Pøle Å). De lægemiddelstoffer, der blev fundet i sedimentet, forventes at afspejle ikke blot øjebliksbelastningen fra Hillerød Renseanlæg, men også den belastning, der har været i Pøle Å tidligere. Blandt de ni lægemiddelstoffer, som havde et MEC/PNEC_{fersk} større end 1 i udløbet fra renseanlæg eller i vandområder (se Tabel 6.1), var det kun diclofenac, som ikke blev fundet i sedimentprøven. Ciprofloxacin blev ikke analyseret i sedimentprøven.

Referenceliste

- [1] Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2000/60/EF af 23. oktober 2000 om fastlæggelse af ramme for Fællesskabets vandpolitiske foranstaltninger (2000)
- [2] Miljøministeriet: Lov nr. 1150 af december 2003 om miljømål m.v. for vandforekomster og internationale miljøbeskyttelsesområder (2003)
- [3] Miljøstyrelsen: *Begrænsning af humane lægemiddelrester og antibiotikaresistente i spildevand med fokus på kilden*. Miljøprojekt 1189/2007. Rapport udarbejdet af DHI.
- [4] Naturstyrelsen: *Hospitalsspildevand. BAT og udvikling af renseteknologi*. Juni 2011. Rapport udarbejdet af DHI.
- [5] Naturstyrelsen: *Miljøvurdering af speciallægemidler i spildevand fra sygehuse* 2011.
- [6] Nordisk Ministerråd: *Sammenskrivning af undersøgelser af lægemidler og personlig-pleje-produkter i de nordiske lande (udkast)*. Juli 2012
- [7] DMU: *Lægemidler og triclosan i punktkilder og vandmiljøet*. NOVANA-screeningsundersøgelse af det akvatiske miljø. Faglig rapport nr.638, 2008
- [8] NOVANA 2011-2015:
http://www.naturstyrelsen.dk/Naturbeskyttelse/National_naturbeskyttelse/Overvaagning_af_vand_og_natur/NOVANA/
- [9] Slagelse Kommune, SK forsyning A/S og Slagelse Sygehus: *Måleprogram for lægemiddelstoffer i spildevand og vandmiljø i Slagelse Kommune*. Rapport udarbejdet af DHI juni 2010
- [10] By og Landskabsstyrelsen: *Værktøj til vurdering af vandmiljø risiko ved forbrug af humane lægemidler*. December 2002. Udviklet af DHI.
- [11] Miljøministeriet: *Bekendtgørelse om kvalitetskrav til miljømålinger*. BEK 900 af 17/08/2011.
- [12] Miljøministeriet 2010: *Bekendtgørelse om miljøkvalitetskrav for vandområder og krav til udledning af forurenende stoffer til vandløb, søer eller have*. Bek. Nr. 1022 af 25/08/2010.
- [13] Esbjerg, Hvidovre, Hjørring, Københavns, Køge, Odense, Slagelse og Aalborg Kommuner samt Lynettefællesskabet I/S og Aarhus Vand A/S: *Forslag til grænseværdier for lægemiddelstoffer i hospitalsspildevand – Grænseværdier for tilslutning til kloak*. Input til KL's arbejdsgruppe omkring hospitalsspildevand. Rapport udarbejdet af DHI. December 2012.
- [14] ECHA, 2010: *Guidance on information requirements and chemical safety assessment*. Chapter R.16: Environmental Exposure. Version: 2. Maj 2010
- [15] ECHA registreringsdata. Online database:
<http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/registered-substances>
- [16] US EPA ECOTOX. Online database: http://cfpub.epa.gov/ecotox/advanced_query.htm

- [17] ESIS: IUCLID database. Online database: <http://esis.jrc.ec.europa.eu/>
- [18] FASS, 2007-2012. Sveriges Lægemiddelinformation. Tilgængelig på: www.fass.se
- [19] BIOFOS' arbejdsgruppe omkring hospitalsspildevand: *Opdaterede Anbefalede Maksimale Koncentrationer (AMK) for Lægemiddelstoffer*, 03-06-2014.
- [20] EQS Oekotoxzentrum, 2012.
<http://www.oekotoxzentrum.ch/expertenservice/qualitaetskriterien/vorschlaege>
- [21] Scientific committee on Health and Environmental Risks: *Opinion on Chemicals and the Water Framework Directive: "Draft Environmental Quality Standards"* Diclofenac. 25 May 2011.
- [22] ECOSAR. En del af US EPA EpiSuite program. Kan downloades fra internettet: <http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuitdl.htm>
- [23] MST QSAR database. QSAR beregninger udført af Miljøstyrelsen og solgt til DHI.
- [24] DIN 32633 Chemical analysis – Methods of Standard addition – Procedure, evaluation. Draft 2012-07-23.
- [25] European Commission: *Proposal for a directive of the European Parliament and of the Council amending Directives 2000/60/EC and 2008/105/EC as regards priority substances in the field of water policy* 31.1.2012 COM(2011)876 final.
- [26] Fagdatacenter for ferskvand, DMU, AU: *Miljøfremmede stoffer og tungmetaller i vandløbsvand*. Tekniskanvisning gyldig fra d. 01.01.2011

Bilagsoversigt

- Bilag 1: Lægemiddelstoffer – Renseanlæg indløb og udløb
- Bilag 2: Lægemiddelstoffer – Renseanlæg slam og sediment
- Bilag 3: Lægemiddelstoffer – Øvrige
- Bilag 4: Analysemetoder – Vandprøver

	Bjergmarken Renseanlæg					Hillerød Renseanlæg					Renseanlæg Lynetten				
µg/l	Indlø b 1	Indlø b 2	Indlø b 3	Middel- værdi	Standard afvigelse	Indlø b 1	Indlø b 2	Indlø b 3	Middel- værdi	Standar d afvigelse	Indlø b 1	Indlø b 2	Indlø b 3	Middel- værdi	Standar d afvigelse
Amoxicillin	<0,01	<0,10	<0,10	<0,10		<0,05	<0,10	<0,10	<0,1		<0,10	<0,05	<0,10	<0,01	
Azithromycin	0,054	0,54	0,54	0,378	0,28	<0,01	0,23	0,16	0,13	0,05	0,28	0,19	0,16	0,21	0,06
Capecitabine	<0,05	0,078	0,090	0,08	0,01	<0,05	0,10	0,058	0,061	0,03	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	
Carbamazepin	0,33	0,33	0,25	0,30	0,05	0,15	0,20	0,25	0,20	0,05	0,16	0,096	0,074	0,109	0,04
Citalopram	0,25	0,64	0,58	0,49	0,21	0,13	0,5	0,51	0,38	0,22	0,34	0,21	0,2	0,25	0,08
Diclofenac	0,21	0,4	0,36	0,32	0,10	0,32	0,39	0,4	0,37	0,04	0,23	0,2	0,18	0,20	0,03
Ibuprofen	12	19	16	16	3,51	5,4	14	13	10,80	4,70	6,4	5,2	4,9	5,5	0,79
Propranolol	0,047	0,088	0,083	0,07	0,02	0,032	0,098	0,095	0,08	0,04	0,051	0,032	0,026	0,036	0,01
Amiloride	0,015	0,027	0,017	0,02	0,01	<0,01	0,013	0,01	0,01	0,00	0,013	0,011	0,012	0,012	0,001
Atenolol	0,41	0,49	0,44	0,45	0,04	0,63	1,1	1,1	0,94	0,27	0,4	0,27	0,28	0,32	0,07
Bisoprolol	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	
Ciprofloxacin	0,18	0,68	0,61	0,49	0,27	0,11	0,31	0,4	0,27	0,15	0,31	0,19	0,24	0,25	0,06
Clarithromycin	<0,05	0,058	<0,05	0,06		<0,05	0,056	0,072	0,064	0,01	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	
Codeine	1	2	1,8	1,6	0,53	0,57	1,1	1,2	0,96	0,34	0,76	0,39	0,37	0,51	0,22
Erythromycin	0,93	1,2	1,2	1,1	0,17	0,34	0,57	0,53	0,48	0,12	0,45	0,26	0,22	0,31	0,12
Fentanyl	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005		<0,005	<0,005	<0,005	<0,005		<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	
Fluconazol	0,48	0,82	0,72	0,67	0,18	0,16	0,50	0,48	0,38	0,19	0,26	0,16	0,12	0,18	0,07
Ketoprofen	0,04	0,061	0,036	0,046	0,01	<0,03	0,12	0,1	0,08	0,01	0,053	0,057	0,07	0,06	0,01
Losartan	2,3	2,6	2,8	2,6	0,25	1,2	1,8	2,1	1,7	0,46	1,3	0,8	0,84	0,98	0,28
Metoprolol	1,9	2,4	2,1	2,1	0,26	0,72	1,7	1,6	1,3	0,52	1,0	0,61	0,39	0,67	0,32
Miconazol	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	
Naproxen	0,86	1,5	1,8	1,39	0,48	0,39	0,81	0,65	0,62	0,21	1,1	0,64	0,59	0,78	0,28
Norethisterone	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	
Propofol	0,13	0,28	0,21	0,21	0,08	0,32	0,65	0,65	0,54	0,19	0,15	0,091	0,072	0,10	0,04
Roxythromycin	0,29	0,37	0,25	0,30	0,06	0,31	0,40	0,48	0,40	0,09	0,29	0,17	0,16	0,21	0,07
Tamoxifen	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01		<0,01	<0,01	<0,01	<0,01		<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	
Tramadol	1,6	3	2,7	2,43	0,74	1	2,5	2,6	2,03	0,90	1,4	0,97	0,81	1,06	0,31

µg/l	Slagelse Renseanlæg					Sønderup Renseanlæg					Spildevandscenter Avedøre				
	Indløb 1	Indløb 2	Indløb 3	Middelværdi	Standard afvigelse	Indløb 1	Indløb 2	Indløb 3	middelværdi	Standard afvigelse	Indløb 1	Indløb 2	Indløb 3	middelværdi	Standard afvigelse
Amoxicillin	<0,10	<0,10	<0,10	<0,1		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		<0,10	<0,10	<0,10	<0,01	
Azithromycin	0,91	0,2	0,12	0,41	0,43	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01		0,37	0,12	0,27	0,25	0,13
Capecitabine	0,19	0,091	0,055	0,112	0,07	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	
Carbamazepin	0,70	0,38	0,45	0,51	0,17	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		0,36	0,22	0,27	0,28	0,07
Citalopram	0,75	0,4	0,36	0,50	0,21	0,6	0,4	0,51	0,50	0,10	0,58	0,33	0,56	0,49	0,14
Diclofenac	0,49	0,29	0,34	0,37	0,10	0,084	0,047	0,062	0,06	0,02	0,39	0,3	0,41	0,37	0,06
Ibuprofen	22	13	12	16	5,51	23	14	9,4	15,47	6,92	16	8,8	13	13	3,62
Propranolol	0,17	0,11	0,11	0,13	0,03	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01		0,12	0,098	0,1	0,106	0,01
Amiloride	0,021	0,016	0,019	0,019	0,003	0,019	0,015	0,01	0,01	0,005	0,028	0,023	0,029	0,027	0,003
Atenolol	2,7	0,68	0,95	1,44	1,10	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01		0,77	0,56	0,66	0,66	0,11
Bisoprolol	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	
Ciprofloxacin	0,46	0,45	0,23	0,38	0,13	0,055	0,041	0,063	0,05	0,01	0,47	0,22	0,4	0,36	0,13
Clarithromycin	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		0,065	0,12	0,15	0,11	0,04
Codeine	1,7	1,2	1,2	1,4	0,29	0,54	0,48	0,42	0,48	0,06	1,8	1,1	1,4	1,4	0,35
Erythromycin	1,0	0,22	0,42	0,54	0,40	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		0,70	0,56	0,57	0,61	0,08
	<0,00		<0,00												
Fentanyl	5	<0,005	5	<0,005		<0,005	<0,005	<0,005	<0,005		<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	
Fluconazol	0,88	0,62	0,68	0,73	0,14	0,38	0,37	0,19	0,31	0,11	0,41	0,35	0,45	0,41	0,05
Ketoprofen	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03		<0,03	<0,03	0,086	0,09		0,063	0,051	0,059	0,058	0,01
Losartan	4,6	1,9	2,1	2,9	1,50	0,53	0,24	0,21	0,33	0,18	4,1	2,7	3,5	3,4	0,70
Metoprolol	2,2	1,2	1,3	1,6	0,53	1,3	1,0	0,62	0,97	0,32	2,4	1,8	2,1	2,1	0,31
Miconazol	<0,05	<0,05	<0,05	0,05		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	
Naproxen	3,2	2,1	2,2	2,5	0,61	2,6	2,4	1,2	2,07	0,76	1,5	0,94	1,2	1,2	0,28
Norethisterone	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		0,15	0,14	0,21	0,17	0,04
Propofol	0,74	1,0	1,2	0,98	0,23	0,094	0,088	0,085	0,09	0,005	0,20	0,14	0,24	0,19	0,05
Roxythromycin	0,33	0,17	0,19	0,23	0,09	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		0,52	0,43	0,53	0,50	0,05
Tamoxifen	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01		<0,01	<0,01	<0,01	<0,01		<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	
Tramadol	5,9	3,8	4	4,6	1,16	2,6	2,7	1,5	2,27	0,67	3,8	2,4	3,4	3,2	0,72

µg/l	Bjergmarken Renseanlæg					Hillerød Renseanlæg					Renseanlæg Lynetten				
	Udløb 1	Udløb 2	Udløb 3	Middel-værdi	Standard afv,	Udløb 1	Udløb 2	Udløb 3	Midde-lværdi	Standard afv,	Udløb 1	Udløb 2	Udløb 3	Middel-værdi	Standard afv,
Amoxicillin	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	
Azithromycin	0,15	0,069	0,1	0,11	0,04	0,025	0,047	0,076	0,049	0,03	0,19	0,073	0,05	0,10	0,08
Capecitabine	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	
Carbamazepin	0,46	0,43	0,40	0,43	0,032	0,31	0,25	0,28	0,28	0,03	0,21	0,24	0,11	0,19	0,07
Citalopram	0,3	0,25	0,27	0,27	0,025	0,17	0,2	0,26	0,21	0,05	0,41	0,28	0,2	0,30	0,11
Diclofenac	0,27	0,27	0,29	0,28	0,012	0,28	0,29	0,27	0,28	0,01	0,22	0,18	0,15	0,18	0,04
Ibuprofen	0,1	0,057	0,034	0,064	0,034	0,28	0,01	0,006	0,099	0,16	1,9	1,6	1,6	1,70	0,17
Propranolol	0,064	0,062	0,061	0,062	0,002	0,076	0,077	0,082	0,078	0,003	0,068	0,048	0,032	0,05	0,02
Amiloride	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01		<0,01	<0,01	<0,01	<0,01		<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	
Atenolol	0,089	0,092	0,11	0,097	0,01	0,36	0,31	0,32	0,33	0,03	0,09	0,082	0,084	0,09	0,004
Bisoprolol	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	
Ciprofloxacin	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		0,14	0,053	0,076	0,09	0,05
Clarithromycin	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	
Codeine	0,61	0,64	0,58	0,61	0,03	0,42	0,28	0,37	0,36	0,07	0,26	0,26	0,22	0,25	0,02
Erythromycin	0,41	0,34	0,33	0,36	0,04	0,39	0,29	0,31	0,33	0,05	0,14	0,12	0,087	0,11	0,02
Fentanyl	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005		<0,005	<0,005	<0,005	<0,005		<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	
Fluconazol	0,48	0,46	0,50	0,48	0,02	0,28	0,36	0,36	0,33	0,05	0,28	0,20	0,16	0,21	0,06
Ketoprofen	0,016	0,041	0,031	0,029	0,013	0,022	0,044	0,032	0,033	0,011	0,031	0,026	0,034	0,03	0,004
Losartan	0,37	0,45	0,38	0,40	0,04	0,39	0,16	0,15	0,23	0,14	0,51	0,35	0,31	0,39	0,11
Metoprolol	1,4	1,3	1,3	1,31	0,06	1,1	1,5	1,1	1,20	0,24	0,85	0,79	0,46	0,70	0,21
Miconazol	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	
Naproxen	0,042	0,048	0,044	0,045	0,003	0,11	0,057	0,062	0,076	0,029	0,32	0,3	0,27	0,30	0,03
Norethisterone	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	
Propofol	0,080	0,085	0,32	0,16	0,14	0,43	0,51	0,47	0,47	0,04	0,16	0,15	0,12	0,14	0,02
Roxythromycin	0,13	0,15	0,15	0,14	0,009	0,32	0,34	0,33	0,33	0,01	0,18	0,16	0,13	0,16	0,03
Tamoxifen	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01		<0,01	<0,01	<0,01	<0,01		<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	
Tramadol	2,1	1,9	2,2	2,1	0,15	1,7	1,6	1,8	1,7	0,10	1,9	1,2	0,97	1,36	0,48

µg/l	Slagelse Renseanlæg					Sønderup Renseanlæg					Spildevandscenter Avedøre				
	Udløb 1	Udløb 2	Udløb 3	Middel-værdi	Standard afv,	Udløb 1	Udløb 2	Udløb 3	Middel-værdi	Standard afv,	Udløb 1	Udløb 2	Udløb 3	Middel-værdi	Standard afv,
Amoxicillin	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	
Azithromycin	0,045	0,052	0,029	0,042	0,012	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01		0,16	0,25	0,22	0,21	0,046
Capecitabine	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	
Carbamazepin	0,67	0,52	0,46	0,55	0,107	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		0,31	0,34	0,27	0,31	0,036
Citalopram	0,17	0,15	0,13	0,15	0,020	0,81	0,31	0,58	0,57		0,4	0,74	0,56	0,57	0,17
Diclofenac	0,38	0,29	0,25	0,31	0,067	0,037	0,026	0,023	0,029	0,007	0,38	0,36	0,36	0,37	0,012
Ibuprofen	0,31	0,23	0,32	0,29	0,049	33	10	5,7	16	14,7	0,41	0,38	0,21	0,33	0,11
Propranolol	0,058	0,059	0,053	0,057	0,003	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01		0,12	0,16	0,14	0,14	0,020
Amiloride	0,014	<0,01	<0,01	<0,01		0,013	<0,01	<0,01	<0,01		0,026	0,033	0,029	0,029	0,004
Atenolol	0,18	0,17	0,14	0,16	0,021	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01		0,19	0,24	0,19	0,21	0,029
Bisoprolol	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		0,053	<0,05	<0,05	<0,05		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	
Ciprofloxacin	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		0,057	<0,05	0,048	0,053	0,006	0,064	0,081	0,056	0,067	0,013
Clarithromycin	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		<0,05	0,069	0,071	0,070	0,001
Codeine	0,085	0,087	0,088	0,087	0,002	0,57	0,24	0,17	0,33	0,21	0,48	0,77	0,61	0,62	0,15
Erythromycin	0,11	0,089	0,059	0,085	0,024	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		0,092	0,26	0,26	0,21	0,099
Fentanyl	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005		<0,005	<0,005	<0,005	<0,005		<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	
Fluconazol	0,44	0,34	0,24	0,34	0,099	0,39	0,16	0,12	0,22	0,14	0,23	0,30	0,28	0,27	0,036
Ketoprofen	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01		<0,01	<0,01	<0,01	<0,01		0,041	0,038	0,037	0,039	0,002
Losartan	0,12	0,17	0,14	0,14	0,025	0,71	0,16	0,15	0,34	0,32	0,38	0,77	0,75	0,63	0,22
Metoprolol	0,47	0,46	0,44	0,46	0,019	1,7	0,66	0,44	0,94	0,68	1,3	1,7	1,6	1,5	0,2
Miconazol	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	
Naproxen	0,28	0,32	0,3	0,30	0,020	2,9	1,1	0,91	1,6	1,1	0,17	0,22	0,17	0,19	0,029
Norethisterone	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	
Propofol	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		0,064	0,086	0,079	0,08	0,011	0,084	0,082	0,098	0,088	0,009
Roxythromycin	0,094	0,094	0,099	0,096	0,003	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05		0,30	0,45	0,42	0,39	0,079
Tamoxifen	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01		<0,01	<0,01	<0,01	<0,01		<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	
Tramadol	3	2,5	1,9	2,5	0,55	2,9	1,4	0,72	1,7	1,1	3,3	3,7	3	3,3	0,35

Bilag 2: Lægemiddelstoffer – Renseanlæg slam og sediment

Institut für Energie- und Umwelttechnik e.V.

IUTA · Bliersheimer Straße 58 · 60 · D-47229 Duisburg

DHI
Ulf Nielsen
Agern Allé 5
DK-2970 Hørsholm
Denmark



Board of management
Prof. Dr.-Ing. Dieter Bathen
Director
Authorized to represent
pursuant § 26 BGB:
Dr.-Ing. Stefan Haep
CEO
Dipl.-Ing. Jochen Schiemann
CEO
Dipl.-Volksw. Günter Schöppe
CEO

Dr.rer.nat. Jochen Türk
Dept. of Environmental Hygiene &
Micropollutants
Phone: + 49 (0)2065 418-179
Fax: + 49 (0)2065 418-211

E-mail: tuerk@iuta.de
Internet: <http://www.iuta.de>
Date: 06/12/2012

Report of analysis no. FA – 12/191

Laboratory	Institute of Energy and Environmental Technology (IUTA e.V.) Dept. of Environmental Hygiene & Micropollutants 47229 Duisburg Germany
Type of samples	Sewage sludge and sediment
Sampling	Eurofins, Denmark
Parameters	Azithromycin, Capecitabine, Carbamazepine, Citalopram, Diclofenac, Ibuprofen, Propranolol, Bisoprolol, Clarithromycine, Erythromycine, Ketoprofen, Metoprolol, Naproxen, Roxithromycine, Tramadol
Arrival of samples	09/10/2012
Number of samples	18
Period of analysis	09/10/2012 – 30/11/2012



1. Experimental

The samples have been freeze dried before analysis. By weighting the samples before and after the lyophilisation the dry weights were determined. The dry samples were homogenized in a mortar and stored in glass bottles.

To extract the substances to be analyzed the accelerated solvent extraction (ASE) was applied with methanol after exactly 1.00 g of the freeze dried samples were doped with increasing amounts of standards with known concentrations according to DIN 32633. ASE was adjusted to 100 °C and 100 bar. Extraction was proceeded in one cycle of 15 min static extraction. The extraction volume was about 12 mL. The methanol extracts were evaporated almost to dryness and resolved in 4 mL water. This solution was used for the analysis by LC-MS.

Table 1: Analytical parameters and instrumentation of the substances listed in table 2.

Oven temp.	35 °C
Column	Phenomenex Synergi 4µ polar RP 80A
HPLC	Agilent 1100 LC Binary Pump, CTC Pal Autosampler
Mobile phase	A: water with 0.1% formic acid; B: acetonitrile with 0.1% formic acid
Flow	350 µL/min
Mass Spectrometer	API 3000 AB Sciex

Table 2: Analysis parameters of the substances measured according to table 1.

	Q1 Mass	Q3 Mass (Q)	Q3 Mass (V)	IDL [ng/mL]	LOQ [ng/g _{DM}]
Azithromycin	749.7	591.5	83.2	0.25	20
Bisoprolol	327.1	116.0	74.2	0.25	20
Capecitabine	360.1	174.0	244.0	0.25	10
Carbamazepine	237.1	194.0	191.8	0.25	10
Citalopram	325.3	109.0	262.0	0.25	20
Clarithromycine	748.6	158.0	590.0	0.25	10
Diclofenac	296.0	215.1	250.1	0.25	10
Erythromycine ¹	716.4	558.3	158.0	0.25	10
Ketoprofen	255.1	105.1	209.1	1.0	200
Metoprolol	268.2	116.2	77.0	0.25	20
Propranolol	260.0	116.1	182.9	0.25	10
Roxithromycine	837.6	158.0	115.9	0.25	10
Tramadol	263.8	58.1	91.2	0.25	10

¹ Erythromycine was measured as Dehydratoerythromycine.



Table 3: Analytical parameters and instrumentation of the substances listed in table 4.

Oven temp.	35 °C
Column	Waters Atlantis T3 3μ, 2.1 x 10 mm
HPLC	Agilent LC20-AD Pump, SIL-20AC Autosampler, CTO-20AC Oven
Mobile phase	A: water with 0.1% formic acid; B: methanol with 0.1% formic acid
Flow	300 μL/min
Mass Spectrometer	Q Trap 3200 AB Sciex

Table 4: Analysis parameters of the substances measured according to table 3.

	Q1 Mass	Q3 Mass (Q)	Q3 Mass (V)	IDL [ng/mL]	LOQ [ng/g _{DM}]
Ibuprofen	207.1	161.1	119.2	10.0	50
Naproxen	231.1	185.2	115.0	2.5	400

2. Results

Table 5: Results of sample no. 22134760 (IUTA no. M 121009/01), Bjergmarken.

Analyte	Concentration	Standard deviation	u_{rel}	$u_{abs} (k=2)$	$u_{abs} \text{ DIN 32633}$
	[ng/g _{DM}]	[%]	[%]	[%]	[%]
Azithromycin	23	9	73	147	233
Carbamazepine	22	15	12	23	37
Diclofenac	8	22	50	100	160
Propranolol	57	7	60	120	191
Erythromycine	41	11	28	55	88
Ketoprofen	< 200	24			
Metoprolol	49	12	27	53	85
Naproxen	< 400	51			
Roxithromycine	14	2	78	156	249
Tramadol	33	6	50	99	158
Ibuprofen	< 50	47			
Bisoprolol	< 20	10			
Citalopram	549	24	36	73	116
Clarithromycine	26	1	58	116	185
Capecitabine	< 10	9			

Dry matter of the sample: 30.2%.

Table 6: Results of sample no. 22134762 (IUTA no. M 121009/02), Bjergmarken.

Analyte	Concentration	u_{rel}	$u_{abs} (k=2)$	$u_{abs} \text{ DIN 32633}$
	[ng/g _{DM}]	[%]	[%]	[%]
Azithromycin	44	14	28	39
Carbamazepine	19	12	24	39
Diclofenac	49	36	72	114
Propranolol	75	17	33	53
Erythromycine	52	16	31	43
Ketoprofen	< 200			
Metoprolol	71	19	37	52
Naproxen	< 400			
Roxithromycine	13	17	35	55
Tramadol	38	17	34	54
Ibuprofen	< 50			
Bisoprolol	< 20			
Citalopram	389	61	121	261
Clarithromycine	36	17	34	48
Capecitabine	< 10			

Dry matter of the sample: 37.3%.

Table 7: Results of sample no. 22134764 (IUTA no. M 121009/03), Bjergmarken.

Analyte	Concentration	u_{rel}	$u_{abs} (k=2)$	$u_{abs} \text{ DIN 32633}$
	[ng/g _{DM}]	[%]	[%]	[%]
Azithromycin	35	18	36	57
Carbamazepine	22	9	18	38
Diclofenac	9	88	176	378
Propranolol	60	25	50	80
Erythromycine	71	15	30	48
Ketoprofen	< 200			
Metoprolol	76	18	36	58
Naproxen	< 400			
Roxithromycine	12	9	17	38
Tramadol	50	18	36	58
Ibuprofen	< 50			
Bisoprolol	< 20			
Citalopram	191	163	326	519
Clarithromycine	38	21	42	67
Capecitabine	12	97	194	308

Dry matter of the sample: 35.9%.

Table 8: Results of sample no. 23320964 (IUTA no. M 121009/04), Hillerød.

Analyte	Concentration	u_{rel}	$u_{abs} (k=2)$	$u_{abs} \text{ DIN 32633}$
	[ng/g _{DM}]	[%]	[%]	[%]
Azithromycin	18	44	87	139
Carbamazepine	33	19	38	53
Diclofenac	20	33	65	104
Propranolol	89	16	32	44
Erythromycine	58	17	35	48
Ketoprofen	< 200			
Metoprolol	81	6	12	16
Naproxen	< 400			
Roxithromycine	20	28	56	89
Tramadol	66	14	29	40
Ibuprofen	< 50			
Bisoprolol	< 20			
Citalopram	1062	20	40	64
Clarithromycine	13	43	86	137
Capecitabine	< 10			

Dry matter of the sample: 25.9%.

Table 9: Results of sample no. 23320961 (IUTA no. M 121009/05), Hillerød.

Analyte	Concentration	u_{rel}	$u_{abs} (k=2)$	$u_{abs} \text{ DIN 32633}$
	[ng/g _{DM}]	[%]	[%]	[%]
Azithromycin	21	68	136	189
Carbamazepine	26	10	20	32
Diclofenac	19	66	132	284
Propranolol	122	12	24	52
Erythromycine	41	17	34	48
Ketoprofen	< 200			
Metoprolol	97	6	12	15
Naproxen	< 400			
Roxithromycine	22	46	91	127
Tramadol	54	16	33	46
Ibuprofen	< 50			
Bisoprolol	< 20			
Citalopram	1367	31	63	100
Clarithromycine	21	58	117	186
Capecitabine	< 10			

Dry matter of the sample: 28.9%.

Table 10: Results of sample no. 23320960 (IUTA no. M 121009/06), Hillerød.

Analyte	Concentration	u_{rel}	$u_{abs} (k=2)$	$u_{abs} \text{ DIN 32633}$
	[ng/g _{DM}]	[%]	[%]	[%]
Azithromycin	19	33	65	141
Carbamazepine	40	21	41	57
Diclofenac	115	30	60	130
Propranolol	33	148	297	638
Erythromycine	46	30	60	84
Ketoprofen	< 200			
Metoprolol	91	19	38	60
Naproxen	< 400			
Roxithromycine	15	68	136	216
Tramadol	56	21	42	59
Ibuprofen	< 50			
Bisoprolol	< 20			
Citalopram	1538	16	32	69
Clarithromycine	< 10*			
Capecitabine	< 10			

Dry matter of the sample: 26.3%.

Table 11: Results of sample no. 22121643 (IUTA no. M 121009/07), Lynetten.

Analyte	Concentration	u_{rel}	$u_{abs} (k=2)$	$u_{abs} \text{ DIN 32633}$
	[ng/g _{DM}]	[%]	[%]	[%]
Azithromycin	< 20			
Carbamazepine	53	30	59	82
Diclofenac	177	4	7	47
Propranolol	47	50	100	139
Erythromycine	< 10			
Ketoprofen	< 200			
Metoprolol	104	52	104	223
Naproxen	< 400			
Roxithromycine	24	98	197	273
Tramadol	14	18	36	78
Ibuprofen	< 50			
Bisoprolol	< 20			
Citalopram	890	51	102	218
Clarithromycine	< 10*			
Capecitabine	< 10			

Dry matter of the sample: 19.1%.

Table 12: Results of sample no. 22121638 (IUTA no. M 121009/08), Lynetten.

Analyte	Concentration	u_{rel}	$u_{abs} (k=2)$	$u_{abs} \text{ DIN 32633}$
	[ng/g _{DM}]	[%]	[%]	[%]
Azithromycin	< 20			
Carbamazepine	29	17	35	56
Diclofenac	< 10			
Propranolol	15	93	187	297
Erythromycine	< 10			
Ketoprofen	< 200			
Metoprolol	35	16	32	51
Naproxen	< 400			
Roxithromycine	< 10*			
Tramadol	15	59	118	164
Ibuprofen	80	244	489	679
Bisoprolol	< 20			
Citalopram	735	35	70	150
Clarithromycine	< 10*			
Capecitabine	< 10			

Dry matter of the sample: 20.1%.

Table 13: Results of sample no. 22121625 (IUTA no. M 121009/09), Lynetten.

Analyte	Concentration	u_{rel}	$u_{abs} (k=2)$	$u_{abs} \text{ DIN 32633}$
	[ng/g _{DM}]	[%]	[%]	[%]
Azithromycin	< 20			
Carbamazepine	26	37	73	116
Diclofenac	< 10			
Propranolol	12	39	78	124
Erythromycine	< 10			
Ketoprofen	< 200			
Metoprolol	50	15	30	39
Naproxen	< 400			
Roxithromycine	26	45	89	142
Tramadol	< 10			
Ibuprofen	< 50			
Bisoprolol	< 20			
Citalopram	872	38	76	122
Clarithromycine	< 10*			
Capecitabine	< 10			

Dry matter of the sample: 19.1%.

Table 14: Results of sample no. 22121616 (IUTA no. M 121009/10), Lynetten.

Analyte	Concentration	u_{rel}	$u_{abs} (k=2)$	$u_{abs} \text{ DIN 32633}$
	[ng/g _{DM}]	[%]	[%]	[%]
Azithromycin	< 20	48	97	208
Carbamazepine	39	7	15	24
Diclofenac	19	231	462	735
Propranolol	123	68	135	290
Erythromycine	< 10			
Ketoprofen	< 200			
Metoprolol	67	23	46	59
Naproxen	< 400			
Roxithromycine	41	54	108	151
Tramadol	19	37	74	118
Ibuprofen	< 50			
Bisoprolol	< 20			
Citalopram	619	53	107	170
Clarithromycine	20	43	86	185
Capecitabine	< 10			

Dry matter of the sample: 20.1%.

Table 15: Results of sample no. 22323414 (IUTA no. M 121009/11), Slagelse.

Analyte	Concentration	u_{rel}	$u_{abs} (k=2)$	$u_{abs} \text{ DIN 32633}$
	[ng/g _{DM}]	[%]	[%]	[%]
Azithromycin	26	43	86	120
Carbamazepine	30	15	30	42
Diclofenac	84	38	77	107
Propranolol	57	16	32	44
Erythromycine	17	17	35	75
Ketoprofen	< 200			
Metoprolol	30	8	16	23
Naproxen	< 400			
Roxithromycine	40	19	39	54
Tramadol	129	8	17	23
Ibuprofen	< 50			
Bisoprolol	< 20			
Citalopram	415	30	60	130
Clarithromycine	19	29	58	81
Capecitabine	< 10			

Dry matter of the sample: 5.3%.

Table 16: Results of sample no. 22323420 (IUTA no. M 121009/12), Slagelse.

Analyte	Concentration	u_{rel}	$u_{abs} (k=2)$	$u_{abs} \text{ DIN 32633}$
	[ng/g _{DM}]	[%]	[%]	[%]
Azithromycin	< 20			
Carbamazepine	29	8	17	23
Diclofenac	59	57	114	147
Propranolol	52	39	77	95
Erythromycine	26	13	27	37
Ketoprofen	< 200			
Metoprolol	48	17	34	48
Naproxen	< 400			
Roxithromycine	42	16	32	44
Tramadol	122	20	39	51
Ibuprofen	< 50			
Bisoprolol	< 20			
Citalopram	327	53	106	169
Clarithromycine	28	33	66	91
Capecitabine	< 10			

Dry matter of the sample: 3.9%.

Table 17: Results of sample no. 22323433 (IUTA no. M 121009/13), Slagelse.

Analyte	Concentration	u_{rel}	u_{abs} (k=2)	u_{abs} DIN 32633
	[ng/g_{DM}]	[%]	[%]	[%]
Azithromycin	< 20			
Carbamazepine	56	10	20	28
Diclofenac	52	43	87	111
Propranolol	141	34	68	146
Erythromycine	15	25	49	68
Ketoprofen	< 200			
Metoprolol	179	5	11	14
Naproxen	< 400			
Roxithromycine	69	39	78	108
Tramadol	32	30	60	73
Ibuprofen	< 50			
Bisoprolol	< 20			
Citalopram	903	22	43	69
Clarithromycine	10	46	92	128
Capecitabine	< 10			

Dry matter of the sample: 5.4%.

Table 18: Results of sample no. 22121624 (IUTA no. M 121009/14), Avedøre.

Analyte	Concentration	u_{rel}	$u_{abs} (k=2)$	$u_{abs} \text{ DIN 32633}$
	[ng/g _{DM}]	[%]	[%]	[%]
Azithromycin	< 20			
Carbamazepine	49	20	40	51
Diclofenac	40	81	162	225
Propranolol	19	181	361	464
Erythromycine	< 25			
Ketoprofen	< 200			
Metoprolol	146	13	26	36
Naproxen	< 400			
Roxithromycine	29	55	110	141
Tramadol	< 30**			
Ibuprofen	126	134	269	427
Bisoprolol	< 20			
Citalopram	1545	17	33	53
Clarithromycine	< 10*			
Capecitabine	< 10			

Dry matter of the sample: 25.1%.

Table 19: Results of sample no. 22121617 (IUTA no. M 121009/15), Avedøre.

Analyte	Concentration	u_{rel}	$u_{abs} (k=2)$	$u_{abs} \text{ DIN 32633}$
	[ng/g _{DM}]	[%]	[%]	[%]
Azithromycin	< 20			
Carbamazepine	94	27	54	75
Diclofenac	85	27	54	66
Propranolol	110	26	52	64
Erythromycine	18	18	37	47
Ketoprofen	< 200			
Metoprolol	224	12	24	30
Naproxen	< 400			
Roxithromycine	18	51	103	132
Tramadol	< 30**			
Ibuprofen	< 50			
Bisoprolol	< 20			
Citalopram	1378	19	38	61
Clarithromycine	< 10*			
Capecitabine	< 10			

Dry matter of the sample: 28.2%.

Table 20: Results of sample no. 22121614 (IUTA no. M 121009/16), Avedøre.

Analyte	Concentration	u_{rel}	$u_{abs} (k=2)$	$u_{abs} \text{ DIN 32633}$
	[ng/g _{DM}]	[%]	[%]	[%]
Azithromycin	< 40**			
Carbamazepine	83	28	56	78
Diclofenac	34	117	233	371
Propranolol	36	46	92	198
Erythromycine	83	55	109	174
Ketoprofen	< 200			
Metoprolol	315	19	38	49
Naproxen	< 400			
Roxithromycine	< 10*			
Tramadol	65	39	78	108
Ibuprofen	< 50			
Bisoprolol	< 20			
Citalopram	890	10	20	42
Clarithromycine	< 10*			
Capecitabine	< 10			

Dry matter of the sample: 24.5%.

Table 21: Results of sample no. 22120608 (IUTA no. M 121009/17), Avedøre.

Analyte	Concentration	u_{rel}	$u_{abs} (k=2)$	$u_{abs} \text{ DIN 32633}$
	[ng/g _{DM}]	[%]	[%]	[%]
Azithromycin	< 20			
Carbamazepine	67	37	75	92
Diclofenac	58	35	71	113
Propranolol	85	24	48	76
Erythromycine	17	50	101	217
Ketoprofen	< 200			
Metoprolol	159	11	21	34
Naproxen	< 400			
Roxithromycine	< 30**			
Tramadol	17	22	44	70
Ibuprofen	164	43	87	138
Bisoprolol	< 30			
Citalopram	621	29	58	124
Clarithromycine	29	10	20	43
Capecitabine	< 10			

Dry matter of the sample: 22.5%.

Table 22: Results of sample no. 10235775 (IUTA no. M 121009/18), Pøle Å.

Analyte	Concentration	u_{rel}	$u_{abs} (k=2)$	$u_{abs} \text{ DIN 32633}$
	[ng/g _{DM}]	[%]	[%]	[%]
Azithromycin	14	11	22	36
Carbamazepine	12	23	46	74
Diclofenac	< 10			
Propranolol	80	34	68	88
Erythromycine	13	12	24	38
Ketoprofen	< 200			
Metoprolol	58	34	69	89
Naproxen	< 400			
Roxithromycine	35	15	30	42
Tramadol	68	30	60	77
Ibuprofen	< 50			
Bisoprolol	< 20*			
Citalopram	276	81	161	1024
Clarithromycine	16	20	40	63
Capecitabine	< 10			

Dry matter of the sample: 32.6%.



3. Remarks

Sample results marked with * were positive, but below the limit of quantification. Because of matrix effects the LOQ was sometimes higher. These values were marked with **.

The Measurement uncertainty was determined according to DIN 32633 draft (2012-07-23) shown in equation 1, which is based on ISO/ IEC Guide 98-3 *Guide to the expression of uncertainty in measurement* (GUM).

$$u_{rel}^2(x_0) = \frac{s_{xy}^2}{a_0^2} \cdot \left[\frac{1}{n} + \frac{(x_0 + \bar{x})^2}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \right] \quad \text{Equation 1}$$

Institute of Energy and
Environmental Technology (IUTA e.V.)


Dr.-Ing. St. Haep
(CEO)


Hemmut Gräwe
(Technical assistant)


Dr. rer. nat. J. Türk
(Head of Department)

Remarks according DIN EN 17025:

1. The results are only valid for the described samples.
2. Extracts of this analytical report and the method description are not allowed to be forwarded to a third party without permission of IUTA.
3. Retained samples are stored for three months.

Bank account
National-Bank Duisburg
Kto.-Nr. 541 524
BLZ 360 200 30

ID-Ust-Nr. VAT-DE 121 321 445
register of associations VR 2872, Duisburg
Ust.-Nr. 134-5743-0340
SWIFT-Code NBAGDE3E
IBAN DE 90360200300000541524

declared measuring point for
metering/tests:
§§ 26, 28 BImSchG
certified disposal company
authorized test centre in terms of
TA Luft 5.4.8.10.3, 5.4.8.11.3

Bilag 3: Ekstra Lægemiddelstoffer – Alle vandprøver

Ikke-akkrediterede analyser, inklusive carbamazepine, erythromycin og metoprolol

Lægemiddel (µg/l)	Bjergmarken ind	Bjergmarken ud	Bjergmarken ind	Bjergmarken ud	Bjergmarken ind	Bjergmarken ud
Amiodarone	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03
Amlodipine	0,038	<0,01	0,059	<0,01	0,069	<0,01
Atorvastatin	0,17	<0,01	0,16	<0,01	0,12	<0,01
Bendroflumethiazide	0,066	0,012	0,1	0,007	0,11	0,009
Bromhexine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Bromocriptine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Budesonide	<0,50	<0,25	<0,50	<0,25	<0,50	<0,25
Carbamazepine	0,49	0,45	0,42	0,43	0,41	0,43
Carvedilol	<0,01	<0,01	0,01	<0,01	0,012	<0,01
Cefuroxime	0,053	0,34	0,1	0,31	0,27	0,49
Cetirizine	0,26	0,27	0,42	0,22	0,35	0,26
Clozapine	0,26	0,2	0,24	0,16	0,2	0,18
Cyclophosphamide	<0,01	0,011	<0,01	0,014	0,02	0,011
Desloratadine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Dextropropoxyphene	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Diazepam	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Enalapril	0,26	<0,01	0,3	<0,01	0,36	<0,01
Enrofloxacin	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Erythromycin	1,1	0,1	3,2	0,095	4,6	0,086
Estradiol	0,026	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Estriol	0,28	<0,01	0,52	<0,01	0,52	<0,01
Ethinylestradiol	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Febantel	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Felodipine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Flunitrazepam	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Fluoxetine	0,011	<0,01	0,022	<0,01	0,021	<0,01
Fluvastatin	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Fluvoxamine	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Furosemide	3,2	2,4	4,1	2,3	3,9	2,3
Gemfibrozil	0,47	0,25	0,96	0,26	0,95	0,24
Glibenclamide	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Hydrochlorothiazide	0,76	0,89	1,1	1,1	0,87	1,3
Hydrocortisone	0,1	<0,05	0,17	<0,05	0,2	<0,05
Ifosfamide	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Ipratropium Bromide	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Isosorbide						
Mononitrate	0,068	<0,02	0,2	<0,02	0,2	<0,02
Ketoconazole	0,055	<0,02	0,1	<0,02	0,069	<0,02
Lansoprazole	0,024	0,01	0,016	0,013	0,022	<0,01
Loratadine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Metoprolol	2,3	2,1	3,2	1,7	3,3	1,7
Metronidazole	0,14	0,039	0,26	0,048	0,33	0,045
Mianserin	0,013	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Mirtazapine	0,28	0,076	0,43	0,079	0,48	0,077
Mometasone Furoate	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02

Lægemiddel (µg/l)	Bjergmarken	Bjergmarken	Bjergmarken	Bjergmarken	Bjergmarken	Bjergmarken
	ind	ud	ind	ud	ind	ud
Nelfinavir	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Nitenpyram	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Norfloxacin	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Norgestrel	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Ofloxacin	<0,01	<0,01	0,012	<0,01	<0,01	<0,01
Omeprazole	0,052	<0,01	0,05	<0,01	0,056	<0,01
Oxazepam	0,47	0,63	0,78	0,62	0,79	0,69
Oxymetazoline	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Oxytetracycline	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Paracetamol	110	<0,02	270	<0,02	260	<0,02
Paroxetine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Praziquantel	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Prednisolone	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Pyrantel	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Raloxifene	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Ramipril	0,047	0,033	0,064	0,038	0,058	0,037
Ranitidine	0,25	0,068	0,4	0,086	0,16	0,09
Risperidone	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Salbutamol	0,012	<0,01	0,013	<0,01	0,018	<0,01
Salbutamol	1,012	<0,01	1,013	<0,01	1,018	<0,01
Salmeterol	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Sertraline	0,03	<0,01	0,039	<0,01	0,086	<0,01
Simvastatin	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25
Sulfamethoxazole	0,32	0,068	0,36	0,094	0,18	0,093
Terbutaline	0,022	0,012	0,03	0,014	0,026	0,014
Tetracycline	0,48	<0,10	0,49	<0,10	0,55	<0,10
Thioridazine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Trimethoprim	0,61	0,029	0,97	0,034	0,87	0,028
Tylosin	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Warfarin	<0,01	0,014	0,014	0,013	0,014	0,013
Xylometazoline	<0,01	0,012	0,016	0,012	0,012	0,011
Zolpidem	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Zopiclone	0,03	0,033	0,031	0,032	0,019	0,034

Lægemiddel (µg/l)	Hillerød ind	Hillerød ud	Hillerød ind	Hillerød ud	Hillerød ind	Hillerød ud
Amiodarone	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03
Amlodipine	0,012	<0,01	0,039	<0,01	0,061	<0,01
Atorvastatin	0,071	0,012	0,099	<0,01	0,1	<0,01
Bendroflumethiazide	0,062	0,015	0,069	0,016	0,074	0,011
Bromhexine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Bromocriptine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Budesonide	<0,50	<0,25	<0,50	<0,25	<0,50	<0,25
Carbamazepine	0,33	0,36	0,36	0,3	0,43	0,22
Carvedilol	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Cefuroxime	2,9	1,9	1	1,8	0,33	1,4
Cetirizine	0,18	0,16	0,28	0,14	0,26	0,15
Clozapine	0,036	0,03	0,06	0,031	0,062	0,038
Cyclophosphamide	<0,01	<0,01	0,021	<0,01	0,027	0,022
Desloratadine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Dextropropoxyphene	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Diazepam	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Enalapril	0,24	<0,01	0,33	<0,01	0,34	<0,01
Enrofloxacin	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Erythromycin	0,52	0,11	1	0,11	0,85	0,13
Estradiol	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,011	<0,01
Estriol	0,3	<0,01	0,52	<0,01	0,44	<0,01
Ethinylestradiol	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Febantel	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Felodipine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Flunitrazepam	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Fluoxetine	<0,01	<0,01	0,016	<0,01	0,02	<0,01
Fluvastatin	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Fluvoxamine	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Furosemide	1,8	2,4	3,8	1,9	3,5	1,6
Gemfibrozil	0,35	0,2	0,56	0,15	0,61	0,12
Glibenclamide	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Hydrochlorothiazide	0,81	0,89	1,2	0,72	1,2	0,76
Hydrocortisone	0,14	<0,05	0,15	<0,05	0,11	<0,05
Ifosfamide	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Ipratropium Bromide	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Isosorbide						
Mononitrate	0,082	0,028	0,12	0,022	0,078	0,023
Ketoconazole	<0,02	<0,02	0,11	<0,02	0,058	<0,02
Lansoprazole	<0,01	<0,01	0,011	<0,01	<0,01	<0,01
Loratadine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Metoprolol	1	1,2	2,5	1,3	2,4	1,2
Metronidazole	0,4	0,18	0,71	0,21	0,55	0,22
Mianserin	0,014	<0,01	0,032	0,01	0,028	0,011
Mirtazapine	0,16	0,073	0,32	0,067	0,3	0,067
Mometasone Furoate	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02

Lægemiddel (µg/l)	Hillerød ind	Hillerød ud	Hillerød ind	Hillerød ud	Hillerød ind	Hillerød ud
Nelfinavir	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Nitenpyram	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Norflouxacin	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Norgestrel	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Ofloxacin	<0,01	<0,01	0,036	<0,01	0,028	<0,01
Omeprazole	0,031	0,026	0,73	0,025	0,37	0,12
Oxazepam	0,15	0,19	0,32	0,23	0,29	0,21
Oxymetazoline	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Oxytetracycline	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Paracetamol	94	<0,02	170	<0,02	180	<0,02
Paroxetine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Praziquantel	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Prednisolone	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Pyrantel	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Raloxifene	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Ramipril	0,028	0,029	0,045	0,025	0,051	0,029
Ranitidine	0,099	0,13	0,29	0,1	0,26	0,12
Risperidone	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Salbutamol	<0,01	<0,01	0,014	<0,01	<0,01	<0,01
Salbutamol	<0,05	<0,01	1,014	<0,01	<0,05	<0,01
Salmeterol	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Sertraline	0,017	0,011	0,034	<0,01	0,037	<0,01
Simvastatin	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25
Sulfamethoxazole	0,097	0,13	0,7	0,12	0,4	0,13
Terbutaline	0,011	0,011	0,018	0,013	0,02	0,011
Tetracycline	0,41	<0,10	0,66	<0,10	0,47	<0,10
Thioridazine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Trimethoprim	0,35	0,096	0,66	0,087	0,58	0,083
Tylosin	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Warfarin	<0,01	0,011	0,016	0,01	0,016	0,01
Xylometazoline	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Zolpidem	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Zopiclone	0,01	0,025	0,025	0,022	0,024	0,028

Lægemiddel (µg/l)	RL ind	RL ud	RL ind	RL ud	RL ind	RL ud
Amiodarone	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03
Amlodipine	0,032	0,064	0,026	0,034	0,025	0,021
Atorvastatin	0,092	0,016	0,058	0,015	0,057	<0,01
Bendroflumethiazide	0,045	0,016	0,05	0,014	0,046	0,012
Bromhexine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Bromocriptine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Budesonide	<0,50	<0,25	<0,50	<0,25	<0,50	<0,25
Carbamazepine	0,28	0,27	0,2	0,2	0,16	0,12
Carvedilol	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Cefuroxime	0,042	0,48	0,5	0,95	0,86	1,1
Cetirizine	0,21	0,21	0,14	0,14	0,18	0,11
Clozapine	0,059	0,082	0,032	0,049	0,031	0,028
Cyclophosphamide	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Desloratadine	<0,01	0,018	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Dextropropoxyphene	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Diazepam	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Enalapril	0,22	0,048	0,17	0,038	0,18	0,048
Enrofloxacin	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Erythromycin	0,97	0,09	0,57	0,081	0,57	0,091
Estradiol	0,011	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Estriol	0,39	0,039	0,4	0,032	0,39	0,029
Ethinylestradiol	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Febantel	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Felodipine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Flunitrazepam	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Fluoxetine	0,015	0,05	<0,01	0,025	<0,01	0,015
Fluvastatin	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Fluvoxamine	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Furosemide	2,2	1,6	1,1	1,2	0,93	0,91
Gemfibrozil	0,45	0,29	0,27	0,21	0,28	0,19
Glibenclamide	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Hydrochlorothiazide	0,53	0,51	0,43	0,45	0,39	0,38
Hydrocortisone	0,12	<0,05	0,13	<0,05	0,11	<0,05
Ifosfamide	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Ipratropium Bromide	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Isosorbide Mononitrate	0,047	<0,02	0,042	0,02	0,045	0,031
Ketoconazole	0,058	0,17	0,046	0,084	0,05	0,058
Lansoprazole	<0,01	<0,01	0,023	<0,01	<0,01	<0,01
Loratadine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Metoprolol	1,6	1,5	0,91	0,87	0,88	0,79
Metronidazole	0,18	0,074	0,23	0,11	0,23	0,11
Mianserin	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Mirtazapine	0,2	0,045	0,2	0,037	0,17	0,03
Mometasone Furoate	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02

Lægemiddel (µg/l)	RL ind	RL ud	RL ind	RL ud	RL ind	RL ud
Nelfinavir	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Nitenpyram	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Norfloxacin	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Norgestrel	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Ofloxacin	0,019	<0,01	0,014	<0,01	0,012	<0,01
Omeprazole	0,059	0,013	0,13	0,035	0,13	0,028
Oxazepam	0,29	0,34	0,17	0,3	0,12	0,2
Oxymetazoline	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Oxytetracycline	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Paracetamol	120	13	67	9,5	66	10
Paroxetine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Praziquantel	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Prednisolone	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Pyrantel	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Raloxifene	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Ramipril	0,012	0,011	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Ranitidine	0,2	0,093	0,15	0,059	0,16	0,099
Risperidone	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Salbutamol	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Salbutamol	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Salmeterol	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Sertraline	0,032	0,079	0,024	0,062	0,022	0,023
Simvastatin	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25
Sulfamethoxazole	0,17	0,091	0,082	0,061	0,057	0,061
Terbutaline	0,021	0,013	0,012	0,013	0,012	0,011
Tetracycline	0,83	<0,10	0,68	<0,10	0,78	<0,10
Thioridazine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Trimethoprim	0,37	0,073	0,29	0,059	0,3	0,069
Tylosin	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Warfarin	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Xylometazoline	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Zolpidem	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Zopiclone	0,021	0,04	0,015	0,029	0,013	0,026

Lægemiddel (µg/l)	SCA ind	SCA ud	SCA ind	SCA ud	SCA ind	SCA ud
Amiodarone	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03
Amlodipine	0,098	0,014	0,068	0,032	0,077	0,038
Atorvastatin	0,18	<0,01	0,13	0,015	0,18	0,011
Bendroflumethiazide	0,076	0,016	0,04	0,018	0,043	0,017
Bromhexine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Bromocriptine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Budesonide	<0,50	<0,25	<0,50	<0,25	<0,50	<0,25
Carbamazepine	0,51	0,3	0,41	0,38	0,63	0,38
Carvedilol	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,012	0,011
Cefuroxime	0,023	0,18	0,05	0,58	0,034	0,49
Cetirizine	0,29	0,18	0,21	0,22	0,28	0,18
Clozapine	0,11	0,064	0,069	0,082	0,074	0,079
Cyclophosphamide	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Desloratadine	<0,01	<0,01	<0,01	0,012	<0,01	0,016
Dextropropoxyphene	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Diazepam	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Enalapril	0,46	<0,01	0,32	<0,01	0,44	<0,01
Enrofloxacin	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Erythromycin	2,5	0,12	1,5	0,19	2,6	0,18
Estradiol	0,018	<0,01	0,02	<0,01	0,011	<0,01
Estriol	0,41	<0,01	0,34	<0,01	0,25	<0,01
Ethinylestradiol	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Febantel	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Felodipine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Flunitrazepam	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Fluoxetine	0,013	<0,01	0,014	0,029	0,015	0,032
Fluvastatin	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Fluvoxamine	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Furosemide	4,4	2,2	2,8	2,7	4,1	2,4
Gemfibrozil	1,4	0,24	1,1	0,71	1,2	0,61
Glibenclamide	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Hydrochlorothiazide	1,1	1	0,91	0,96	1	0,93
Hydrocortisone	0,35	<0,05	0,24	<0,05	0,54	<0,05
Ifosfamide	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,019	<0,01
Ipratropium Bromide	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Isosorbide Mononitrate	0,059	0,041	0,048	0,056	0,059	0,064
Ketoconazole	0,08	<0,02	0,028	0,072	0,08	0,061
Lansoprazole	0,022	0,013	0,039	0,017	<0,01	0,024
Loratadine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Metoprolol	4	2,2	2,7	2,4	3,2	2,2
Metronidazole	0,092	0,17	0,12	0,17	0,17	0,17
Mianserin	0,016	0,013	0,01	0,015	0,017	0,016
Mirtazapine	0,33	0,08	0,27	0,069	0,31	0,088
Mometasone Furoate	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02

Lægemiddel (µg/l)	SCA ind	SCA ud	SCA ind	SCA ud	SCA ind	SCA ud
Nelfinavir	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Nitenpyram	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Norfloxacin	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Norgestrel	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Ofloxacin	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Omeprazole	<0,01	0,051	0,072	0,058	0,13	0,062
Oxazepam	0,48	0,37	0,31	0,38	0,44	0,38
Oxymetazoline	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Oxytetracycline	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Paracetamol	130	<0,02	55	<0,02	160	0,083
Paroxetine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Praziquantel	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Prednisolone	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Pyrantel	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Raloxifene	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Ramipril	0,03	0,017	0,02	0,018	0,028	0,016
Ranitidine	0,3	0,15	0,26	0,17	0,32	0,19
Risperidone	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Salbutamol	0,012	<0,01	<0,01	<0,01	0,011	<0,01
Salbutamol	1,012	<0,05	<0,05	<0,05	1,011	<0,05
Salmeterol	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Sertraline	0,043	0,033	0,041	0,028	0,043	0,07
Simvastatin	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25
Sulfamethoxazole	0,29	0,09	0,25	0,092	0,24	0,093
Terbutaline	0,046	0,015	0,033	0,021	0,039	0,029
Tetracycline	0,48	<0,10	0,42	<0,10	0,59	<0,10
Thioridazine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Trimethoprim	0,72	0,15	0,44	0,19	0,76	0,16
Tylosin	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Warfarin	0,015	0,014	<0,01	0,013	0,017	0,011
Xylometazoline	<0,01	<0,01	<0,01	0,013	<0,01	0,012
Zolpidem	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Zopiclone	0,035	0,035	0,026	0,034	0,029	0,038

Lægemiddel (µg/l)	Slagelse ind	Slagelse ud	Slagelse ind	Slagelse ud	Slagelse ind	Slagelse ud
Amiodarone	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03
Amlodipine	0,093	<0,01	0,056	<0,01	0,061	<0,01
Atorvastatin	0,27	<0,01	0,15	<0,01	0,19	<0,01
Bendroflumethiazide	0,09	0,009	0,046	0,01	0,06	0,015
Bromhexine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Bromocriptine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Budesonide	<0,50	<0,25	<0,50	<0,25	<0,50	<0,25
Carbamazepine	1,1	0,71	0,64	0,57	0,79	0,45
Carvedilol	0,01	<0,01	0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Cefuroxime	<0,02	0,49	2,2	0,76	0,74	0,62
Cetirizine	0,45	0,23	0,27	0,14	0,27	0,13
Clozapine	0,23	0,044	0,097	0,05	0,13	0,037
Cyclophosphamide	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,012	<0,01
Desloratadine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Dextropropoxyphene	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Diazepam	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Enalapril	0,56	<0,01	0,3	<0,01	0,31	<0,01
Enrofloxacin	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Erythromycin	2,5	0,048	0,46	0,049	1,2	0,029
Estradiol	0,019	<0,01	0,012	<0,01	0,01	<0,01
Estriol	0,33	<0,01	0,4	<0,01	0,43	<0,01
Ethinylestradiol	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Febantel	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Felodipine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Flunitrazepam	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Fluoxetine	0,017	<0,01	0,022	<0,01	0,012	<0,01
Fluvastatin	0,019	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Fluvoxamine	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Furosemide	8,5	0,89	3,6	0,9	3,7	0,74
Gemfibrozil	1,6	0,048	0,66	0,12	0,61	0,11
Glibenclamide	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Hydrochlorothiazide	0,94	0,76	0,68	0,53	0,76	0,52
Hydrocortisone	0,14	<0,05	0,15	<0,05	0,22	<0,05
Ifosfamide	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Ipratropium Bromide	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Isosorbide						
Mononitrate	0,062	<0,02	0,13	<0,02	0,15	0,028
Ketoconazole	0,17	<0,02	0,07	<0,02	0,041	<0,02
Lansoprazole	0,02	0,038	0,013	0,032	0,012	0,027
Loratadine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Metoprolol	4,8	1	2,2	0,86	2,5	0,85
Metronidazole	0,054	0,04	0,72	0,067	0,71	0,13
Mianserin	0,02	<0,01	0,016	<0,01	0,013	<0,01
Mirtazapine	0,67	0,067	0,68	0,062	0,44	0,059
Mometasone Furoate	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02

Lægemiddel (µg/l)	Slagelse ind	Slagelse ud	Slagelse ind	Slagelse ud	Slagelse ind	Slagelse ud
Nelfinavir	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Nitenpyram	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Norfloxacin	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Norgestrel	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Ofloxacin	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Omeprazole	0,16	0,058	0,045	0,046	0,11	0,064
Oxazepam	0,78	0,52	0,49	0,33	0,52	0,27
Oxymetazoline	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Oxytetracycline	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Paracetamol	320	0,024	230	0,049	270	0,032
Paroxetine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Praziquantel	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Prednisolone	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Pyrantel	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Raloxifene	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Ramipril	0,046	<0,01	0,017	<0,01	0,023	<0,01
Ranitidine	0,69	0,15	0,39	0,11	0,49	0,097
Risperidone	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Salbutamol	0,016	<0,01	<0,01	<0,01	0,013	<0,01
Salbutamol	1,016	<0,01	<0,05	<0,01	1,013	<0,01
Salmeterol	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Sertraline	0,053	<0,01	0,049	<0,01	0,039	<0,01
Simvastatin	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25
Sulfamethoxazole	0,26	0,067	0,093	0,038	0,17	0,031
Terbutaline	0,057	0,012	0,03	0,011	0,031	<0,01
Tetracycline	0,58	<0,10	0,71	<0,10	0,34	<0,10
Thioridazine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Trimethoprim	0,82	0,12	0,61	0,11	0,51	0,1
Tylosin	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Warfarin	0,018	0,014	<0,01	<0,01	0,013	<0,01
Xylometazoline	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Zolpidem	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Zopiclone	0,08	0,024	0,051	0,023	0,049	0,019

Lægemiddel (µg/l)	Sønderup ind	Sønderup ud	Sønderup ind	Sønderup ud	Sønderup ind	Sønderup ud
Amiodarone	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03	<0,03
Amlodipine	0,027	0,23	0,026	0,16	0,031	0,26
Atorvastatin	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Bendroflumethiazide	0,057	0,022	0,061	0,02	0,08	0,014
Bromhexine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Bromocriptine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Budesonide	<0,50	<0,25	<0,50	<0,25	<0,50	<0,25
Carbamazepine	0,022	0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Carvedilol	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Cefuroxime	0,023	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Cetirizine	0,085	0,15	0,055	0,052	0,054	0,041
Clozapine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Cyclophosphamide	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Desloratadine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Dextropropoxyphene	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Diazepam	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Enalapril	0,072	0,057	0,042	0,018	0,038	0,018
Enrofloxacin	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Erythromycin	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Estradiol	<0,01	<0,01	0,012	<0,01	0,011	<0,01
Estriol	0,32	0,09	0,28	0,06	0,16	0,033
Ethinylestradiol	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Febantel	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Felodipine	<0,01	0,029	<0,01	0,017	<0,01	0,021
Flunitrazepam	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Fluoxetine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Fluvastatin	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Fluvoxamine	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Furosemide	2,8	2,7	1,6	1,3	1,7	0,95
Gemfibrozil	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Glibenclamide	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Hydrochlorothiazide	0,91	0,89	0,49	0,38	0,26	0,19
Hydrocortisone	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Ifosfamide	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Ipratropium Bromide	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Isosorbide						
Mononitrate	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Ketoconazole	0,029	0,19	0,031	0,31	0,028	<0,02
Lansoprazole	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Loratadine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Metoprolol	2,3	2,3	2,2	1,1	1,3	0,84
Metronidazole	<0,01	0,025	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Mianserin	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Mirtazapine	3	0,053	2,6	0,04	1,8	0,036
Mometasone Furoate	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02

Lægemiddel (µg/l)	Sønderup ind	Sønderup ud	Sønderup ind	Sønderup ud	Sønderup ind	Sønderup ud
Nelfinavir	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Nitenpyram	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Norfloxacin	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Norgestrel	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Ofloxacin	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Omeprazole	0,18	0,11	<0,01	0,058	<0,01	<0,01
Oxazepam	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Oxymetazoline	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Oxytetracycline	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Paracetamol	84	94	80	39	79	48
Paroxetine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Praziquantel	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Prednisolone	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Pyrantel	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Raloxifene	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Ramipril	0,019	0,017	0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Ranitidine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Risperidone	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Salbutamol	0,012	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Salbutamol	1,012	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Salmeterol	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Sertraline	0,034	0,17	0,031	0,15	0,038	<0,01
Simvastatin	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25
Sulfamethoxazole	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
Terbutaline	0,026	0,025	0,017	<0,01	0,012	<0,01
Tetracycline	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10	<0,10
Thioridazine	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Trimethoprim	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Tylosin	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Warfarin	0,012	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Xylometazoline	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Zolpidem	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Zopiclone	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

Lægemiddel (µg/l)	Øresund	Øresund	Roskilde Fjord	Roskilde Fjord
Amiodarone	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Amlodipine	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002
Atorvastatin	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Bendroflumethiazide	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Bromhexine	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Bromocriptine	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010
Budesonide				
Carbamazepine	<0,005	<0,005	0,009	0,009
Carvedilol	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002
Cefuroxime	<0,025	<0,025	<0,025	<0,025
Cetirizine	<0,001	<0,001	0,005	0,005
Clozapine	<0,001	<0,001	<0,001	0,0019
Cyclophosphamide	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Desloratadine	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002
Dextropropoxyphene	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Diazepam	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Enalapril	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Enrofloxacin	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Erythromycin	<0,001	<0,001	0,004	0,004
Estradiol	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002
Estriol	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Ethinylestradiol	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002
Febantel	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Felodipine	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Flunitrazepam	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Fluoxetine	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Fluvastatin	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Fluvoxamine	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010
Furosemide	<0,005	<0,005	<0,005	0,011
Gemfibrozil	<0,002	<0,002	0,008	0,01
Glibenclamide	<0,0005	<0,0005	<0,0005	<0,0005
Hydrochlorothiazide	<0,002	<0,002	<0,002	0,005
Hydrocortisone	<0,020	<0,020	<0,020	<0,020
Ifosfamide	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Ipratropium Bromide	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Isosorbide				
Mononitrate	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Ketoconazole	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Lansoprazole	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Loratadine	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Metoprolol	<0,001	<0,001	0,008	0,01
Metronidazole	<0,001	0,008	<0,001	<0,001
Mianserin	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Mirtazapine	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Mometasone Furoate	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010

Lægemiddel (µg/l)	Øresund	Øresund	Roskilde Fjord	Roskilde Fjord
Nelfinavir	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Nitenpyram	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Norfloxacin	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010
Norgestrel	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Ofloxacin	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Omeprazole	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010
Oxazepam	<0,005	<0,005	0,017	0,015
Oxymetazoline	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Oxytetracycline				
Paracetamol	<0,005	<0,005	<0,005	0,008
Paroxetine	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Praziquantel	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Prednisolone	<0,025	<0,025	<0,025	<0,025
Pyrantel	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Raloxifene	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Ramipril	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Ranitidine	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002
Risperidone	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Salbutamol	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Salbutamol	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Salmeterol	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010
Sertraline	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Simvastatin				
Sulfamethoxazole	<0,002	<0,002	0,002	0,0024
Terbutaline	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Tetracycline				
Thioridazine	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Trimethoprim	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Tylosin	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Warfarin	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Xylometazoline	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Zolpidem	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Zopiclone	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005

Lægemiddel (µg/l)	Damhusåen	Damhusåen	Pøle Å	Pøle Å
Amiodarone	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Amlodipine	<0,002	<0,002	0,009	0,005
Atorvastatin	<0,001	<0,001	0,002	<0,001
Bendroflumethiazide	<0,005	<0,005	0,01	0,01
Bromhexine	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Bromocriptine	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010
Budesonide				
Carbamazepine	<0,005	<0,005	0,27	0,081
Carvedilol	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002
Cefuroxime	<0,025	<0,025	1,2	0,85
Cetirizine	0,0011	0,0012	0,16	0,074
Clozapine	<0,001	<0,001	0,032	0,013
Cyclophosphamide	<0,001	<0,001	0,0017	<0,001
Desloratadine	<0,002	<0,002	0,008	<0,002
Dextropropoxyphene	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Diazepam	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Enalapril	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Enrofloxacin	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Erythromycin	0,004	0,006	0,092	0,073
Estradiol	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002
Estriol	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Ethinylestradiol	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002
Febantel	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Felodipine	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Flunitrazepam	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Fluoxetine	<0,001	<0,001	0,012	0,006
Fluvastatin	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Fluvoxamine	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010
Furosemide	<0,005	<0,005	1,2	0,32
Gemfibrozil	<0,002	<0,002	0,055	0,044
Glibenclamide	<0,0005	<0,0005	<0,0005	<0,0005
Hydrochlorothiazide	0,006	0,007	0,98	0,37
Hydrocortisone	<0,020	<0,020	<0,020	<0,020
Ifosfamide	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Ipratropium Bromide	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Isosorbide				
Mononitrate	<0,005	<0,005	0,013	0,0073
Ketoconazole	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Lansoprazole	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Loratadine	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Metoprolol	0,007	0,009	1,2	0,33
Metronidazole	<0,001	0,008	0,12	0,093
Mianserin	<0,001	<0,001	0,013	0,0074
Mirtazapine	<0,001	<0,001	0,04	0,021
Mometasone Furoate	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010

Lægemiddel (µg/l)	Damhusåen	Damhusåen	Pøle Å	Pøle Å
Nelfinavir	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Nitenpyram	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Norfloxacin	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010
Norgestrel	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Ofloxacin	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Omeprazole	<0,010	<0,010	0,093	0,059
Oxazepam	<0,005	<0,005	0,23	0,13
Oxymetazoline	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Oxytetracycline				
Paracetamol	0,14	0,064	0,012	0,27
Paroxetine	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Praziquantel	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Prednisolone	<0,025	<0,025	<0,025	<0,025
Pyrantel	<0,001	<0,001	0,0014	<0,001
Raloxifene	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Ramipril	<0,001	<0,001	0,014	0,006
Ranitidine	<0,002	<0,002	0,13	0,027
Risperidone	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Salbutamol	<0,001	<0,001	0,003	0,001
Salbutamol	<0,001	<0,001	0,003	0,001
Salmeterol	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010
Sertraline	<0,005	<0,005	0,034	0,037
Simvastatin				
Sulfamethoxazole	<0,002	<0,002	0,11	0,014
Terbutaline	<0,001	<0,001	0,013	0,005
Tetracycline				
Thioridazine	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Trimethoprim	<0,001	<0,001	0,06	0,048
Tylosin	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Warfarin	<0,001	<0,001	0,0028	0,0013
Xylometazoline	<0,001	<0,001	0,0027	0,0012
Zolpidem	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Zopiclone	<0,005	<0,005	0,011	0,007

Lægemiddel (µg/l)	Skidenrenden Nedstrøm Slg.	Skidenrenden NedstrømSlg.	Tude Å NS Sønderup	Tude Å Nedstrøm Sønderup
Amiodarone	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Amlodipine	0,002	<0,002	<0,002	<0,002
Atorvastatin	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Bendroflumethiazide	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Bromhexine	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Bromocriptine	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010
Budesonide				
Carbamazepine	0,37	0,16	0,41	0,18
Carvedilol	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002
Cefuroxime	0,34	0,3	<0,025	<0,025
Cetirizine	0,17	0,075	0,018	0,018
Clozapine	0,026	0,016	0,009	0,008
Cyclophosphamide	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Desloratadine	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002
Dextropropoxyphene	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Diazepam	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Enalapril	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Enrofloxacin	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Erythromycin	0,064	0,034	0,02	0,017
Estradiol	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002
Estriol	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Ethinylestradiol	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002
Febantel	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Felodipine	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Flunitrazepam	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Fluoxetine	0,004	0,0022	<0,001	<0,001
Fluvastatin	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Fluvoxamine	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010
Furosemide	0,51	0,4	0,024	0,26
Gemfibrozil	0,057	0,033	0,04	0,026
Glibenclamide	<0,0005	<0,0005	<0,0005	<0,0005
Hydrochlorothiazide	1,1	0,6	0,18	0,14
Hydrocortisone	<0,020	<0,020	<0,020	<0,020
Ifosfamide	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Ipratropium Bromide	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Isosorbide				
Mononitrate	0,007	<0,005	<0,005	<0,005
Ketoconazole	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Lansoprazole	0,012	0,008	<0,005	<0,005
Loratadine	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Metoprolol	0,49	0,21	0,14	0,16
Metronidazole	0,019	0,021	0,005	0,006
Mianserin	0,0015	0,0015	<0,001	<0,001
Mirtazapine	0,024	0,015	0,002	0,004
Mometasone Furoate	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010

Lægemiddel (µg/l)	Skidenrenden Nedstrøm Slg.	Skidenrenden NedstrømSlg.	Tude Å NS Sønderup	Tude Å Nedstrøm Sønderup
Nelfinavir	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Nitenpyram	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Norfloxacin	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010
Norgestrel	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Ofloxacin	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Omeprazole	0,17	0,087	<0,010	0,032
Oxazepam	0,42	0,18	0,22	0,15
Oxymetazoline	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Oxytetracycline				
Paracetamol	0,072	0,086	0,031	0,17
Paroxetine	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Praziquantel	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Prednisolone	<0,025	<0,025	<0,025	<0,025
Pyrantel	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Raloxifene	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Ramipril	0,0019	<0,001	0,004	0,002
Ranitidine	0,11	0,083	<0,002	0,0024
Risperidone	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Salbutamol	0,003	0,001	<0,001	<0,001
Salbutamol	0,003	0,001	<0,001	<0,001
Salmeterol	<0,010	<0,010	<0,010	<0,010
Sertraline	0,036	0,021	<0,005	<0,005
Simvastatin				
Sulfamethoxazole	0,012	0,006	0,005	0,003
Terbutaline	0,01	0,006	0,0014	0,0015
Tetracycline				
Thioridazine	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Trimethoprim	0,069	0,028	0,007	0,015
Tylosin	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Warfarin	0,0024	0,0015	0,0014	<0,001
Xylometazoline	0,0021	<0,001	<0,001	<0,001
Zolpidem	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Zopiclone	0,012	0,007	<0,005	<0,005

Bilag 4: Analysemetoder - Vandanalyser

Analysemetoder anvendt af Eurofins Sofia, Berlin, Tyskland ved udførelse af akkrediterede analyser

Lægemiddel	Testmetode
Amoxicillin	SFo18
Capecitabine	SFo18
Carbamazepin	SFo09
Propofol	SFo0N
Erythromycin	SFo18
Clarithromycin,	SFo18
Roxithromycin,	SFo18
Fluconazol	SFo09
Miconazol	SFo09
Metoprolol	SFo09
Bisoprolol	SFo09

Metode SFo09:

Efter membranfiltrering spikes prøven med en isotopmærket intern standard og efterfølgende analyseret direkte ved HPLC-MS-MS teknik. Instrumentet består af en Agilent 1260 HPLC koblet til en AB Sciex API5000 MS-MS. Der anvendes omvendt-fase kromatografi med en C18-kolonne. Detektion udføres i MRM mode ved at bruge mindst 2 MS-MS overgange pr. parameter/aktivstof. Blindprøver analyseres dagligt. Den daglige kalibrering udføres ved at anvende frisk fremstillede standardopløsninger på mindst fem niveauer i arbejdsområdet 0,05-1,0 µg/l. Dette område kan dog udvides, så det dækker op til 10 µg/l. Såfremt matrix-effekter observeres anvendes standard addition til kalibrering. Uventede resultater be-/afkræftes ved at gentage analysen. Skulle der være prøver med højere koncentrationer end det fastlagte arbejdsområde fortyndes prøven.

Metode SFo18:

Analyterne opkoncentreres ved hjælp af fast-fase-ekstraktion (SPE) ved anvendelse af en HLP fase efter med isotopmærkede interne standarder. Elueringsmiddel er acetonitril. Efter indampning og rekonstituering analyseres prøven med HPLC-MS-MS teknik. Instrumentet består af en Agilent 1260 HPLC koblet til en AB Sciex API5000 MS-MS. Der anvendes omvendt-fase kromatografi med en C18-kolonne. Detektion udføres i MRM mode ved at bruge mindst 2 MS-MS overgange pr. parameter/aktivstof. Blindprøver analyseres dagligt. Den daglige kalibrering udføres ved at anvende frisk fremstillede standardopløsninger på mindst fem niveauer i arbejdsområdet 0,05-1,0 µg/l. Dette område kan dog udvides, så det dækker op til 10 µg/l. Genfinding i de spikede rene prøver kontrolleres ved analyse af korresponderende standard opløsninger. Såfremt matrix-effekter eller lave genfindinger observeres anvendes standard addition til kalibrering. Uventede resultater be-/afkræftes ved at gentage analysen. Skulle der være prøver med højere koncentrationer end det fastlagte arbejdsområde fortyndes prøven.

Metode SFo0N:

Analyterne opkoncentreres ved hjælp af væske-væske ekstraktion efter spikening med isotopmærkede interne standarder. Elueringsmiddel er Toluen. Analyse udføres ved hjælp af GC-MS-MS teknik. Instrumnet består af af en Thermo Scientific Trace GC Ultra gas kromatograf koplet til en Therme Scientific TSQ Quantum XLS MS-MS og under anvendelse af en DB-5 ekvivalent søjle. Detektion foretages i MRM mode ved at bruge mindst 2 MS-MS overgange pr. parameter/aktivstof. Blindprøver analyseres dagligt. Den daglige kalibrering udføres ved at anvende frisk fremstillede standardopløsninger på mindst fem niveauer i

arbejdsområdet 0,05-1,0 µg/l. Dette område kan dog udvides, så det dækker op til 10 µg/l. Genfinding i de spikedede rene prøver kontrolleres ved analyse af korresponderende standard opløsninger. Såfremt lave genfindinger observeres anvendes standard addition til kalibrering. Uventede resultater be-/afkræftes ved at gentage analysen. Skulle der være prøver med højere koncentrationer end det fastlagte arbejdsområde fortyndes prøven.

Analysemetoder anvendt af Eurofins Environment, Lidköping, Sverige

Metoden til at analysere lægemidler i vand, er en metode, der muliggør at koncentrere alle mulige analyter i én prøveudtagelse sammen med to analytiske bestemmelser ved LC-MS-MS.

For at minimere nedbrydning af analysanterne i prøven nedfryses den hurtigst muligt efter prøveudtagning og bliver holdt frossen indtil starten af en analyse. Der må ikke tilsættes konserveringsmidler til prøven.

Den optøede prøve filtreres om nødvendigt gennem et 1-2 µm membran glasfilter. Filtrering udføres for at undgå en "clogging effekt" under ekstraktionen. Partikler analyseres ikke som en del af vandprøven. Der fremstilles standardkurver på mindst fire niveauer ved standard addition til den/de relevante matricer.

Vandprøven, standard kurver og blindprøver koncentrereres og ekstraheres på en aktiveret fast-fase kolonne (Oasis HLB) under vakuum, SPE kolonnerne skylles med vand og elueres med organiske opløsningsmidler (methanol og ethylacetat), Derefter inddampes de til tørhed og rekonstitueres i vand og acetonitril.

Prøven analyseres med LC-MS-MS efter to metoder; én for analyter med positiv ionization og én for analyter med negativ ionization. Analyserne udføres på en Agilent 1100 HPLC koblet til et AB Sciex API5000 massespektrometer. Detektion udføres i MRM mode ved at bruge mindst to MS-MS overgange pr. parameter/aktivstof

Indholdet af aktivstoffer kvantificeres ved standard addition til matrix-relevante matricer. Genfinding og blindprøver analyseres for hver batch af prøver.

Analyter, der er til stede i høje koncentrationer, kan kvantificeres uden prøve forberedelse. I disse tilfælde centrifugeres og om nødvendigt fortyndes prøven også før analyse ved hjælp af LC-MS-MS. Kvantificering sker i forhold til standarder i rent vand.

Prøven kan kvantificeres uden forberedelse, hvis der findes et højt indhold af analyter i dem. Prøver der er centrifugerede, fortyndede eller analyserede på LC-MSMS, kvantificeres mod standarder for rent vand.



Haraldsgade 53
DK – 2100 København Ø
Tlf.: (+45) 72 54 30 00

WWW.NST.dk