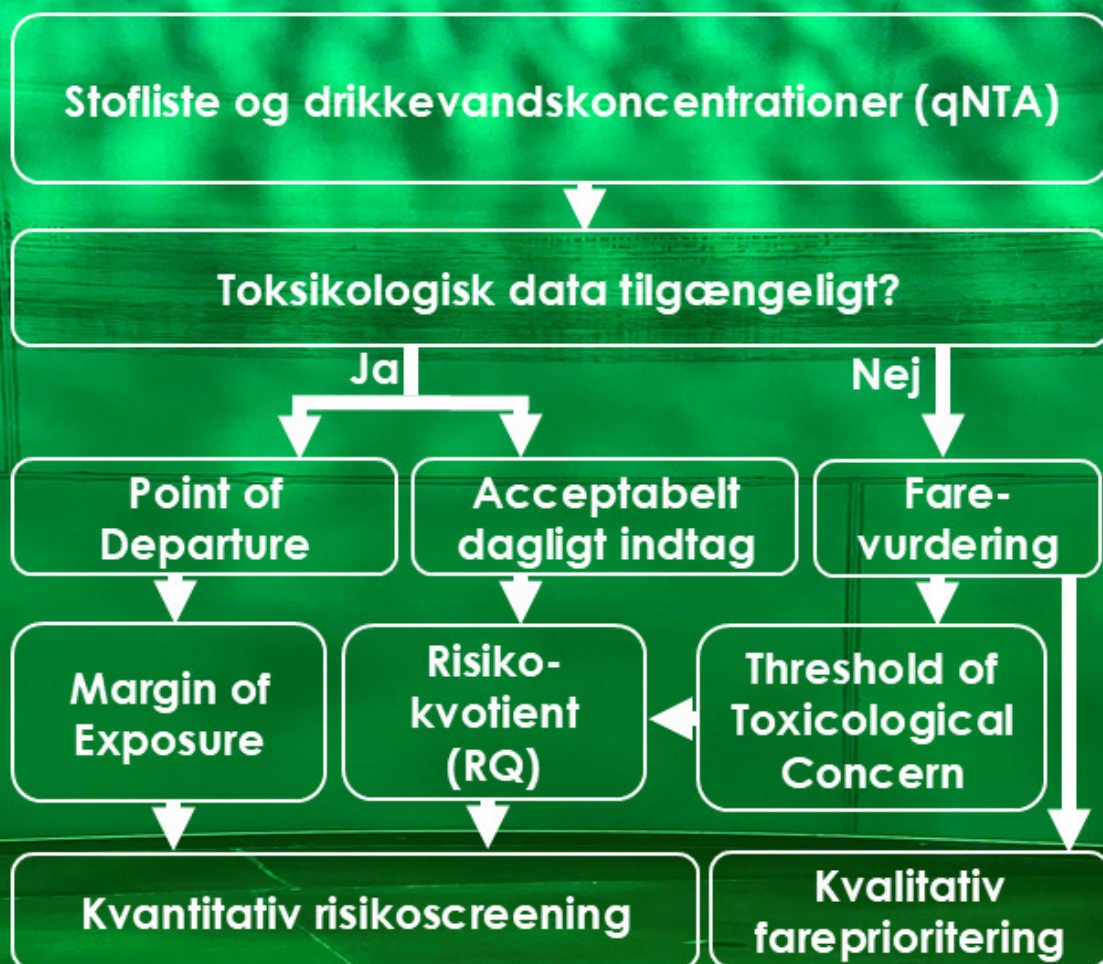




VUDP PROJEKTRAPPORT

PHARMARISK

RISIKOVURDERING, PRIORITERING OG RENSNING
AF MILJØFREMMEDE STOFFER I DRIKKEVAND -
MED SÆRLIGT FOKUS PÅ MEDICINRESTER

PHARMARISK

RISIKOVURDERING, PRIORITERING OG RENSNING AF MILJØFREMMEDE STOFFER I DRIKKEVAND - MED SÆRLIGT FOKUS PÅ MEDICINRESTER

VUDP-FORENINGEN PROJEKTRAPPORT

DATO:
28.8.2026

Projekt ID: 2024.11

Udgiver:

VUDP-Foreningen, Godthåbsvej 83, 8660 Skanderborg

Udarbejdet af:

Ida Holm Olesen og Peter Tüchsen, Novafos og InSa-Drikkevand
Liselotte Clausen og Helle Ugilt Søj, HOFOR
Elise Broe Daugaard, Frederiksberg Forsyning
Iben Kirchberg Nilsson, DIN Forsyning
Annaliese N. Vernon, Agata M. Pruss, Mulatu Nanusha, Hans-Jørgen Albrechtsen og Martin Hansen, DTU Sustain

Finansiering:

Projektet er finansieret af
VUDP-Foreningen, Vandsektorens forening til forbedring af vandsektorens effektivitet og kvalitet samt forsyningerne i InSa-Drikkevand.

Samarbejdspartnere:

DTU Sustain, Institut for Miljø- og Ressourceteknologi, HOFOR, DIN Forsyning, EWII Vand (tidligere TREFOR Vand), VandCenter Syd, Aalborg Forsyning, Aarhus Vand, FORS, Frederiksberg Forsyning

Følgegruppe:

InSa-Drikkevand, GEUS, Miljøstyrelsen, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital og Styrelsen for Patientsikkerhed

Indholdsfortegnelse

Sammenfatning	3
English summary	4
Forord	5
Introduktion	6
Projektets betydning for vandbranchen	7
Marked og/eller anvendelsesmuligheder	7
Næste skridt	7
Formidlingsplan	8
Projektet	10
Formål	10
Output	10
Projekresultater	10
Arbejdspakke 2 (WP2): Miljøfremmede stoffer (MFS) i europæisk grund- og drikkevand	11
Arbejdspakke 3 (WP3): Rensning af drikkevand for miljøfremmede stoffer (MFS) med særlig fokus på medicinrester	16
Arbejdspakke 4 (WP4): Rensning af drikkevand for miljøfremmede stoffer (MFS)	19
Arbejdspakke 5 (WP5): Indledende, digital screening af fund af miljøfremmede stoffer (MFS) for sundhedsrisiko	26
Behandlingsteknologier og relevans for vandsektoren	31
Konklusion	32
Litteraturliste	34
Bilagsoversigt	36

Rapportens bilag forefindes som separate filer.

Sammenfatning

PharmaRisk-projektet adresserer den stigende udfordring med miljøfremmede stoffer (MFS) i grund- og drikkevand, herunder især medicinrester, som i stigende grad påvises med non-target analysemetoder. Projektets formål har været at understøtte en risikobaseret prioritering af fundne stoffer samt at belyse mulighederne for rensning og udvikle et operationelt risikoscreeningsværktøj.

Litteraturstudierne (WP2 og WP3) viser, at der i Europa er dokumenteret forekomst af et stort antal medicinrester og andre MFS i både grund- og drikkevand, hvoraf flere ikke er omfattet af eksisterende danske overvågningsprogrammer. Samtidig er viden om både forekomst og toksikologi begrænset for mange stoffer. Konventionelle vandbehandlingsteknologier har generelt lav effekt over for disse stoffer, mens avancerede teknologier som aktivt kul, ozonering, avancerede oxidationsprocesser og membranfiltrering har et betydeligt potentiale – dog uden at én teknologi kan fjerne alle stoffer effektivt.

De eksperimentelle undersøgelser på fem danske vandbehandlingsanlæg med avanceret vandbehandling (WP4) bekræfter, at medicinrester forekommer i råvand, men typisk i meget lave koncentrationer (ng/L-niveau). Rensningen reducerer generelt koncentrationerne yderligere, især ved anvendelse af aktivt kul, men enkelte stoffer fjernes kun delvist, og effekten varierer mellem anlæg og proceskonfigurationer.

På tværs af datasæt og analysemetoder er det tydeligt, at kompleksiteten i stoffblandingerne er høj, og at der er behov for prioritering. Dette understøttes af udviklingen af et digitalt risikoscreeningsværktøj (WP5), som muliggør en systematisk vurdering af sundhedsrisici baseret på tilgængelige toksikologiske data og målte koncentrationer. Anvendelsen af værktøjet viser, at kvaliteten af drikkevandet vurderes at være sundhedsmæssigt acceptabel, også når der tages højde for cocktaileffekter, men samtidig at datagrundlaget for flere af de påviste stoffer er utilstrækkeligt til en fuld vurdering.

Samlet set konkluderer projektet, at dansk drikkevand fortsat er af høj kvalitet, men at vandsektoren står over for et voksende behov for systematiske værktøjer til prioritering, risikovurdering og håndtering af MFS. Projektet bidrager med stofprioriteringslister, teknologivurderinger og et operationelt screeningsværktøj, som kan understøtte vandforsyningernes og myndighedernes fremadrettede arbejde med at sikre rent og sundt drikkevand.

English summary

The PharmaRisk project addresses the growing challenge of contaminants of emerging concern (CECs) in groundwater and drinking water, with a particular focus on pharmaceutical residues, which are increasingly detected using non-target analytical methods. The project aims to support a risk-based prioritisation of detected substances, assess treatment options, and develop an operational risk screening tool.

The literature studies (WP2 and WP3) demonstrate that a wide range of pharmaceutical residues and other CECs have been documented in both groundwater and drinking water across Europe, including substances not covered by existing Danish monitoring programmes. At the same time, knowledge on both occurrence and toxicology is limited for many substances. Conventional water treatment technologies generally show low removal efficiency for these compounds, whereas advanced technologies such as activated carbon, ozonation, advanced oxidation processes, and membrane filtration show significant potential – although no single technology is capable of removing all substances effectively.

The experimental investigations at five Danish water treatment facilities with advanced treatment (WP4) confirm that pharmaceutical residues are present in raw water, typically at very low concentrations (ng/L level). Treatment processes generally further reduce concentrations, particularly when using activated carbon. However, some substances are only partially removed, and performance varies across treatment plants and process configurations.

Across datasets and analytical approaches, it is evident that the complexity of chemical mixtures is high, highlighting the need for prioritisation. This is addressed through the development of a digital risk screening tool (WP5), which enables systematic health risk assessment based on available toxicological data and measured concentrations. Application of the risk screening tool indicates that drinking water quality is considered acceptable from a health perspective, including when accounting for mixture effects. However, the data basis for several detected substances remains insufficient for a comprehensive assessment.

Overall, the project concludes that Danish drinking water remains of high quality, but that the water sector faces an increasing need for systematic approaches to prioritisation, risk assessment, and management of CECs. The project provides substance prioritisation lists, technology assessments, and an operational screening tool to support future efforts by water utilities and authorities to ensure clean and safe drinking water.

Forord

Projektet PharmaRisk er gennemført af DTU Sustain og en række danske vandforsyninger. Projektet er finansieret af Vandsektorens forening til forbedring af vandsektorens effektivitet og kvalitet (VUDP-foreningen) samt vandforsyningerne i InSa-Drikkevand. Herunder har Aarhus Vand medfinansieret arbejdsplanen 2. InSa-Drikkevand er et innovationssamarbejde mellem 10 af Danmarks største drikkevandsforsyninger og DTU Sustain, og samarbejdet har til formål at understøtte vandforsyningernes indsatser for at levere rent og sundt drikkevand nu og i fremtiden.

Partnerkredsen bestod af

- DTU Sustain v. Hans-Jørgen Albrechtsen, Martin Hansen, Annaliese N. Vernon, Agatha M. Pruss og Mulatu Nanusha
- InSa-Drikkevand v. Ida Holm Olesen, Novafos
- Novafos v. Peter Tüchsen, Julie Christoffersen og Bo Lindhardt
- HOFOR v. Liselotte Clausen, Martin Ryggaard, Helle U. Sø, Benjamin H.H. Bobzin, Natasa Skrbic og Bo C. Christiansen
- DIN Forsyning v. Iben K. Nilsson og Søren Tygesen
- Frederiksberg Forsyning v. Elise Broe Daugaard og Anne Stalk
- Fors v. Henriette Jakobsen
- EWII Vand (tidl. Trefor Vand) v. Ida B. Jakobsen og Niels Emil Søe
- VandCenter Syd v. Anne Esbjørn og Ulla B. Trettenes
- Aalborg Forsyning v. Pernille Jakobsen og Lene T. Burgaard
- Aarhus Vand v. Michael R. Pedersen, Peter Møller, Bo Vægter og Rasmus Bærentzen

Projektets følgegruppe har bestået af partnerkredsen suppleret med repræsentanter for Miljøstyrelsen, GEUS, Styrelsen for Patientsikkerhed og Bispebjerg Hospital

- Miljøstyrelsen v. Helle Rütz Hansen
- Bispebjerg Hospital, Giftlinjen v. Paula Hammer og Mikkel B. Christensen
- GEUS v. Claus Kjølner
- Styrelsen for Patientsikkerhed v. Susanne H. Bennekou

Følgegruppen takkes for værdifulde input og engagerede drøftelser ved følgegruppemøderne.

VUDP-foreningen v. Marie Larsen, Emilie F. Velbæk og Britt C. Dalén takkes for godt samarbejde gennem hele forløbet fra projektets opstart og gennemførelse til afslutning.

Introduktion

De senere år er der gjort mange nye fund af miljøfremmede stoffer i grund- og drikkevand i Danmark. Det skyldes dels et stort opsøgende arbejde, men også introduktionen af non-target-analysemetoder, der analyserer for mange stoffer samtidig.

De mange fund af nye stoffer betyder, at der er brug for værktøjer, der kan prioritere effektivt mellem de nye stoffer, når der skal tilrettelægges en indsats over for miljøfremmede stoffer i vandet. For vandforsyningerne er det vigtigt at kunne målrette vandindvinding og vandbehandling mod en minimering af indholdet af miljøfremmede stoffer. I den proces er det vigtigt at vide, hvilke stoffer der udgør de væsentligste risici for dermed at kunne prioritere indsatsen.

Projektet bidrager til, at vi kan gennemføre en vurdering af drikkevandskvaliteten, når der er en række forskellige miljøfremmede stoffer til stede samtidigt, herunder medicinrester, pesticidrester, industrikemikalier og PFAS.

Medicinrester er en stofgruppe, der ikke tidligere har været i fokus for grund- og drikkevand i Danmark. En nylig undersøgelse af InSa-Drikkevand og Aarhus Universitet har bl.a. påvist spor af 11 medicinrester i drikkevand. Der foreligger ikke kravværdier for nogen af stofferne. Disse nye fund demonstrerer det betydelige behov for udvikling af en metode til risikovurdering af drikkevandet og afklaring af muligheder for rensning.

Projektet:

- kortlægger, om der i EU er bekymrende fund af miljøfremmede stoffer, som ikke er omfattet af danske overvågningsprogrammer og kravværdier
- skaber overblik over relevante renseteknologier for medicinrester i drikkevand
- måler fjernelse af medicinrester med eksisterende rensningsteknologier og vurderer rensningsteknologier med blik for medicinrester såvel som øvrige miljøfremmede stoffer
- udvikler anvendelsen af non-target-analyser med risikoscreeningsværktøj som beslutningsstøtte i vandforsyningerne og til støtte i dialogen med myndigheder og forbrugere

Projektet er gennemført i fem arbejdsplaner (WP):

WP1: Overordnet projektledelse og koordinering.

WP2: Miljøfremmede stoffer (MFS) i europæisk grund- og drikkevand, et litteraturstudie.

WP3: Rensning af drikkevand for MFS med særlig fokus på medicinrester, et litteraturstudie.

WP4: Rensning af drikkevand for MFS.

WP5: Indledende, digital screening af fund af MFS for sundhedsrisiko.

Som supplement til denne rapport kan der læses mere uddybende i følgende (delvist på engelsk):

WP2: Manuskriptet Vernon et al. "Pharmaceutical Contamination in European Groundwater and Drinking Water" indsendt og under peer-review bedømmelse. Pre-print er offentliggjort og kan læses på ChemRxiv: <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.15000810/v1>.

WP3: Bilag 1 (selvstændig fil)

WP4: Bilag 2 (selvstændig fil)

WP5: Bilag 3 (selvstændig fil) og artiklen Nanusha et al, 2025, "Nontarget Analysis of Drinking Water from Danish Waterworks: Profiling of Organic Micropollutants and Health Risk Screening".

Artiklen er offentligt tilgængelig her: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsestwater.5c00280>

Projektets betydning for vandbranchen

Det store antal nye stoffer påvist med non-target-analyser (NTA) udfordrer eksisterende analyse- og risikovurderingsmetoder, da det vil være meget ressourcekrævende at udvikle akkrediterede target-analysemetoder og risikovurdering af alle de nye stoffer. Derfor er der brug for værktøjer, der kan prioritere effektivt mellem de nye stoffer og dermed understøtte, at de ressourcekrævende indsatser på enkelt-stofniveau målrettes bedst muligt.

Medicinrester er en stofgruppe, der ikke tidligere har været i fokus for grund- og drikkevand i Danmark. En nylig undersøgelse af InSa-Drikkevand og Aarhus Universitet benyttede NTA på drikkevand fra 17 vandbehandlingsanlæg og har bl.a. påvist spor af 11 medicinrester. Der er ikke kravværdier til drikkevand for nogen af dem. Disse nye fund demonstrerer det betydelige behov for udvikling af risikovurdering og afklaring af et muligt teknologisk beredskab i form af rensningsmuligheder.

Marked og/eller anvendelsesmuligheder

Projektet bidrager til, at vi kan gennemføre en vurdering af drikkevandskvaliteten, når der er en række forskellige miljøfremmede stoffer til stede samtidigt, herunder medicinrester, pesticidrester, industrikemikalier og PFAS. Denne viden er vigtig for vandforsyning og myndigheder, når drikkevandskvaliteten skal drøftes, og der skal træffes beslutninger om vandindvindingsstrategi og vandbehandling.

Derudover tager projektet de første skridt mod et teknologisk beredskab til rensning af drikkevand for medicinrester.

Næste skridt

Den viden, der er opnået i projektet, indgår i vandforsyningernes videre arbejde med at sikre sundt og rent drikkevand i Danmark ved at løfte vidensniveauet i forhold til forekomst af miljøfremmede stoffer samt mulighederne for rensning.

Projektets resultater kan derudover understøtte udvikling af risikovurderingsværktøjer til anvendelse af vandforsyninger og myndigheder nationalt og internationalt.

Projektets resultater er udviklet af projektgruppen og diskuteret undervejs med Miljøstyrelsen, GEUS og Styrelsen for Patientsikkerhed. Dermed er det sikret, at projektets resultater i videst muligt omfang bliver til gavn for den fremadrettede dialog om MFS mellem vandforsyninger og myndigheder.

På afrapporteringstidspunktet er der konkret arbejdet videre med risikoscreeningsværktøjet udviklet i WP5. Risikoscreeningsværktøjet er offentlig tilgængeligt via InSa-Drikkevands hjemmeside og indgår i projektet AquaPlexus' arbejde under navnet "AquaRisk". Projektets resultater løftes også videre i Ph.D.-projektet WaterPMT, der udføres af Annaliese N. Vernon med Martin Hansen, DTU Sustain, som hovedvejleder.

Formidlingsplan

Projektets resultater er løbende blevet formidlet via

- InSa-Drikkevands hjemmeside www.insa-drikkevand.dk
- Præsentationer og indlæg på konferencer:
 - o Hansen, M. m.fl. Suspect screening and non-target analysis of Danish drinking water: Toxicological prioritization and effects of water treatment technologies, NORDIWA September 18-20, 2024.
 - o Vernon, A. N., Hansen, M., Yohannes Nanusha, M., & Albrechtsen, H.-J. Pharmaceutical contamination in European groundwater and drinking water. 35th Annual Meeting of SETAC Europe, Vienna, Austria, Maj 11-15, 2025.
 - o Vernon, A. N., Yohannes Nanusha, M., & Hansen, M. Pharmaceutical contamination in groundwater and drinking water. ATV Jord og Grundvand: Hvad gemmer sig i vandet? Ny viden om problemstoffer i grundvand og drikkevand, Copenhagen, Denmark. November 27, 2025.
 - o Projektet er præsenteret samlet ved Dansk Vand konferencen 2025:
 - PharmaRisk: Risikovurdering, prioritering og rensning af miljøfremmede stoffer i drikkevand – med særligt fokus på medicinrester, Ida Holm Olesen, Novafos/InSa-Drikkevand
 - A Review of Pharmaceutical Contamination in European Groundwater and Drinking Water and A Non-Target Chemical Analysis Study in Denmark, Annaliese Vernon, DTU Sustain
 - Quantitative non-targeted detection and risk screening of organic micropollutants in Danish drinking water, Martin Hansen, DTU Sustain
 - A review of treatment technologies for removing pharmaceutical residues from drinking water, Agata M. Pruss, DTU Sustain
 - o Projektet er præsenteret af Ida Holm Olesen ved konferencen "Natur & Miljø" 18.-19. maj 2026.
 - o Pruss, A.M., Olesen, I.H., Hansen, M. & Albrechtsen H-J. 2026. Preparedness for Pharmaceutical Residues in Groundwater: A Compound-Based Systematic Review of Drinking Water Treatment Technologies. 14th IWA Micropol & Ecohazard Conference 2026, May 31-June 4, Toronto, Canada.
- Online workshop med afprøvning af det udviklede risikoscreeningsværktøj er afholdt 9. oktober 2025.
- Videnskabelige artikler:
 - o Nanusha, M. Y. *et al.* Nontarget Analysis of Drinking Water from Danish Waterworks: Profiling of Organic Micropollutants and Health Risk Screening. *ACS EST Water* **5**, 4054-4066 (2025) – Bilag D

Derudover har møder i projektets følgegruppe i væsentlig grad bidraget til udviklingen af projektet og kommunikationen af dets resultater. Der er afholdt to følgegruppemøder i september 2024 og august 2025.

Fremtidig formidling

Projektets resultater forventes fremadrettet at indgå i drøftelser af risikohåndtering af miljøfremmede stoffer i drikkevand. På videnskabeligt niveau fortsætter formidlingen i regi af Ph.D.-projektet Water-PMT samt i en række allerede planlagte, konkrete aktiviteter:

- o Pruss, A.M., Olesen, I.H., Hansen, M. & Albrechtsen H-J. 2026. Preparedness for Pharmaceutical Residues in Groundwater: A Compound-Based Systematic Review of Drinking Water Treatment Technologies. Submitted for the NORDIWA 2026 Nordic Drinking Water Conference, September 16-18, Stockholm, Sweden.
- o Vernon, A. N., Yohannes Nanusha, M., & Hansen, M. (2026). Pharmaceutical contamination in European groundwater and drinking water (*indsendt til bedømmelse*) – Bilag A

- Vernon, A. N., Pruss, A., Yohannes Nanusha, M., Albrechtsen H-J. & Hansen, M. Pharmaceutical Background Levels in Drinking Water Production and Evaluation of Removal Technologies (*under udarbejdelse*).

Projektet

Formål

Projektets formål er at understøtte en sundhedsmæssig prioritering og håndtering af miljøfremmede og forurenende organiske stoffer (MFS) i grund- og drikkevand påvist med non-target-analyser (NTA). Dette omfatter blandt andet medicin- og pesticidrester, industrikemikalier og PFAS.

Output

- Liste med bekymrende stoffer, der er fundet i EU, men som pt. ikke indgår i dansk overvågning og kravværdier.
- Viden om, i hvilket omfang medicinrester fjernes fra drikkevandet med eksisterende rensningsteknologier baseret på litteraturstudier og konkrete målinger.
- Digitalt værktøj til en indledende sundhedsmæssig risikoscreening og dermed prioritering af indsatser ifht. MFS-fund i grund- og drikkevand.

Projektresultater

Projektets resultater er afrapporteret i kapitler med hver af de enkelte fire arbejdsplaner 2, 3, 4 og 5. Yderligere forefindes understøttende resultater i bilag 1-3 samt i artikler i videnskabelige tidsskrifter. Det udarbejdede risikoscreeningsværktøj og tilhørende dataark (bilag 3) er et regneark, der foreligger som selvstændig fil. I det følgende opsummeres resultaterne og der henvises til bilagene samt de videnskabelige artikler for yderligere detaljer.

Arbejdspakke 2 (WP2): Miljøfremmede stoffer (MFS) i europæisk grund- og drikkevand

Denne arbejdsopgave blev gennemført som et litteraturstudie for at:

- kortlægge, om der andre steder i EU har været fund af MFS, som ikke er omfattet af danske overvågningsprogrammer og kravværdier
- udforme liste med de mest bekymrende stoffer i forbindelse med drikkevandsproduktion

Der har løbende været videnskabelige observationer og fund af medicinrester og miljøfremmede stoffer (MFS eller *CEC, chemicals of emerging concern*) i europæisk grundvand og drikkevand.¹⁻⁷ Litteraturstudiet i WP2 blev opdelt i to hovedfokusområder; hvilke a) MFS og b) medicinrester er til stede i europæisk grund- og drikkevand, og i hvilke koncentrationer. Fokusområdet med medicinrester er sammenfattet i et videnskabeligt manuskript, der også vurderer miljøskæbne og uønskede toksikologiske sideeffekter. Manuskriptet forefindes i Pre-print her:

<https://doi.org/10.26434/chemrxiv.15000810/v1>

Miljøfremmede stoffer kan være **p**ersistente, **m**obile og **t**oksiske (PMT) og deres iboende fysisk-kemiske egenskaber forårsager, at de spredes til vandmiljøet, grundvand og drikkevand.⁸ Horizon 2020 projektet ZeroPM med bidrag fra Tysklands miljøagentur (UBA), har i 2019⁹ og 2023¹⁰ (re)vurderet 13.405 kemikalier under REACH forordningen og fandt 343 PMT/vPvM stoffer (vPvM; **v**ery (meget) **p**ersistente, **v**ery (meget) **m**obile), der bør prioriteres for yderligere undersøgelser.¹⁰ I 2023 udgav UBA en særligt prioriteret liste (UBA-rapportens Tabel 19) af PMT/vPvM stoffer, der var særligt bekymrende for vandsektoren¹¹. Prioriteringen af stofferne på denne liste, der bl.a. var udvalgt på baggrund af mistanke om forekomst i tyske drikkevandsressourcer, var baseret på 5 kategorier: i) PMT/vPvM fare; ii) sandsynlighed for emission i henhold til REACH iii) manglende analyse og monitoring; iv) manglende rensningsmuligheder; og v) eksponeringsniveau. Den nye vurderingsliste tog udgangspunkt i det tidligere arbejde^{9,10} og inddrog også (kortkædet-) PFAS og triazine metabolitter og resulterede i 42 højt-prioriterede stoffer (Tabel 2.1).

Tabel 2.1. I alt 42 stoffer med PMT/vPvM egenskaber med særligt potentiale for at forurene drikkevandsressourcer, baseret på UBA rapport 22/2023¹¹. Oplysninger om regulering i dansk drikkevand er fra BEK nr 1272 af 31/10/2025: Bekendtgørelse om vandkvalitet og tilsyn med vandforsyningsanlæg. Bemærk at flere CAS numre og stofnavne i UBA rapporten er angivet som salte, der dissocieres i vand. Fx er nr. 6 omskrevet fra 'potassium perfluorobutanesulfonic acid' til (mere korrekt vandbehandling taget i betragtning) 'perfluorobutanesulfonic acid', der har et andet CAS nummer.

Nr	CAS	Stofnavn	Klasse	Reguleret i dansk drikkevand	Kilde
1	88992-45-4	2-hydroxy-N,N,N-trimethyl-3-[(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridecafluorooctyl)thio]propan-1-aminium chloride	PFAS	Nej	UBA
2	27619-97-2	3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridecafluorooctanesulphonic acid (6:2 FTS)	PFAS	DK-PFAS22	UBA
3	1190931-27-1	Ammonium difluoro{[2,2,4,5-tetrafluoro-5-(trifluoromethoxy)-1,3-dioxolan-4-yl]oxy}acetate (C6O4)	PFAS	Nej	UBA
4	21615-47-4	Ammonium undecafluorohexanoate (PFHxA)	PFAS	DK-PFAS22	UBA
5	34455-29-3	Carboxymethyldimethyl-3-[[[(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridecafluorooctyl)sulphonyl]amino]propyl]ammonium hydroxide	PFAS	Nej	UBA
6	29420-49-3	Potassium perfluorobutanesulfonic acid (PFBS)	PFAS	DK-PFAS22	UBA
7	62880-93-7	sodium 2-methyl-2-({3-[(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridecafluorooctyl)thio]propanoyl}amino)propane-1-sulfonate	PFAS	Nej	UBA

8	76-05-1	Trifluoroacetic acid (TFA)	PFAS	Ja	UBA
9	1493-13-6	Trifluoromethanesulphonic acid (TFMS)	PFAS	Nej	UBA
10	109-01-3	1-methylpiperazine	Industri	Nej	UBA
11	75-35-4	1,1-dichloroethylene	Industri	BEK 1272/2025	UBA
12	106-93-4	1,2-dibromoethane	Industri	Nej	UBA
13	78-87-5	1,2-dichloropropane	Industri	Nej	UBA
14	123-91-1	1,4-dioxane	Industri	Nej	UBA
15	13472-08-7	2,2'-azobis[2-methylbutyronitrile]	Industri	Nej	UBA
16	78-67-1	2,2'-dimethyl-2,2'-azodipropiononitrile	Industri	Nej	UBA
17	51-28-5	2,4-dinitrophenol	Industri	Nej	UBA
18	2855-13-2	3-aminomethyl-3,5,5-trimethylcyclohexylamine	Industri	Nej	UBA
19	99-99-0	4-nitrotoluene	Industri	Nej	UBA
20	121-03-9	4-nitrotoluene-2-sulphonic acid	Industri	Nej	UBA
21	95-14-7	Benzotriazole	Industri	Nej	UBA
22	56-93-9	Benzyltrimethylammonium chloride	Industri	Nej	UBA
23	3030-47-5	Bis(2-dimethylaminoethyl)(methyl)amine	Industri	Nej	UBA
24	80-43-3	Bis(α,α-dimethylbenzyl) peroxide	Industri	Nej	UBA
25	67-66-3	Chloroform	Industri	Bek 1272/2025	UBA
26	108-80-5	Cyanuric acid	Pesticid	Nej	UBA
27	107-66-4	Dibutyl hydrogen phosphate	Industri	Nej	UBA
28	75-71-8	Dichlorodifluoromethane	Industri	Nej	UBA
29	22042-96-2	Diethylenetriaminepenta(methylenephosphoric acid), sodium salt	Industri	Nej	UBA
30	108-20-3	Diisopropyl ether	Industri	Nej	UBA
31	73037-34-0	Disodium oxybis[methylbenzenesulphonate]	Industri	Nej	UBA
32	108-78-1	Melamine	Pesticid	Nej	UBA
33	100-97-0	Methenamine	Industri	Nej	UBA
34	3622-84-2	N-butylbenzenesulphonamide	Industri	Nej	UBA
35	3033-62-3	N,N,N',N'-tetramethyl-2,2'-oxybis(ethylamine)	Industri	Nej	UBA
36	61792-09-4	Pentasodium diethylenetriaminepentamethylenephosphonate	Industri	Nej	UBA
37	121-82-4	Perhydro-1,3,5-trinitro-1,3,5-triazine	Industri	Nej	UBA
38	4065-45-6	Sulisobenzene	UV-filter	Nej	UBA
39	75-91-2	Tert-butyl hydroperoxide	Industri	Nej	UBA
40	156-60-5	Trans-dichloroethylene	Industri	Bek 1272/2025	UBA
41	76-03-9	Trichloroacetic acid	Industri	Bek 1272/2025	UBA
42	78-40-0	Triethyl phosphate	Industri	Nej	UBA

Den ovenstående liste omfatter ikke medicinrester, da de ikke indgår i REACH, og der har ikke tidligere været særligt fokus på at vurdere medicinrester i grund- og drikkevand. I takt med at der i de seneste år er kommet flere og flere observationer, har medicinrester imidlertid fået et skærpet fokus. Vandrammedirektivet (WFD) er en overordnet ramme med det formål at beskytte overfladevand, overgangsvand, kystvand og grundvand. EU's 2020 *Watch List*, med opdatering i 2022, identificerer en række medicinrester og MFS som relevante for overvågning, herunder antibiotika og svampemidler. Tidligere er også hormonforstyrrende stoffer som østrogener samt

diclofenac blevet vurderet som kandidater til regulering. I 2025 blev der opnået en provisorisk politisk aftale om at inkludere medicinrester direkte i Grundvandsdirektivets bilag med en generel grænseværdi på 2,5 µg/L pr. stof og strengere grænser for udvalgte forbindelser.¹² I marts 2026 blev Grundvandsdirektivet opdateret og aktivstofferne for tre lægemidler er nu inddraget i Annex I med en kravværdi (KV)¹³ og som skal monitoreres: carbamazepin (KV: 2,5 µg/L), sulfamethoxazol (KV: 0,1 µg/L) og primidon (KV: 2,5 µg/L). Ydermere, skal koncentrationen af hver enkelt øvrige lægemiddel-aktivstoffer være under 2,5 µg/L (Annex IV).¹³ Dette markerer en væsentlig ændring af EU's regulering af farmaceutika forurening af grundvand.

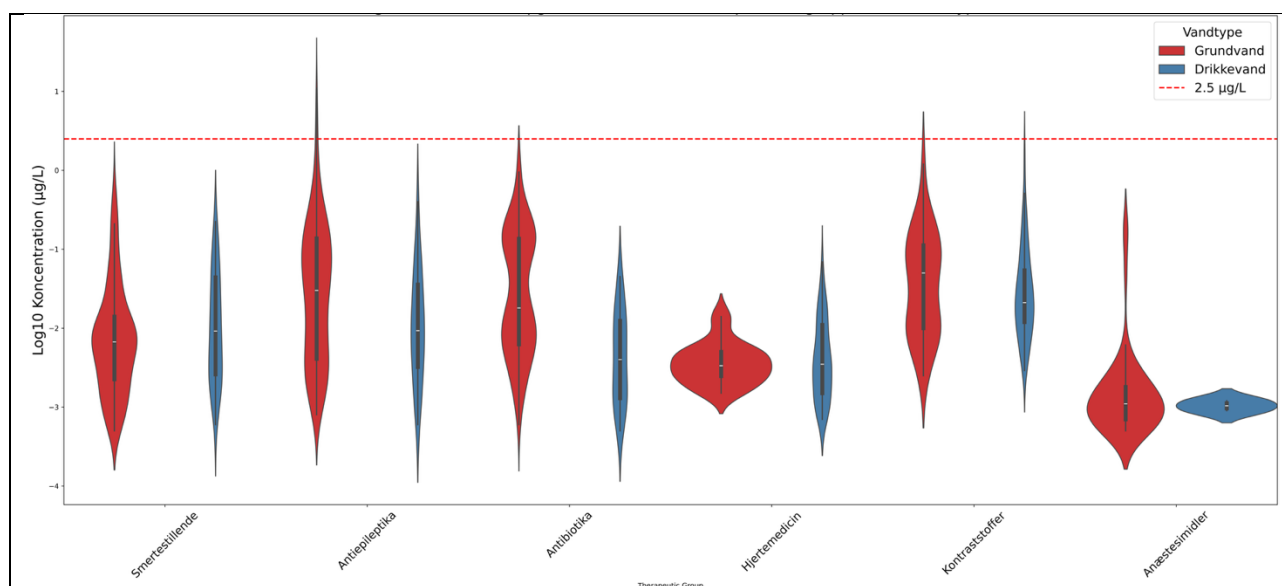
2.1 Medicinrester i europæisk grund- og drikkevand

Den primære litteratur blev afsøgt og identificerede 25 høj kvalitetsstudier, hvor der havde været analyseret med kromatografi koblet til massespektrometri. Derudover blev der inddraget data fra PHARMS-UBA-databasen, sammensat af Tysklands miljøagentur (Umwelt Bundesamt, UBA)¹⁴, dels rapporteret forekomst i miljøet af medicinrester og dels vurdering af de toksikologiske betydninger af de fundne stoffer.

Litteraturstudiet viste 142 medicinrester, der havde været observeret i grund- eller drikkevand, og 26 af stofferne var fundet mere end tre gange i de 25 høj kvalitetsstudier (Tabel 2.2). Alle 26 stoffer blev observeret i grundvandsprøver. Carbamazepin forekom hyppigst (i 14 ud af 25 studier), mens phenazon blev målt i højeste koncentrationer (op til 3,95 µg/L i grundvand).¹⁵ Enkelte stoffund var metabolitter af lægemidler, fx 10,11-epoxycarbamazepin. Ingen af stofferne er omfattet af danske overvågningsprogrammer, mens sulfamethoxazol og phenazon var de eneste aktivstoffer af lægemidler, der forekom i koncentrationer over grundvandsdirektivets kravværdi på hhv. 0,10 og 2,5 µg/L. Primidon, der netop er optaget i Grundvandsdirektivet, blev ikke påvist i de 25 studier.

*Tabel 2.2. Målte grund- og drikkevandskoncentrationer (1 ng/L = 0,001 µg/L) af 26 lægemidler, der er fundet i mindst tre europæiske studier. Grundvandsdirektivets kravværdi (KV) er angivet. Modificeret efter Vernon et al. (under bedømmelse). *, Lægemidler med observationer over kravværdien.*

Medicinrest	Studier med fund	KV (ng/L)	Median (ng/L)	Minimum (ng/L)	Maksimum (ng/L)
Carbamazepin	14	2500	108	0,09	900
Ibuprofen	11	2500	66	0,4	988
Sulfamethoxazol *	9	100	59	0,5	410
Phenazon *	8	2500	722	2	3950
Diclofenac	8	2500	105	1	590
Ketoprofen	8	2500	41	2,8	215
Salicylsyre	7	2500	129	2	620
Clofibrinsyre	7	2500	30	2	100
Gemfibrozil	6	2500	81	0,8	751
Sotalol	6	2500	102	0,4	560
Naproxen	6	2500	10	0,2	28
Paracetamol	5	2500	68	3	210
Atenolol	5	2500	7.1	1	40
Propranolol	5	2500	7.9	1,8	20
Trimethoprim	5	2500	60	0,7	186
Propyphenazon	4	2500	319	25	1230
Metoprolol	4	2500	59	0,3	355
Iopamidol	4	2500	165	14	300
Hydrochlorothiazid	3	2500	232	1,2	665
Furosemid	3	2500	68	6	284
10,11-Epoxycarbamazepin	3	2500	45	1	128
Erythromycin	3	2500	48	1	112
Metformin	3	2500	42	9,9	90
Fenofibrinsyre	3	2500	29	0,4	45
Fluoxetin	3	2500	17	0,3	30
Koffein	3	2500	18	13	23



Figur 2.1. Violin-diagram med distributionsdensitet af grund- og drikkevandskoncentrationer ($\mu\text{g/L}$) for medicinrester i de seks mest observerede terapeutiske grupper i Europa. Medicinrester og antal observationer (n): Smertestillende ($n=208$), antiepileptika ($n=183$), antibiotika ($n=137$), hjertemedicin ($n=81$), kontraststoffer ($n=81$) og anæstesimidler ($n=55$). Stiblet rød linje er grundvandskravværdi på $2,5 \mu\text{g/L}$ for hvert enkelt lægemiddel aktivt stof. Modificeret efter Vernon et al. (under bedømmelse).

Afsøgningen i UBA-databasen PHARMS, der indeholder 52.354 data-rapporteringer af 992 medicinrester fra studier i Europa, resulterede i en liste med 979 vandkoncentrationer for 149 stoffer fundet i grund- og drikkevand. Størstedelen af fundene var i grundvand ($n=717$), mens 262 observationer var rapporteret fra drikkevand.¹⁴ Medicinresterne kunne opdeles i 22 forskellige terapeutiske medicingrupper. 10 grupper havde mere end 10 målinger af vandkoncentration, 6 grupper er vist i Figur 2.1 for grundvand og drikkevandsprøver. 4 grupper er fravalgt på grund af datakvaliteten. Figuren er et violin-diagram, der for hver medicingruppe viser hyppigheden (i form af figurens tykkelse) af de rapporterede koncentrationer der angives på y-aksen. Det fremgår, at for 4 af grupperne: antiepileptika, antibiotika, kontraststoffer og anæstesimidler blev der fundet højere koncentrationer i grundvandsprøver end i drikkevandsprøver.

De tre lægemidler på Grundvandsdirektivets Annex I (carbamazepin, sulfamethoxazol og primidon) blev alle observeret i blandt de 149 stoffer i PHARMS-databasen. Medicinresterne 10,11-dihydro-10,11-dihydroxy-carbamazepin, primidon og gabapentin blev fundet i grundvandskoncentrationer over $2,5 \mu\text{g/L}$. Litteraturstudiet, Vernon et al. (under bedømmelse), forefindes i sin helhed her: <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.15000810/v1>.

Arbejdspakke 3 (WP3): Rensning af drikkevand for miljøfremmede stoffer (MFS) med særlig fokus på medicinrester

Denne arbejdsopgave er gennemført som et litteraturstudie, for at etablere overblik over og vurdere relevante rensningsteknologier for MFS inklusive medicinrester i drikkevand. Resultaterne er afleveret i Bilag 1, mens hovedresultaterne præsenteres herunder.

I UBA's omtalte arbejde¹¹ var størstedelen af de højest prioriterede stoffer (40 ud af 42) karakteriseret af mangel på tilstrækkelige rensningsteknologier (med fokus på fx aktivt kul og ozonering).¹¹ Mens dette prioriteringsværktøj således giver en værdifuld systematisk prioritering af PMT/vPvM stoffer og identificerer en gruppe af MFS, som udgør en trussel for drikkevand, omfatter undersøgelsen ikke medicinrester, da de ikke er omfattet af REACH-reguleringen.

På denne baggrund fokuserede denne arbejdsopgave på at skabe et overblik over og evaluere behandlingsteknologier til at fjerne medicinrester fra drikkevand. Der blev gennemført et stofspecifikt review af den internationale videnskabelige litteratur for at identificere relevante rensningsteknologier. Evalueringen omfattede en vurdering af rensningseffektivitet (%) og relevante procesparametre for stofferne i hvert enkelt studie, og relevansen af de enkelte undersøgelser blev vurderet på baggrund af koncentrationsniveauet af stofferne i de enkelte undersøgelser i forhold til grundvandskoncentrationer.

Studiet tog udgangspunkt i de 26 medicinrester, påvist i europæisk grundvand og som er karakteriseret som 'Compounds of Emerging Concern' (Tabel 2.2) samt yderligere 3 stoffer: bezafibrat, oxazepam og iopromid, der tidligere var i betragtning i fht. denne liste. En litteratursøgning for rensningsteknologier til drikkevand for disse stoffer resulterede i 59 videnskabelige artikler, som ligger til grund for evalueringen. For 4 af stofferne gav litteratursøgningen ingen data om rensningsteknologier.

Generelt set er der meget begrænset viden om rensningsteknologier til drikkevand for disse stoffer. Generelt afspejler omfanget af litteratur om rensning, hvor hyppigt de enkelte stoffer er påvist, og der er dermed ringe viden om rensningsteknologier for nyligt påviste stoffer. Ydermere var studierne begrænset af høje detektions- og kvantificeringsgrænser, navnlig i de ældre studier. Dette betyder, at selv om nogle stoffer kunne fjernes med en rensningseffektivitet på over 99%, kunne den resulterende koncentration stadig være høj i forhold til kravværdierne for drikkevand på grund af de høje startkoncentrationer.

Generelt fremstod konventionelle vandbehandlingsteknologier (klaring i behandling af overfladevand (koagulering-flokkulering-fældning), sandfiltrering, UV-desinfektion) - med enkelte undtagelser - som ret ineffektive (<20% fjernelse). Mere avancerede vandbehandlingsteknologier viste et højere rensningspotentiale (Tabel 3.1):

- Aktivt kul (partikulært (PAC), granulært (GAC) og biologisk (BAC)) havde moderat til høj rensningseffektivitet (>80%) for mange stoffer, men rensningseffektiviteten afhænger af startkoncentration, kontaktid, koncentrationen og forekomst af andre stoffer i vandet. I blandede opløsninger kan forskellige stoffer konkurrere om sorptionssites og reducere rensningseffektiviteten, hvorimod biologisk nedbrydning i BAC kan forøge effektiviteten.
- Ozonering og Avancerede Oxidations Processer (AOPs) havde konsistent en høj rensningseffektivitet (>90%) for adskillige medicinrester, men rensningseffektiviteten varierede mellem forskellige stoffer og procesparametre, og kunne forøges, når der blev anvendt katalysatorer. Imidlertid er der bekymring for, at kemisk oxidation kan danne uønskede biprodukter, som dog ikke er omfattet af denne litteraturundersøgelse.
- Membranprocesser: navnlig omvendt osmose (Reverse osmosis (RO)) og nanofiltrering (NF) viste en høj rensningseffektivitet (>80-99%), hvorimod ultrafiltrering (UF) var mindre effektiv for nogle stoffer.

Der var således begrænset tilgængelig information om rensningsmuligheder for de undersøgte stoffer, og ingen konkrete undersøgelser for fire af stofferne (furosemid, 10,11-epoxycarbamazepin,

fenofibrinsyre og oxazepam). Der var dog ingen af de undersøgte stoffer, som der var data for, der var umulige at fjerne med avancerede renseteknologier. Aktivt kul, ozonering, AOP'er og NF-membranteknologier fremstår som de mest lovende løsninger. Således var metoprolol, erythromycin og metformin de eneste stoffer, som der var data for, som ikke kunne fjernes med aktivt kul. Der var imidlertid ingen af de rapporterede teknologier, der hver især var i stand til at fjerne alle de undersøgte stoffer tilfredsstillende.

Tabel 3.1. Oversigt over renseeffektivitet (%) for renseteknologier for hvert enkelt af de undersøgte medicinrester. Antal af studier og forsøgsskala er: L – laboratorie, P – pilot, F – fuld. Farverne af de enkelte celler illustrerer renseeffektiviteten: for det bedst opnåede resultat: Mørk Grøn: >95%; Lys Grøn: 75-95%, Blå: 75-50, Lys Pink: 50-20%, Mørk Pink: <20%.

Navn	Normal behandling		Aktivt kul		Ozonering	AOPs		Membraner		
	Klaring	Filtrering	PAC	GAC/BAC		H ₂ O ₂ /O ₃	H ₂ O ₂ /UV	UF	NF	RO
Carbamazepin	<20% ^{4L, 3F}	<20-76% ^{1L, 2P, 3F}	60-80% ^{2L}	24-98% ^{1L, 1P, 2F}	50->99% ^{3L, 5P, 4F}	>98% ^{1P}	70->99% ^{1L, 1P}		79->85% ^{1L, 1F}	>85% ^{1F}
Ibuprofen	<20-89% ^{4L, 2F}	<20-63% ^{2P, 3F}	16->98% ^{2L}	60-80% ^{1P}	<20-97% ^{4L, 4P, 2F}	51->99% ^{1L, 3P}	32->99% ^{3P}		84->99% ^{3L}	
Sulfametho- -xazol	<20-76% ^{3L, 4F}	<20-90% ^{1L, 2P, 3F}	36-90% ^{2L}	<20-43% ^{2P, 2F}	>50->99% ^{2L, 3P, 3F}		>99% ^{3L}	7-40% ^{1L, 1P}	60->95% ^{3L, 1F}	
Phenazon		70-94% ^{1L, 1P}								
Diclofenac	<20->85% ^{6L, 1F}	<20% ^{1P}	0->98% ^{2L}	>96->99% ^{1L, 1F}	<20->99% ^{2L, 2P, 2F}	>99% ^{1P}	>99% ^{1P}	27-53% ^{1L}	27->99% ^{4L, 1F}	
Ketoprofen	<20% ^{1L}	<20% ^{1P}	>80-98% ^{1L}		37-95% ^{1L, 1P}	70-96% ^{1L}			93->95% ^{1L, 1F}	>95% ^{1F}
Salicylsyre	<20-65% ^{3L}			>99% ^{1L}	<20-40% ^{2L}			<20% ^{1L}	97-99% ^{1L}	
Clofibrinsyre	<20% ^{2L}		>80->98% ^{1L}	20% ^{1F}	<20->99% ^{2L, 1P, 1F}				80-91% ^{2L}	
Gemfibrozil	<20% ^{2L}	<20% ^{1P}	37->98% ^{2L}	20-26% ^{1P}	21->99% ^{3P, 1F}				50% ^{1F}	70% ^{1F}
Sotalol		<20% ^{1P}			>73->96% ^{1P, 1F}				>90% ^{1F}	>90% ^{1F}
Naproxen	<20-64% ^{2L, 1F}	<20% ^{2P, 1F}	47->98% ^{2L}	45-52% ^{1P}	49->99% ^{2L, 3P, 2F}	77-98% ^{2L}		19-35% ^{1L}	86->99% ^{3L}	
Paracetamol	<20-76% ^{1L, 2F}	<20-53% ^{1P, 3F}	67% ^{1L}	<20-98% ^{2L, 1P}	46%->99% ^{1L, 2P}	97->99% ^{2L}		<20% ^{1L}	20-45% ^{1L, 1F}	73% ^{1F}
Atenolol		<20% ^{1P}			>30->73% ^{1P, 1F}					
Propranolol										
Trimethoprim	<20% ^{1L, 2F}	<20->20% ^{1P, 2F}	83-93% ^{1L}	56-83% ^{2P, 1F}	>99% ^{1P}			>97% ^{1P}		
Propyphenazon	<20% ^{1L}	>92% ^{1L}	>80->98% ^{1L}						>85% ^{1F}	>85% ^{1F}
Metoprolol	<20% ^{1L, 2F}	<20-60% ^{2P, 3F}	<20% ^{1L}		37->95% ^{1L, 2P}	51-73% ^{1L}	55-70% ^{1L}	5-49% ^{2L}	88->99% ^{2L, 1F}	
Iopamidol	<20% ^{1F}			>40-90% ^{1F}	32% ^{1F}					
Hydrochloro- -thiazid					35->53% ^{1L}	42-73% ^{1L}		10-12% ^{1L}	41->85% ^{1L, 1F}	>85% ^{1F}
Furosemid										
10,11-epoxy- carbamazepin										
Erythromycin	<20% ^{3F}	<20% ^{2F}		21-31% ^{1P, 1F}	>60->99% ^{2P, 2F}	>92->99% ^{1P}		23% ^{1P}		
Metformin		>50% ^{1F}		68% ^{1F}						
Fenofibrinsyre										
Fluoxetin	<20% ^{1F}		95% ^{1L}		>99% ^{2P}	99->99% ^{1P}				
Koffein	<20-81% ^{2L, 1F}	<20% ^{1P, 1F}	70-90% ^{2L}	<20-98% ^{1L, 1P, 1F}	64->99% ^{1L, 1P, 2F}	68-97% ^{1P}	>99% ^{1L}	2-21% ^{1L}	46-84% ^{1L}	
Bezafibrat	<20% ^{1L}	>20% ^{1P}		>85% ^{1F}	10->99% ^{2L, 2P}	97->99% ^{1L}			80% ^{1L}	
Oxazepam										
Iopromid	<20% ^{1L, 1F}		30% ^{1L}	35->88% ^{1F}	<20-68% ^{1L, 1P, 2F}	28-63% ^{1P}				



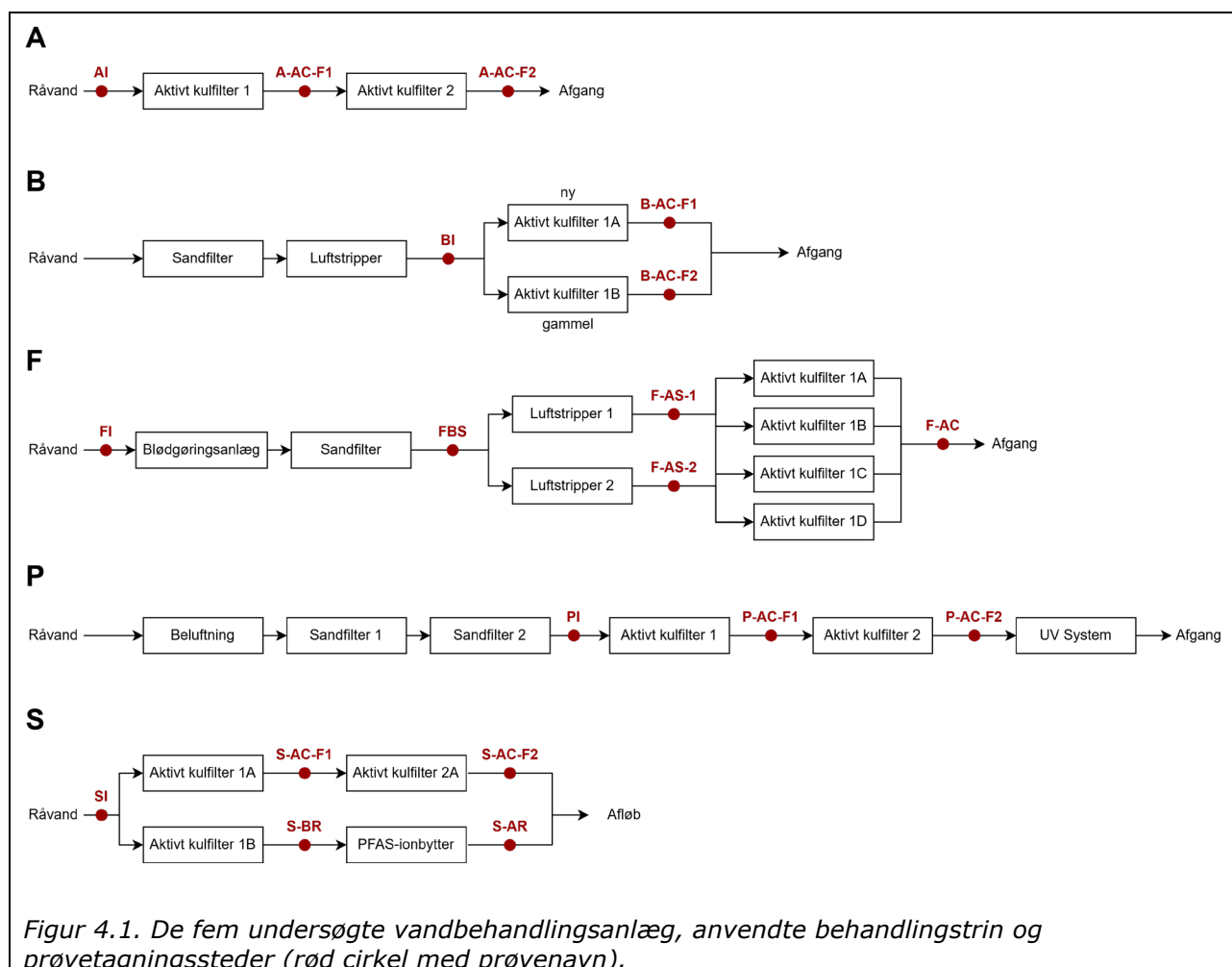
Arbejdspakke 4 (WP4): Rensning af drikkevand for miljøfremmede stoffer (MFS)

Denne arbejdsopgave er gennemført som en teknologitest på eksisterende anlæg for at:

- afklare om der forefindes medicinrester i vandet under drikkevandsproduktion
- og belyse i hvilket omfang medicinrester fjernes med eksisterende teknologier

4.1 Kvantitativ non-target analyse af drikkevand

Projektet har anvendt en kvantitativ non-target analysemetode (qNTA), som tidligere beskrevet og valideret^{6,7}. Vandprøver fra de fem vandbehandlingsanlæg (Figur 4.1) i drift blev indsamlet før og efter de enkelte vandbehandlingstrin. Vandbehandlingsanlæggene er udvalgte med avanceret vandbehandling for at belyse, om disse teknologier kan reducere medicinrester. Der blev indsamlet ca. en halv liter vand i glasflasker i prøve-triplikat. Prøverne blev holdt på køl, sendt til og behandlet i analyselaboratoriet på DTU inden for et døgn. Prøverne blev tilsat kvalitetskontrol (isotopmærkede) standarder og oprenset med fastfaseekstraktion. Ekstrakterne blev analyseret ved væskechromatografi koblet med Orbitrap højopløsnings-massespektrometri betjent i ultrahøjopløsning med data-afhængig fragmentering. Den store datamængde blev processeret og der blev lavet en suspect screening¹⁶ ved at analysere data mod en begrænset stofliste på 577 medicinrester (jf. Tabel C.1, Bilag C). Medicinrester, der er fundet i litteraturstudiet, er inkluderet i denne søgning/stofliste. Stoflisten er baseret på erfaringer fra tidligere studier, samt prioriteringslister af lægemidler anvendt i Danmark¹⁹ og miljømæssige relevante lægemiddelmetabolitter og medicinrester²⁰. Efterfølgende blev vandkoncentrationerne af de navngivne stoffer semi-kvantificeret med en tidligere valideret maskinlæringsmodel^{7,17,18}. Der er





større absolutte usikkerheder forbundet med semi-kvantificering, sammenlignet med analyseresultater fra brug af akkrediterede målrettede metoder. Det er tidligere vist, at den gennemsnitlige koncentrationsbestemmelse med semi-kvantificering er indenfor en faktor fire^{6,7,18}.

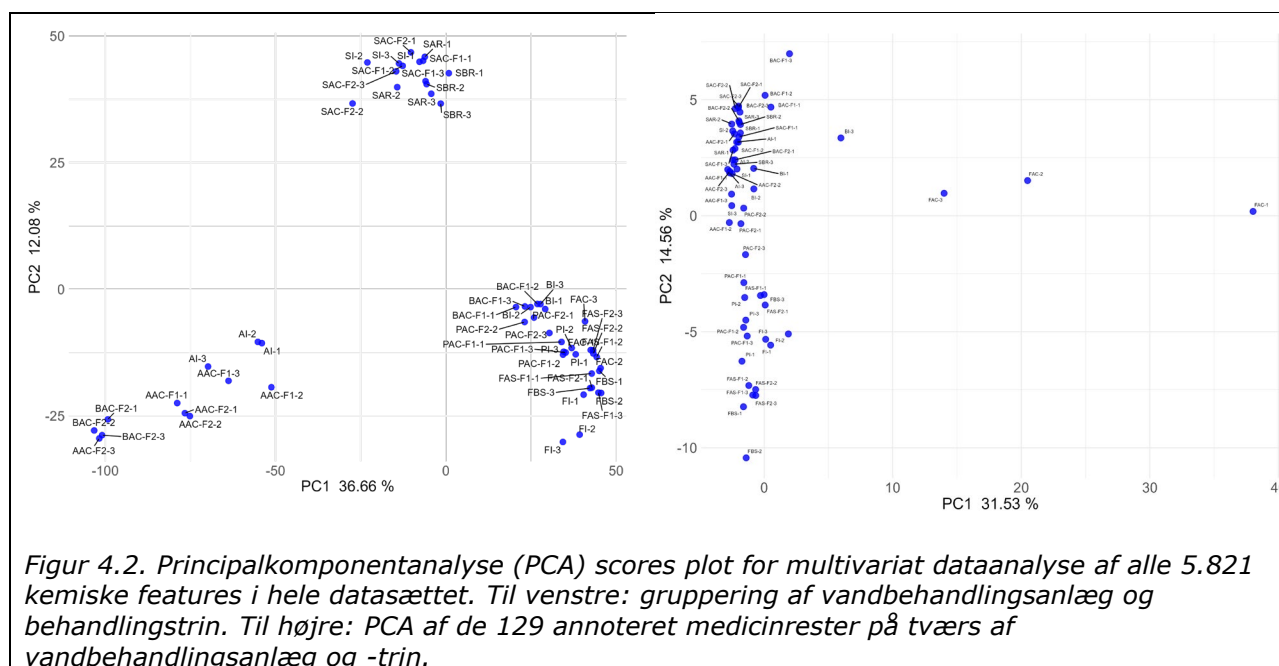
4.2 De undersøgte fem vandbehandlingsanlæg

De undersøgte vandbehandlingsanlæg – alle med avanceret vandbehandlinger - var fordelt på Sjælland og Jylland, og havde været i drift hen over en længere årrække. De fem vandbehandlingsanlæg (navngivet A, B, F, P og S) anvendte bl.a. aktivt kul filter, luftstripper, blødgøring og resin-materiale (PFAS-ionbytter). En oversigt er skitseret i Figur 4.1 med markeret prøvetagningssteder. Vandbehandlingsanlæg 'S' er et pilotanlæg, der ikke leverer drikkevand til forbrugere, men udleder til vandløb. Ydermere skal det bemærkes, at der blev udført to undersøgelser på anlæg 'S'; a) en med aktivt kulfilter i serie og b) en med aktivt kul og en PFAS-ionbytter resin i serie.

4.3 Forekomst af medicinrester i råvand og behandlet vand

Dataanalysen på tværs af alle prøver i det fulde datasæt viste spor af 5.821 kemiske features. Efter datafiltrering, fjernelse af falsk positive og duplikat navngivninger blev i alt 129 medicinrester navngivet (annoteret). Af disse 129 medicinrester, blev 12 klassificeret ved niveau 2 konfidens (match i spektrale biblioteker og Tabel C.1-stofliste), 21 stoffer som niveau 3 (kemisk formel match på Tabel C.1-stofliste og spektral-diagnostik), og 96 stoffer som niveau 4 konfidens (kemisk formel match på Tabel C.1-stofliste)²¹. Det kræver yderligere undersøgelser for at bekræfte medicinresterne og opnå en utvetydig identifikation (konfidensniveau 1), der typisk kræves af myndigheder. Projektgruppen har i de følgende resultater valgt at fokusere på de 12 medicinrester med den i studiet højeste konfidens (niveau 2). De 129 navngivne stoffer og deres vandkoncentrationer kan ses i Bilag 3.

En principalkomponentanalyse (PCA) er en statistisk metode, der anvendes på store datasæt ved at transformere korrelerede variable til få ukorrelerede komponenter. Metoden kan anvendes til at finde mønstre og visualisere en underliggende struktur i en stor datamængde, der bedst forklarer variationen i datasættet. En PCA af de 5.821 kemiske features og deres relative forekomst (ikke koncentration) i alle prøverne viste, at vandbehandlingsanlæggene grupperedes hver for sig (Figur 4.2, venstre).





Figur 4.3. Heatmap af 129 medicinrestkoncentrationer hen over behandlingstrin i de fem vandbehandlingsanlæg. I, indløb; AC, aktivt kul; BS, før luftstrippere; AS, efter luftstripper; BR, før resin; AR, efter resin (jf. Figur 4.1). NB: Nogle behandlingstrin er parallelle jf. Fig. 4.1.



Andre datavisualiseringsmetoder, som heatmap-analyse, kan ligeledes vise tendenser og mønstre i komplekse og store datasæt ²². Heatmap-analysen af de 129 medicinrester og deres koncentration i vandprøverne viste en fjernelseeffekt henover vandbehandlingstrin (Figur 4.3). Ydermere, når der blev observeret medicinrester, så var koncentrationerne meget lave - typisk 0.1-10 ng/L (blå-grønne farver, Figur 4.3) på tværs af datasættet.

Forekomsten af medicinrester i råvand varierede meget mellem de fem forskellige vandbehandlingsanlæg (Figur 4.3). Tabel 4.1 fokuserer på de 12 medicinrester klassificeret på niveau 2 konfidens, der blev påvist i råvandet. Bemærk at for anlæg B og P blev prøven for råvandet taget efter beluftning og sand filtrering (Figur 4.1). I en af råvandstyperne (anlæg A) blev der ikke påvist nogen medicinrester på niveau 2 konfidens, og selv om der også blev påvist stoffer på de øvrige konfidensniveauer, var det generelt færre end for de andre råvandstyper. For 2 af råvandstyperne blev påvist 8 ud af de i alt 12 forskellige påviste medicinrester. Fire af medicinresterne var meget udbredte: 2 (cotinin og phenazon) forekom i 4 råvandstyper med medicinrester, og 2 (naproxen og valsartan) blev påvist i 3 råvandstyper.

Tabel 4.1. Hyppighed af påvisning af 12 medicinrester på niveau 2 konfidens i råvand på de fem vandbehandlingsanlæg. Den enkelte medicinrest indgår, hvis den er fundet i samtlige prøvetriplikater. Gullig baggrundsfarve er skaleret efter påvisningshyppighed, jo højre hyppighed jo mørkere. Bemærk at anlæg B og P er råvandsprøven taget efter sandfilter (jf. Figur 4.1).

Medicinrest	VV-A	VV-B	VV-F	VV-P	VV-S	Antal VV
Albuterol/Salbutamol	0	0	3	3	0	2
Carbamazepin	0	3	0	0	0	1
Cotinine	0	3	3	2	3	4
Gabapentin related compound E	0	0	2	0	0	1
Metoprolol	0	0	3	2	0	2
Naproxen	0	3	3	3	0	3
N-Desmethylenlafaxin	0	0	0	2	0	1
Phenazon (antipyren)	0	3	3	3	3	4
Propanolol	0	0	3	0	0	1
Simvastatin	0	2	0	2	0	2
Trimethoprim	0	0	0	0	3	1
Valsartan	0	3	3	3	0	3
Antal forbindelser	0	6	8	8	3	

4.4 Vurdering af behandlingsprocesser i drikkevandsproduktion

Principalkomponentanalysen (PCA) af de 5.821 kemiske features og deres relative forekomst viste en udvikling af den kemiske vandprofil hen over de forskellige behandlingstrin (Figur 4.2, venstre). Non-target analyserne for vandbehandlingsanlæg "S" med aktivt kul- og resinbehandling faldt i en gruppering for sig selv med en anderledes kemisk profil end de andre vandbehandlingsanlæg. Ligeledes faldt vandbehandlingsanlæg "A" (aktivt kul) også i en gruppe for sig selv. Anlæg B, F og P faldt i en gruppe sammen, og må have en relativ ens kemisk profil. Yderligere viste analysen at sammensætningen i vandprøven udtaget efter aktivt kulfilter 1B på anlæg B (B-AC-F2, jf. Figur 4.1 og 4.2) var meget forskellig fra sammensætningen i vandprøven udtaget efter et yngre parallelt aktivt kulfilter (1A, Figur 4.1). Hvis principalkomponentanalysen fokuseres på de 129 annoterede medicinrester, så var grupperingerne og tendensen ikke så tydelig



(Figur 4.2, højre). Således er vandbehandlingsanlægsgrupperingerne i PCA-plot drevet af andre tilstedeværende kemiske features end de 129 navngivne medicinrester.

Heatmap-analysen af de 129 medicinrester og deres koncentration i vandprøverne (Figur 4.3) viste en effekt af vandbehandlingstrinene. Fx var der gennembrud efter første behandlingstrin for en hel del af stofferne, men at stofferne blev fjernet i de efterfølgende behandlingstrin, fx acetylsalicylsyre (*acetyl salicylic acid*) blev påvist i råvand (AI), efter det første aktivtkul filter (A-AC-F1), men efter det andet aktive kulfilter (A-AC-F2, forbundet i serie, jf. Figur 4.1) blev medicinresten fjernet. Der blev også observeret effekt af alder på aktivt kulfilter: fx blev phenazon påvist i råvand på anlæg B (BI) og efter kulfilter BAC-F1, men ikke efter det ældre parallelle kulfilter BAC-F2, (Figur 4.1 og 4.3).

Alle vandbehandlingsanlæg i denne undersøgelse blev valgt, så de omfattede enten aktivt kul- eller resin-behandling af vandet, og det blev derfor undersøgt mere specifikt, i hvilket omfang denne behandling fjernede medicinresterne i råvand.

I overensstemmelse med resultaterne i litteraturstudiet af rensemetoder, var aktivt kul effektivt til at fjerne en række medicinrester påvist på niveau 2 konfidens i råvand (Tabel 4.2 og 4.3). Således blev 5 stoffer fjernet eller reduceret betydeligt i stort set alle anlæg: carbamazepin (2 ud af 2 anlæg, 2/2 anlæg), metoprolol (5/5 anlæg), naproxen (5/5 anlæg), phenazon (3/7 anlæg) og propranolol (3/3 anlæg). Desværre var der også nogle medicinrester, der kun blev fjernet i en meget lille del af anlæggene: albuterol (1/3 anlæg), cotinin (1/7 anlæg) og valsartan (1/5 anlæg).

Et enkelt anlæg (S) omfattede også resinbehandling af vandet. Ud af de 3 eksponerede medicinrester var der en svag reduktion af cotinin og phenazon og fjernelse af trimethoprim. Den pågældende resin var således ikke så effektiv som de undersøgte typer af aktivt kul – og viste ikke andre egenskaber end aktivt kul i forhold til de påviste stoffer, fx ved at kunne fjerne det stof, som ikke blev fjernet af aktivt kul.

Resultaterne for de resterende påviste stoffer: gabapentin (urenhed E), N-desmethylvenlafaxin, simvastatin og trimethoprim, er vanskeligere at fortolke. Stofferne blev til en vis grad også fjernet eller reduceret – men blev også i visse tilfælde påvist i løbet af behandlingstoget, uden at have været påvist i råvand. Dette kan skyldes fx måleusikkerhed eller variation mellem prøverne, desorption fra kullene eller at vandbehandlingen havde fjernet stoffer, som i prøverne fra tidligere i behandlingstoget havde undertrykt målesignalet fra det påviste stof.

Hvis man ser på koncentrationerne af medicinrester (konfidensniveau 2), så blev de fleste stoffer fundet i vandkoncentrationer omkring eller under 1 ng/L. Phenazon forekom i den højeste koncentration (0,5 - 11 ng/L), mens de andre hyppigst forekommende stoffer forekom i koncentrationer i intervallet 0,3-4,8 ng/L, cotinin forekom i de laveste koncentrationer: 0,3-0,5 ng/L.

Medicinrester påvist på niveau 3 eller niveau 4 konfidens blev også til en vis grad fjernet (Figur 4.3), men der bør laves opfølgende studier på at bekræfte stoffernes identitet.

Tabel 4.2. Effekt af forskellige rensetrin i vandbehandlingsanlæg. Hyppighed af påvisning af forbindelser på niveau 2 konfidens i prøve-triplikat ("3" fund i alle 3 prøve-triplikater). Den enkelte medicinrest medregnes hvis den er fundet i samtlige prøve triplikater. Gullig baggrundsfarve skaleret efter medicinrestkoncentrationer – jo højere koncentration, jo mørkere farve (Tabel 4.3). Anlæg B, F og S er hver opdelt i to behandlingstog (fx B-1 og B-2, jf. Figur 4.1).

Medicinrest	VV-A			VV-B-A		VV-B-B		VV-F-A				VV-F-B				VV-P			VV-S-A			VV-S-B		
	AI	A-AC-F1	A-AC-F2	BI	B-AC-F1	BI	B-AC-F2	FI	F-BS	F-AS-1	F-AC	FI	F-BS	F-AS-2	F-AC	PI	P-AC-F1	P-AC-F2	SI	S-AC-F1	S-AC-F2	SI	S-BR	S-AR
Albuterol/Salbutamol	0	0	0	0	0	0	0	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	0	0	0	0	0	0	0
Carbamazepin	0	0	0	3	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cotinin	0	0	0	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	0	0	3	3	3	3	3	3
Gabapentin related compound E	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	3	2	0	0	3	0	0	3	0	0	0	0	0	0
Metoprolol	0	0	0	0	0	0	0	3	2	3	0	3	2	3	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Naproxen	0	0	0	3	0	3	0	3	3	3	0	3	3	3	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0
N-Desmethylenlafaxin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Phenazon (antipyrin)	0	0	0	3	3	3	0	3	3	3	3	3	3	3	3	3	0	0	3	0	0	3	3	3
Propanolol	0	0	0	0	0	0	0	3	3	0	0	3	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Simvastatin	0	0	0	2	2	2	0	0	2	2	0	0	2	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0
Trimethoprim	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0	3	2	2	3	2	0
Valsartan	0	0	0	3	3	3	0	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	0	0	0	0	0	0

Tabel 4.3. Effekt af forskellige rensetrin i vandbehandlingsanlæg. Gennemsnitlig koncentration (ng/L) af medicinrester på niveau 2 konfidens. Gullig baggrundsfarve skaleret efter medicinrestkoncentrationer – jo højere koncentration, jo mørkere farve (Tabel 4.3). Anlæg B, F og S er hver opdelt i to behandlingstog (fx B-1 og B-2, jf. Figur 4.1).

Medicinrest	VV-A			VV-B-A		VV-B-B		VV-F-A				VV-F-B				VV-P			VV-S-A			VV-S-B		
	AI	A-AC-F1	A-AC-F2	BI	B-AC-F1	BI	B-AC-F2	FI	F-BS	F-AS-1	F-AC	FI	F-BS	F-AS-2	F-AC	PI	P-AC-F1	P-AC-F2	SI	S-AC-F1	S-AC-F2	SI	S-BR	S-AR
Albuterol/Salbutamol								<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1							
Carbamazepin				<1		<1																		
Cotinin				<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1			<1	<1	<1	<1	<1	<1
Gabapentin related compound E								<1		<1	1	<1			1			<1						
Metoprolol								<1	<1	<1		<1	<1	<1		<1								
Naproxen				3		3		5	3	3		5	3	3		2								
N-Desmethylvenlafaxin										<1				<1		1								
Phenazon (antipyrin)				2	<1	2		11	9	10	<1	11	9	11	<1	<1			4			4	<1	<1
Propanolol								<1	<1			<1	<1	<1										
Simvastatin				1	2	1			2	2			2			1	2							
Trimethoprim									2				2						<1	4	4	<1	1	
Valsartan				<1	<1	<1		<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	1	1	<1						



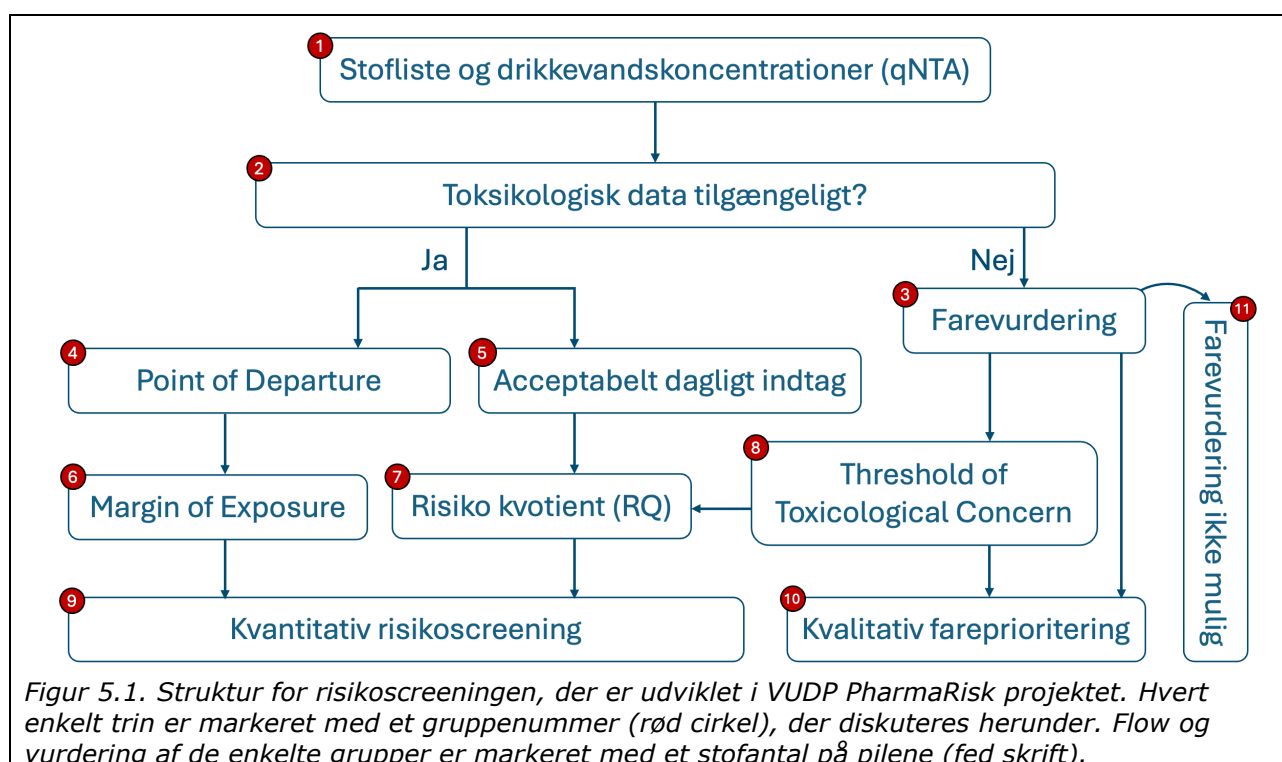
Arbejdspakke 5 (WP5): Indledende, digital screening af fund af miljøfremmede stoffer (MFS) for sundhedsrisiko

Denne arbejdsplan består af metodeudvikling for at:

- give mulighed for at farevurdere og prioritere afhjælpende indsatser som opfølgning på NTA-analyser.
- understøtte kommunikation om fund af MFS i drikkevand.

5.1 Udvikling af risikoscreeningsværktøj til drikkevandssektor og myndigheder

Nærværende VUDP-projekt har udviklet et risikoscreeningsværktøj, der er baseret på anerkendte guidelines fra Det Europæiske Fødevareragentur^{23,24}. Rammerne for værktøjet følger en trinvis tilgang med stofliste og drikkevandskoncentrationer som input (Figur 5.1). Værktøjet kan med en sundhedsbaseret tilgang hjælpe vandsektorens operatører og myndigheder til at prioritere de mange stoffund i drikkevand.



- Efter det første trin (gruppe 1) skal litteratur og databaser screenes for, om der eksisterer eksperimentelle toksikologiske studier og data (gruppe 2). En god ressource for toksikologiske data er fx CompTox databasen, der er udviklet af det Amerikanske Miljøagentur (US EPA)²⁵.
- Når der ikke eksisterer eksperimentelle toksikologiske studier, laves der i stedet en fareklassificering og -vurdering af hvert enkelt stof (gruppe 3). Her kan med fordel bruges 'Hazard' modulet i US EPA, Cheminformatics Analysis Modules Ressource Hub²⁶, som kan afsøge, finde og sammenstille fareklassificeringer for tusindvis af stoffer på få sekunder. Input vil typisk være stof CAS-numre eller SMILES-koder²⁷. Afsøgningen bruger en lang række anerkendte databaser hos myndigheder og forskningsinstitutioner (fx Det Europæiske Kemiske Agentur, ECHA, og Danish (Q)SAR databasen indeholdende estimeret toksikologiske og bioaktivitetsdata for mere end 650.000 stoffer²⁸). Stoffer, der ikke kan klassificeres, kan ikke farevurderes (gruppe 11).
- Hvis stoffer markeres som sandsynlige eller meget sandsynlige karcinogener eller genotoksikanter i farevurderingen, vil de inddrages i Threshold of Toxicological Concern



(gruppe 8). TTC-konceptet antager, at der for stofgrupper, baseret på den kemiske struktur, kan angives et nedre eksponeringsniveau (som er 0,15 µg/person pr. dag for summen af karcinogener eller genotoksikanter)^{23,29}. In-silico metoder til at screene for karcinogener og genotoksikanter er som udgangspunkt 'overfølsomme' og kan give anledning til falsk positive detektioner. Hvis lægemidlet er et godkendt aktivtstof (men ikke en metabolit), bliver det under lægemiddelgodkendelsesproceduren testet og screenet for genotoksicitet, og stoffer der er genotoksiske, får ikke en godkendelse.³⁰ Lægemidler henføres således (i nærværende projekt) fra TTC-gruppen til den kvalitative fareprioritering (gruppe 10).

- Stoffer, der falder i andre toksikologiske kategorier under farevurderingen (gruppe 3), rangeres ved en kvalitativ fareprioritering (gruppe 10).
- Stoffer, der har toksikologiske eksperimentelle data (gruppe 2), kan give anledning til at fastsætte acceptabelt dagligt indtag (ADI, gruppe 5), en point of departure (PoD) eller benchmark dose-værdi (gruppe 4)^{31,32}.
- En eksponeringssikkerhedsmargin (Margin of Exposure, MoE) kan beregnes (gruppe 6) ved PoD-værdi ift. en gennemsnitlig daglig dosis (ADD), der er afhængig af kropsvægt og hvor meget vand, der indtages (jf. Bilag 3). MoE-værdi afledes for hvert stof i hver prøve, og der antages en additiv cocktaileffekt for at aflede $\Sigma MoE_{mixture}$ (eller Log Mixture MoE). Hvis MoE er <100 for den generelle befolkning eller <1.000 for særligt følsomme befolkningsgrupper, så er eksponeringen uacceptabel, og der skal laves yderligere toksikologiske undersøgelser eller foretages foranstaltninger i vandbehandlingen.
- For eksperimentelle toksikologiske data, der har afledt en ADI (gruppe 5), kan der udregnes en kvantitativ risiko-kvotient (RQ, gruppe 7), som er relationen mellem drikkevandskoncentrationen og drikkevandsækvivalentniveau (DWEL). Dette afhænger igen af personens alder, kropsvægt og vandindtag (jf. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsestwater.5c00280>). RQ-værdi afledes for hvert stof i hver prøve, og der antages en additiv cocktaileffekt for at aflede $\Sigma RQ_{mixture}$. Hvis $RQ > 1$, så er eksponeringen uacceptabel, og der skal udføres yderligere toksikologiske undersøgelser eller foretages foranstaltninger i vandbehandlingen.

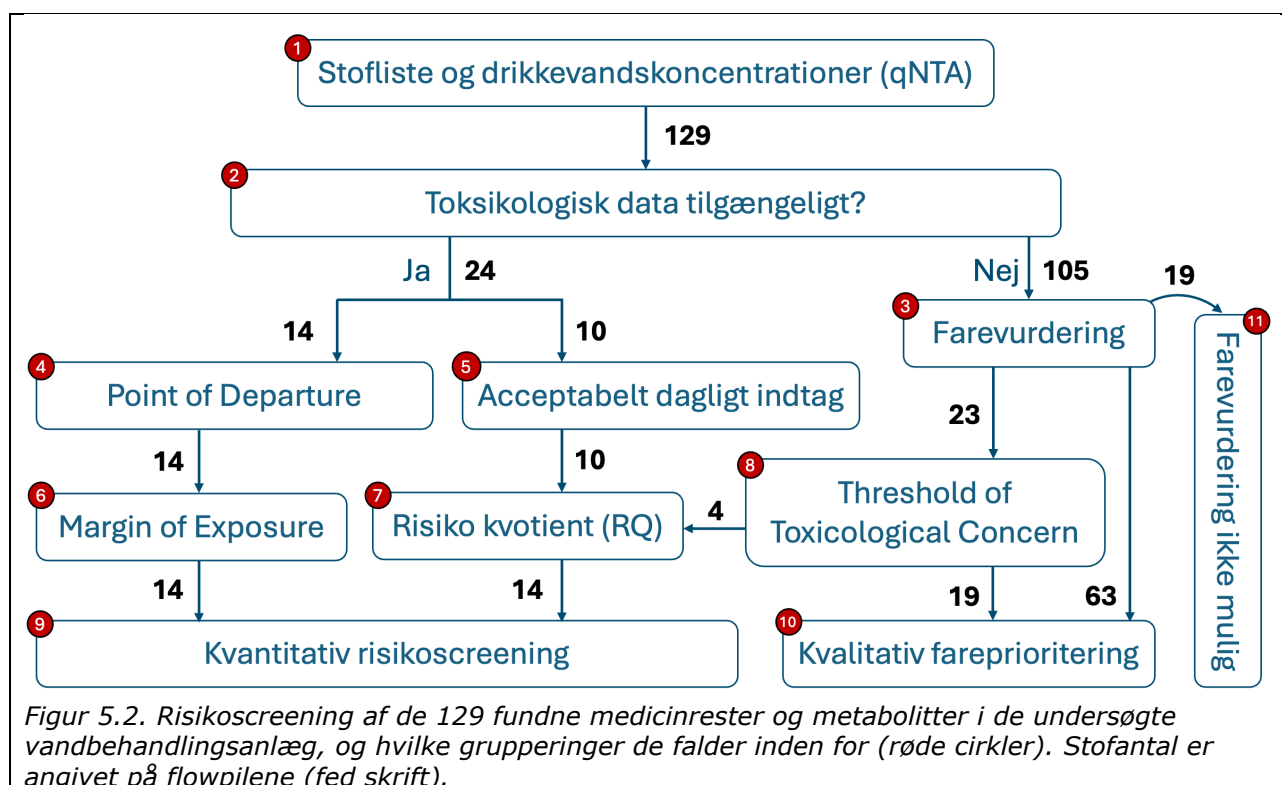
Alle beregninger og anbefalede værdier (f.eks. aldersgrupper, vandindtag og kropsvægt) er vist i <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsestwater.5c00280>. Værktøjet og beregningerne er samlet i et regneark, der løbende videreudvikles og er vedlagt denne rapport som Bilag 3.



5.2 Risikoscreening af vand i drikkevandsproduktionen

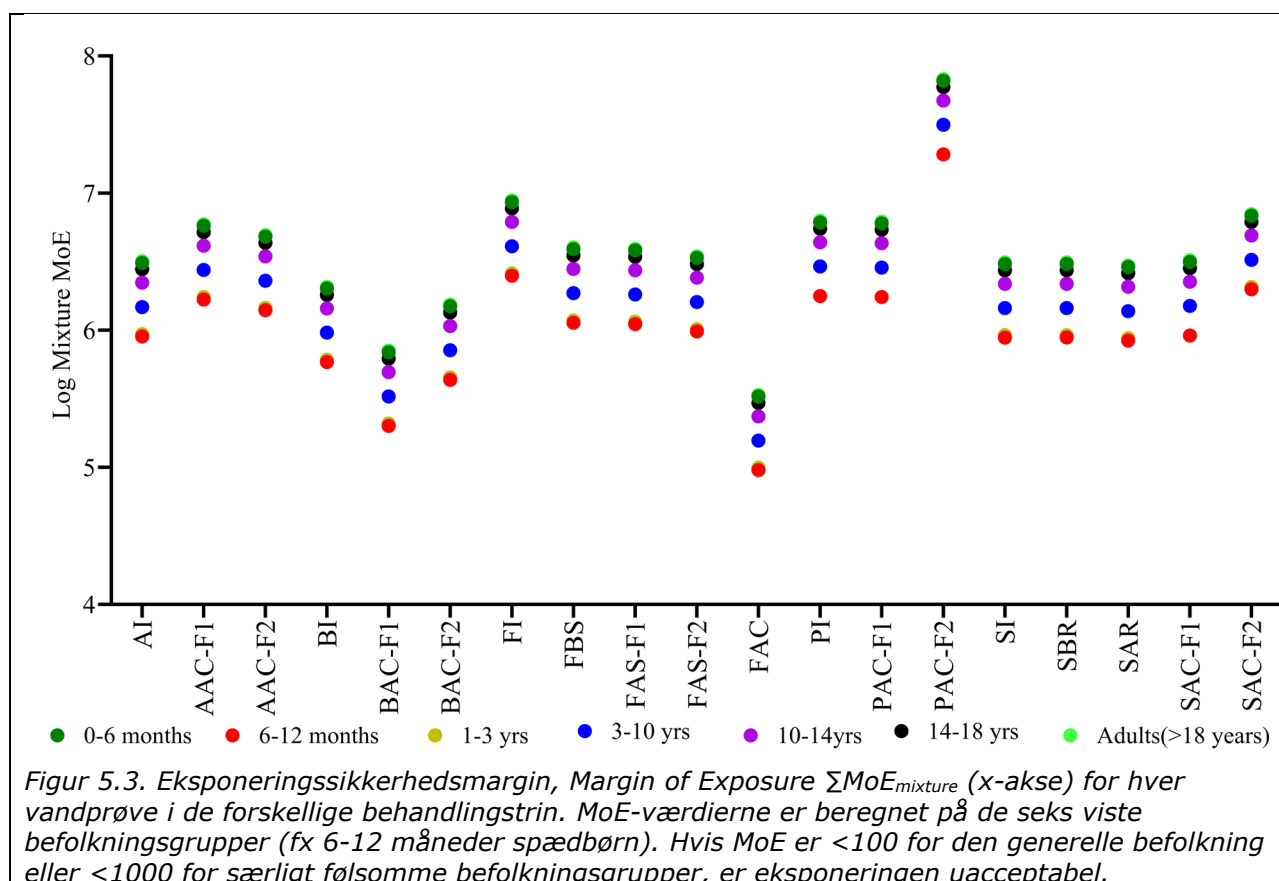
Risikoscreeningen af de 129 medicinrester, fundet i vandbehandlingsanlæggene i nærværende projekt, resulterede i, at stofferne grupperes og der kunne gennemføres en kvantitativ risikoscreening for 28 af medicinresterne (jf. Figur 5.2);

- 24 stoffer havde eksperimentelle toksikologiske data (gruppe 4 og 5), og det var muligt at beregne eksponeringssikkerhedsmargin (MoE) og risiko-kvotient (RQ) for de enkelte stoffer samt cocktail effekt for de enkelte vandbehandlingstrin.
- 105 stoffer blev screenet via fareklassificeringsmetoden (gruppe 3).
- 19 ud af de 105 stoffer havde ikke tilgængelig fareklassificeringsinformation (gruppe 11)
- 23 af de 105 medicinresterne blev klassificeret som sandsynlige karcinogener eller genotoksikanter (gruppe 8). 19 af disse 23 stoffer er godkendte lægemiddel aktivstoffer og henføres til fareprioritering (gruppe 10), da de tidligere er undersøgt for genotoksicitet. For de resterende 4 medicinrester (metabolitter) kan der påsættes en maksimal daglig grænseværdi (0,15 µg/person for summen af karcinogener eller genotoksikanter) og de 4 stoffer henføres fra gruppe 8 til 7 for risiko-kvotient (RQ) beregning.
- 63 af de 105 stoffer kunne rangeres ifht. en fareprioriteringsscore (gruppe 10).





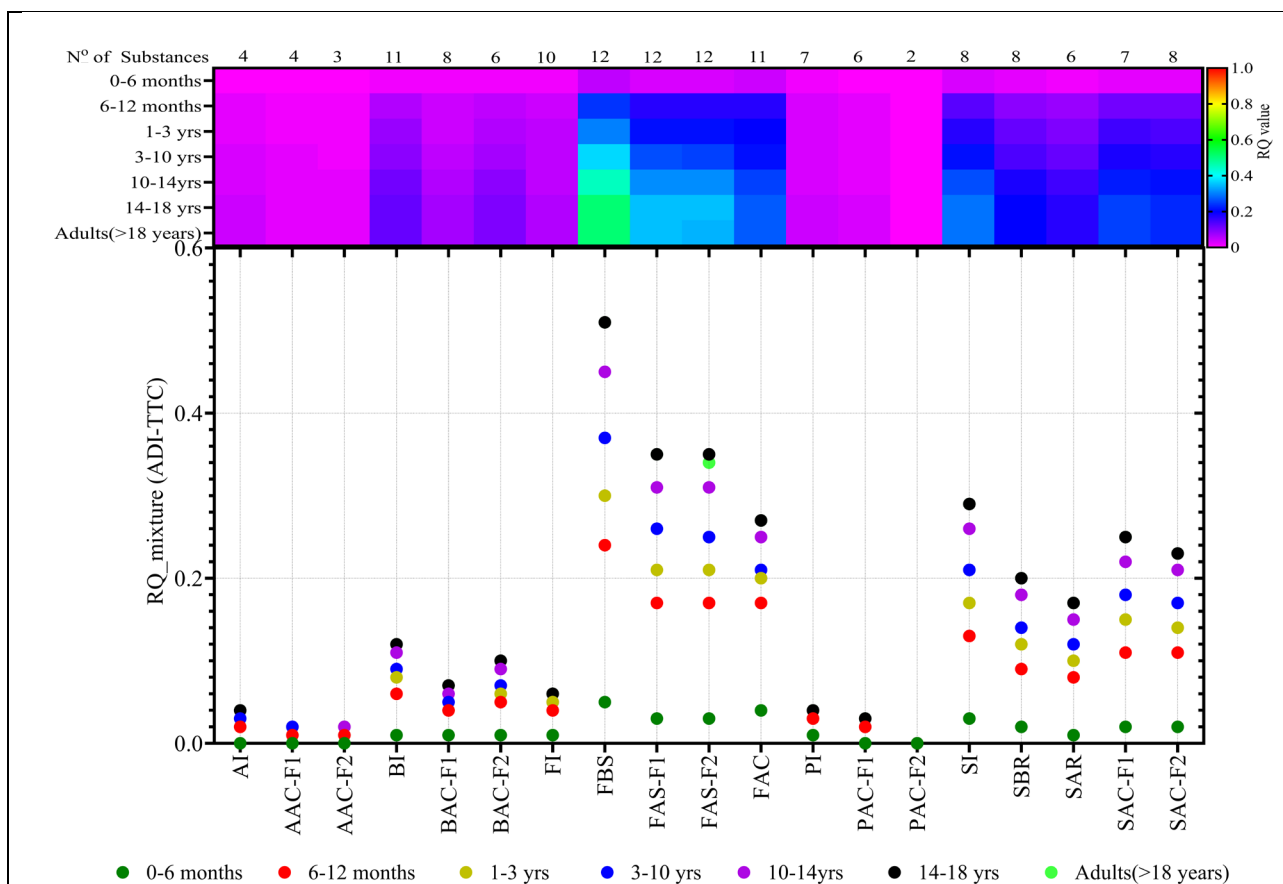
For de 24 medicinrester med eksperimentelle toksikologiske data (gruppe 4 og 5), samt de 4 medicinrester via TTC (gruppe 8), kunne der laves en kvantitativ risikoscreening for hver enkelt vandprøve. Det var muligt at beregne en kombineret cocktail Margin of Exposure ($\Sigma MoE_{mixture}$) for 14 medicinrester i hver vandprøve igennem vandbehandlingstrinene (Figur 5.3). De 14 stoffer er; acetylsalicylic acid (acetylsalicylsyre), carisoprodol, desloratadin, levetiracetam, nateglinid, oxazepam, pregabalin, primidon, pyrimethamin/daraclo, rufinamid, simvastatin, succinic acid (ravsyre), valsartan og zonisamid. MoE-værdierne var alle langt over 1000, så ud fra et sundhedsmæssigt synspunkt, med den nuværende information, vurderes vandkvaliteten at være acceptabel. Anlæg "F" med behandlingstrin AC opnåede den laveste MoE-værdi på 95.000, hvilket stadig er en faktor 95 over risikoanbefalingerne, og vandkvaliteten er dermed acceptabel.





Der blev ligeledes fundet acceptabelt daglig indtagsværdier (ADI) for 10 medicinrester (gruppe 5, jf. Bilag 3) og sammen med de 4 stoffer, der vurderes som værende karcinogener eller genotoksikanter (gruppe 8), kunne en samlet cocktail risikokvotient (RQ_{mixture}) beregnes (Figur 5.4). ADI-værdier findes i Bilag 3 og gruppe 8-stofferne blev tildelt et maksimalt dagligt indtag på 150 ng/dag/person.²⁴ Anlægget "F" har de højeste RQ_{mixture} -værdier, især prøverne før luftstripperne (FBS) viste en RQ_{mixture} på 0,5, med faldende RQ -værdier henover vandbehandlingen på anlægget. Da RQ er <1 , på afgangsvand, er vandkvaliteten for afgangsvand (efter FAC) således stadig sundhedsmæssigt acceptabel.

For anlæg "F" blev RQ -værdierne drevet af kombinationen (og koncentrationen) af 10-12 forskellige medicinrester, men især ibuprofen (med en vandkoncentration på 6,9 µg/L) og de fire gruppe 8 stoffer (amisulpride-N-oxide, anhydroecgonine methyl ester, lidocaine-N-desethyl og lidocaine-N-oxide i vandkoncentrationer op til 4 ng/L). Disse 5 medicinrester er annoteret på konfidensniveau 3-4, så koncentrationerne er behæftet med usikkerhed, og det anbefales at lave yderligere undersøgelser for at identificere og kvantificere disse stoffer.



Figur 5.4. Befolkningsaldersgruppe-risikokvotient (RQ) for cocktailblanding beregnet for hvert behandlingstrin. RQ (y-akse) er baseret på ADI og TTC værdier for hhv. op til 10 og 4 medicinrester. Hvis RQ er >1 er eksponeringen uacceptabel. Tallene i toppen angiver antal medicinrester, der er til stede i vandet under de forskellige behandlingstrin.



Behandlingsteknologier og relevans for vandsektoren

Rensningsteknologier for udvalgte stoffer

For nogle af de påviste medicinrester (WP4) blev der også udført et litteraturstudium for rensningsteknologier. De påviste stoffer blev udvalgt, og stoffer med Combined Hazard Score på "very high" og en Margin of Exposure (MoE) under 1.000.000 blev prioriteret til undersøgelsen (Tabel 5.4). Ibuprofen blev udvalgt, da det har som enkelt stof en relativ høj RQ-værdi (over 0.01).

Tabel 5.4. Udvalgte medicinrester påvist ved Non-Target Screening i WP4.

Nº	Compound	Combined Hazard Score	MoE
1	Ibuprofen	High	Ikke tilgængelig
2	Propanolol	Very High	N/A
3	Rufinamid	High	871.090
4	Succinat (ravsyre)	Medium	100.239
5	Zonisamid	Medium	365.051

Ibuprofen og propranolol var allerede dækket af det indledende litteraturstudium. På denne baggrund blev der søgt i Web of Science og i Scopus for de øvrige stoffer med følgende søgestreng: "compound name" AND "drinking water" AND "treatment". Der blev ikke fundet nogen videnskabelige artikler for rufinamid eller zonisamid. Søgningen for succinat (ravsyre) resulterede i 32 artikler, hvoraf imidlertid kun 2 var relevante efter en screening af artiklerne.^{33,34}

Begge disse studier er laboratorieundersøgelser af katalytisk ozonering til at fjerne succinic acid ved startkoncentrationer på henholdsvis 118 og 200 mg/L. Studierne fokuserede på udvikling af katalysatorer, ikke på vandrensning. Der er derfor begrænset information om vandmatrix og procesparametre, og det er derfor vanskeligt at vurdere forsøgsbetingelsernes relevans for rensning af drikkevand, omend nogle forsøg er udført ved pH på 3,4-3,6, hvilket er langt fra kravværdierne for drikkevand. Begge studier konkluderer imidlertid, at ozonering alene ikke er i stand til at fjerne succinat, men påpeger nødvendigheden af en katalysator.

For nogle af de påviste stoffer forelå der ikke toksikologiske data til hverken den kvalitative vurdering eller MoE beregning. Det er derfor også ret usandsynligt, at der foreligger relevant information om rensningsteknologier for disse 'emerging' stoffer.



Konklusion

Under PharmaRisk projektets færdiggørelse blev EU's regulering af farmaceutika forurening af grundvand skærpet. Grundvandsdirektivet opdateres i marts 2026 og aktivt stofferne for tre lægemidler skal monitoreres: carbamazepin (kravværdi: 2,5 µg/L), sulfamethoxazol (KV: 0,1 µg/L) og primidon (KV: 2,5 µg/L). Ydermere, skal hver enkelt lægemiddel (aktiv stof) være under 2,5 µg/L.

Projektet vurderede 25 publicerede studier og en større UBA-database for medicinrestkoncentrationer observeret i europæisk grund- og/eller drikkevand. De 25 studier rapporterede 142 medicinrester, hvoraf 26 stoffer blev fundet i mindst tre af studierne, og alle i grundvandsprøver. Den hyppigst fundne medicinrest var carbamazepin (14 ud af 25 studier), mens phenazon blev observeret i den højeste koncentration (3,95 µg/L i grundvand). Sulfamethoxazol og phenazon blev begge fundet over Grundvandsdirektivets nye kravværdier. Databaseanalysen viste at 149 medicinrester var fundet på tværs af 717 grundvandsprøver og 262 observationer i drikkevand. Det var muligt at inddele de mange lægemidler i 22 terapeutiske grupper, og det bemærkes at carbamazepin metabolitten 10,11-dihydroxy-carbamazepin, primidon og gabapentin er blevet observeret i grundvandskoncentrationer over 2,5 µg/L.

En analyse af den videnskabelige litteratur for renseteknologier for miljøfremmede stoffer i drikkevand identificerede nye studier og grundige litteraturstudier. Ud af de evaluerede 176 stoffer, som er mistænkt for at kunne forekomme i drikkevandsressourcer, tildelte et studie fra Tysklands miljøagentur 42 stoffer højest prioritet. For de højest prioriterede stoffer krævedes øjeblikkelig handling for at beskytte drikkevandsressourcer mod forurening. Et af prioriteringskriterierne for disse højest prioriterede stoffer var netop, at der er utilstrækkelige renseteknologier for disse stoffer (fx aktivt kul og ozonering). Undersøgelsen fokuserede på stoffer i REACH-reguleringen, og omfattede derfor ikke medicinrester. En evaluering af den videnskabelige litteratur for renseteknologier for de i litteraturen identificerede 26 (+3) medicinrester viste først og fremmest, at der var relativt få artikler relevant for drikkevand. Fx blev der ikke fundet stofspecifik information for fire af de søgte medicinrester. Undersøgelsen viste, at konventionelle teknologier som klaring/flokkulering og sandfiltrering, kunne fjerne nogle medicinrester, men at disse teknologier ikke var tilstrækkelige til at fjerne mange af medicinresterne. Aktivt kul virker lovende for mange af medicinresterne - således var der kun 3 af de undersøgte stoffer, som der var data for, som ikke kunne fjernes med aktivt kul. Kemisk behandling, inklusiv ozonering og Avancerede Oxidations Processer (AOP's) virker også lovende, men de kraftige oxidationsprocesser giver risiko for dannelse af uønskede biprodukter. Der er meget ringe viden om disse risici. Membranfiltrering virker lovende, omvendt osmose (RO) og nanofiltrering (NF) viste en høj renseeffektivitet (>80-99%), hvorimod ultrafiltrering (UF) var mindre effektiv for nogle stoffer. Der er imidlertid brug for yderligere forskning, navnlig på pilot- og fuldskala niveau. Ingen af de undersøgte stoffer, som der var data for, var umulige at fjerne, men der er ingen af teknologierne, der hver især kunne fjerne alle stofferne.

Vandbehandling blev undersøgt på fem anlæg, der anvender aktivt kulfilter, luftstripper, blødgøring og PFAS-ionbytter-resin. Der blev lavet non-target kemisk analyse og det store datasæt viste spor af 5.821 kemiske features. Efter datafiltrering, fjernelse af falsk positive og duplikat navngivninger blev i alt 129 medicinrester annoteret på konfidensniveau 2, 3 og 4. Der bør laves opfølgende studier for at bekræfte stoffernes identitet. Maksimum koncentrationerne af de 129 stoffer var mellem 0,2 ng/L og op til 6,9 µg/L henover vandbehandlingerne. Analyserne viste, at aktivt kul var effektivt til at fjerne en række medicinrester. For de 12 medicinrester, der blev påvist på det højeste konfidensniveau (2) i projektet, blev 5 stoffer fjernet eller reduceret betydeligt i stort set alle anlæg: carbamazepin, metoprolol, naproxen, phenazon og propranolol. Desværre var der også medicinrester, der kun blev fjernet i en meget mindre grad: albuterol, cotinin og valsartan. For koncentrationerne for medicinrester (på konfidensniveau 2), så forekom de fleste stoffer i vandkoncentrationer omkring eller under 1 ng/L. Phenazon forekom i højest koncentration (0,5 - 11 ng/L), mens de andre hyppigst forekommende stoffer forekom i koncentrationer i intervallet 0,3-4,8 ng/L, cotinin forekom i de laveste koncentrationer: 0,3-0,5 ng/L. Medicinrester påvist på niveau 3 eller niveau 4 konfidens fjernes også til en vis grad, men der bør laves opfølgende studier for at bekræfte stoffernes identitet.



Et risikoscreeningsværktøj, der er baseret på anerkendte guidelines fra Det Europæiske Fødevare Agentur, blev udviklet i projektet og er offentligt tilgængeligt. Proceduren følger en trinvis tilgang med vandkoncentrationer som input, og kan hjælpe vandsektorens operatører og myndigheder til at prioritere de mange stoffund i drikkevand. De påviste 129 medicinrester førte til en kvantitativ risikoscreening for 28 af medicinresterne, og det var muligt at lave en kvalitativ farevurdering for 82, mens 19 af kemikalierne ikke kunne vurderes. For de 28 medicinrester beregnes en cocktail Margin of Exposure ($MoE_{mixture}$) eller risikokvotient ($RQ_{mixture}$), der viste at fra et sundhedsmæssigt synspunkt var vandkvaliteten acceptabel. To vandbehandlingsanlæg opnåede en $RQ_{mixture}$ på hhv. 0,10 og 0,27 for blanding af 6 og 11 af de 28 medicinrester i afgangsvand til distributionsnet, og er således betydeligt under en RQ på 1,0, som ville føre til en uacceptabel sundhedsrisiko for særligt følsomme befolkningsgrupper. Den kvalitative farevurdering, hvor brug af bl.a. kvantitative struktur-aktivitetsammenhænge (QSAR), viste at adskillige af de 82 medicinrester kan have hormon- og reproduktionsforstyrrende effekter, der bør undersøges yderligere.



Litteraturliste

1. Hollender, J. *et al.* High resolution mass spectrometry-based non-target screening can support regulatory environmental monitoring and chemicals management. *Environ. Sci. Eur.* **31**, 42 (2019).
2. Kiefer, K., Müller, A., Singer, H. & Hollender, J. New relevant pesticide transformation products in groundwater detected using target and suspect screening for agricultural and urban micropollutants with LC-HRMS. *Water Res.* **165**, 114972 (2019).
3. Kiefer, K., Du, L., Singer, H. & Hollender, J. Identification of LC-HRMS nontarget signals in groundwater after source related prioritization. *Water Res.* **196**, 116994 (2021).
4. Egede Frøkjær, E., Rüz Hansen, H. & Hansen, M. Non-targeted and suspect screening analysis using ion exchange chromatography-Orbitrap tandem mass spectrometry reveals polar and very mobile xenobiotics in Danish drinking water. *Chemosphere* 139745 (2023)
doi:10.1016/j.chemosphere.2023.139745.
5. Frøkjær, E. E. & Hansen, M. Large-scale Generation of in silico Based Spectral Libraries to Annotate Dark Chemical Space Features in Non-Target Analysis. *Anal. Bioanal. Chem.* **Accepted**, (2026).
6. Nanusha, M. Y. *et al.* Explorative Quantitative Nontarget Analysis Reveals Micropollutants in Danish Groundwater. *ACS EST Water* **3**, 3992–4003 (2023).
7. Nanusha, M. Y. *et al.* Nontarget Analysis of Drinking Water from Danish Waterworks: Profiling of Organic Micropollutants and Health Risk Screening. *ACS EST Water* **5**, 4054–4066 (2025).
8. PMT and vPvM substances under REACH. *Umweltbundesamt*
<https://www.umweltbundesamt.de/en/PMT-substances> (2021).
9. Hans Peter H. Arp & Sarah Hale. REACH: Improvement of guidance and methods for the identification and assessment of PMT/vPvM substances, Texte 126/2019. *Umweltbundesamt*
<https://www.umweltbundesamt.de/en/publikationen/reach-improvement-of-guidance-methods-for-the> (2019).
10. Hans Peter H. Arp & Sarah Hale. REACH: Guidance and Methods for the Identification and Assessment of PMT/vPvM Substances, Texte 19/2023. *Umweltbundesamt*
<https://www.umweltbundesamt.de/en/publikationen/reach-guidance-methods-for-the-identification> (2023).
11. Arp, H. P. H. *et al.* A prioritization framework for PMT/vPvM Substances under REACH for registrants, regulators, researchers and the water sector, Texte 22/2023. *Umweltbundesamt*.
https://www.umweltbundesamt.de/system/files/medien/11850/publikationen/22_2023_texte_a_prioritization_framework_for_pmt_0.pdf
12. Water pollution: Council and Parliament reach provisional deal to update priority substances in surface and ground waters. *Consilium* <https://www.consilium.europa.eu/en/press/press-releases/2025/09/23/water-pollution-council-and-parliament-reach-provisional-deal-to-update-priority-substances-in-surface-and-ground-waters/>.
13. DIRECTIVE (EU) 2026/805 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 30 March 2026 amending Directive 2000/60/EC establishing a framework for Community action in the field of water policy, Directive 2006/118/EC on the protection of groundwater against pollution and deterioration and Directive 2008/105/EC on environmental quality standards in the field of water policy. Published 20.4.2026.
https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=OJ:L_202600805.



14. The UBA database – “Pharmaceuticals in the environment”. *Umweltbundesamt*
<https://www.umweltbundesamt.de/en/themen/chemikalien/arzneimittel/the-uba-database-pharmaceuticals-in-the-environment>.
15. Reddersen, K., Heberer, T. & Dünnebier, U. Identification and significance of phenazone drugs and their metabolites in ground- and drinking water. *Chemosphere* **49**, 539–544 (2002).
16. Hollender, J. *et al.* NORMAN guidance on suspect and non-target screening in environmental monitoring. *Environ. Sci. Eur.* **35**, 75 (2023).
17. Liigand, J. *et al.* Quantification for non-targeted LC/MS screening without standard substances. *Sci. Rep.* **10**, 5808 (2020).
18. Malm, L. *et al.* Quantification Approaches in Non-Target LC/ESI/HRMS Analysis: An Interlaboratory Comparison. *Anal. Chem.* **96**, 16215–16226 (2024).
19. Sanderson, H. *et al.* Comprehensive prioritisation scheme for active pharmaceutical ingredients in Denmark. *RSC Sustain.* **3**, 5260–5272 (2025).
20. Meyer, C. *et al.* Ozonation of Pharmaceuticals and Their Human Metabolites in Wastewater—Insights from Laboratory Experiments and Field Data. *Environ. Sci. Technol.* **59**, 20842–20859 (2025).
21. Schymanski, E. L. *et al.* Identifying Small Molecules via High Resolution Mass Spectrometry: Communicating Confidence. *Environ. Sci. Technol.* **48**, 2097–2098 (2014).
22. Ivanisevic, J. *et al.* An interactive cluster heat map to visualize and explore multidimensional metabolomic data. *Metabolomics* **11**, 1029–1034 (2015).
23. Committee, E. S. *et al.* Guidance on the use of the Threshold of Toxicological Concern approach in food safety assessment. *EFSA J.* **17**, e05708 (2019).
24. European Chemicals Agency (ECHA) and European Food Safety Authority (EFSA) *et al.* Guidance document on the impact of water treatment processes on residues of active substances or their metabolites in water abstracted for the production of drinking water. *EFSA J.* **21**, e08194 (2023).
25. CompTox Chemicals Dashboard. <https://comptox.epa.gov/dashboard/> (2026).
26. US EPA, O. Cheminformatics Analysis Modules Resource Hub. <https://www.epa.gov/comptox-tools/cheminformatics-analysis-modules-resource-hub> (2023).
27. O’Boyle, N. M. Towards a Universal SMILES representation - A standard method to generate canonical SMILES based on the InChI. *J. Cheminformatics* **4**, 22 (2012).
28. Danish (Q)SAR Database. <https://qsar.food.dtu.dk/> (2026).
29. The Threshold of Toxicological Concern (TTC) concept: Development and regulatory applications. *Miljøstyrelsen* <https://mst.dk/publikationer/2011/marts/the-threshold-of-toxicological-concern-ttc-concept-development-and-regulatory-applications> (2011).
30. ICH S2 (R1) Genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use - Scientific guideline | European Medicines Agency (EMA).
<https://www.ema.europa.eu/en/ich-s2-r1-genotoxicity-testing-data-interpretation-pharmaceuticals-intended-human-use-scientific-guideline> (2011).
31. Bercu, J. P., Morinello, E. J., Sehner, C., Shipp, B. K. & Weideman, P. A. Point of departure (PoD) selection for the derivation of acceptable daily exposures (ADEs) for active pharmaceutical ingredients (APIs). *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **79**, S48–S56 (2016).
32. Sturla, S. J. Point of Departure. *Chem. Res. Toxicol.* **31**, 2–3 (2018).
33. Leiduo Lai *et al.* Catalytic Ozonation of Succinic Acid in Aqueous Solution by Co/Al₂O₃-EPM: Performance, Characteristics, and Reaction Mechanism. *Environ. Eng. Sci.* **35**, (2018).
34. Leitner, N. K. V., Delanoë, F., Acedo, B. & Legube, B. Reactivity of various Ru/CeO₂ catalysts during ozonation of succinic acid aqueous solutions. *New J. Chem.* **24**, 229–233 (2000).



Bilagsoversigt

Bilag 1. WP3: Removal of Pharmaceutical Residues from Drinking Water – A Literature Review

Bilag 2. WP4: Database af 577 medicinrester

Bilag 3. WP5: Risikoscreeningsværktøj

Som supplement til denne rapport kan der læses mere uddybende i følgende videnskabelige artikler:

WP2: Manuskriptet Vernon et al. "Pharmaceutical Contamination in European Groundwater and Drinking Water" indsendt og under peer-review bedømmelse. Pre-print er offentligt tilgængelig og kan læses på ChemRxiv: <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.15000810/v1>.

WP5: Artiklen Nanusha et al, 2025, "*Nontarget Analysis of Drinking Water from Danish Waterworks: Profiling of Organic Micropollutants and Health Risk Screening*". Artiklen er offentligt tilgængelig her: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsestwater.5c00280>