

Ympäristöön päätyvien lääkeainejäämien aiheuttama riski pintavesille Suomessa

Alkuperäisen aineiston kokoamiseen EPIC- ja SUDDEN-hankkeissa osallistuivat

Lauri Äystö, SYKE (lauri.aysto@ymparisto.fi)

Niina Vieno, Laki ja Vesi Oy

Tiina Sikanen, HY, Farmasian tiedekunta

Sanja Karlsson, HY, Farmasian tiedekunta

Virpi Virtanen, Tukes

Tähän tiedostoon on koottu valikoitujen Suomessa markkinoilla olevien lääkeaineiden ympäristöriskiä kuvaava laskennallinen riskiosamäärä sekä muita ympäristöriskien arvioinnin kannalta oleellisia tietoja. Taulukossa esitetty lääkeainelistaus ei ole kattava otos ympäristön kannalta haitallisimmista aineista, vaan esimerkinomainen otanta niistä lääkeaineista, joille löytyy mittaustietoa Itämeren alueen jätevedenpuhdistamoilta (Unesco & HELCOM 2017).

Esitetyt laskennalliset pitoisuudet vesistöissä (*engl.* predicted environmental concentration, PEC) on johdettu vuosittain julkaistavista lääkeainekohtaisista käyttömääristä (Fimea 2018). Lääkkeiden myyntimäärät tilastoidaan vuorokausiannosten lukumääränä väestöä ja aikaa kohti (yksikkö DDD/1000 as/vrk). PEC-arvon johtamiseksi vuorokausiannokset (*engl.* defined daily dose, DDD) on haettu Maailman terveysjärjestön verkkosivuilta (WHO 2018) ja myyntimäärät muutettu massaksi taulukon 1 yhtälön (1) mukaisesti. PEC-arvot on johdettu taulukon 1 yhtälön (2) mukaisesti. Tähän laskentatapaan liittyy seuraavia, huomionarvoisia epävarmuuksia ja virhelähteitä:

- Vuorokausiannosta ei välttämättä ole määritetty yhdistelmävalmisteille tai kaikille eri annostelutavoille, jolloin myyntitilastoista johdettu käyttömäärä ei kata kaikkea todellista käyttöä.
- PEC-arvot lääkeaineille, joille on määritelty useita massana ilmoitettuja vuorokausiannoksia, on laskettu käyttäen vuorokausiannoksena korkeinta ilmoitettua arvoa.
- PEC-arvot on laskettu olettaen, että kaikki myyty lääkeainemäärä päätyy lopulta jätevesiin, laimenee jätevedenpuhdistamolla väestöstä riippuvaiseen kokonaisjätevesimäärään ja edelleen vastaanottavassa vesistöissä suurempaan vesimassaan. PEC-arvojen laskennassa ei siten ole huomioitu lääkeaineiden metaboloitumista ihmisissä eikä mahdollista poistumaa jätevedenpuhdistamolla.

Riskiosamäärän (*engl.* risk quotient, RQ) laskemisessa PEC-arvoja on verrattu kirjallisuudesta ja tietokannoista löytyviin haitattomaksi oletettuihin pitoisuuksiin (*engl.* predicted no effect concentration, PNEC). PNEC-arvot johdetaan EU:n riskinarviointiohjeistuksen (EC 2003) mukaisesti ekotoksisuustestien tuloksista joko lajiherkkyysjakaumasta tai arviointikerroinmenetelmällä. Jälkimmäisessä tavassa käytetty yhtälö on esitetty taulukossa 1 (yhtälö (3)). Taulukossa esitettäväksi PNEC-arvoksi on valittu alhaisin kirjallisuudessa ilmoitettu PNEC-arvo, painottaen kuitenkin kokeelliseen aineistoon perustuvia arvoja. Laskennallisilla menetelmillä johdettuja PNEC-arvoja on esitetty vain niissä tapauksissa, kun kokeelliseen aineistoon perustuvia arvoja ei ole ollut saatavilla. Taulukossa 2 esitettyjen PNEC-arvojen yhteydessä on ilmoitettu testieliö ja sille määritetty toksinen pitoisuus sekä arviointikerroin (*engl.* assessment factor, AF), joka huomioi käytetyn testimenetelmän epävarmuuden (akuutti vs. pitkäaikaisvaikutus, testattujen eliölajien määrä, laboratorio vs. kenttäkoevaikutus). RQ-arvot on laskettu PEC- ja PNEC-arvojen suhteena taulukon 1 yhtälön (4) mukaisesti. Jos $RQ > 1$, yhdisteen katsotaan aiheuttavan riskiä jätevesiä vastaanottavassa vesistöissä.

Taulukko 1. Riskiosamäärän (RQ) laskemisessa käytetyt yhtälöt.

Nro	Yhtälö	Selite (yks.)
(1)	$C_m = C_{DDD} \times Pop \times 365 \times DDD \times 10^{-6}$	C_m = Käyttömäärä massana (kg) C_{DDD} = Käyttömäärä vuorokausiannoksina (DDD) Pop = Väestö (as) DDD = Vuorokausiannos (g) ¹⁾
(2)	$PEC = \frac{C_m}{V_{pc} \times Pop \times 365 \times DF} \times 10^9$	PEC = Laskennallisesti arvioitu pitoisuus ympäristössä (µg/l) V_{pc} = Vedenkulutus (l/vrk/as) (oletusarvo 200) DF = Laimenemiskerroin (-) (oletusarvo 10)
(3)	$PNEC = \frac{EC50 \text{ tai } NOEC}{AF}$	$EC50$ = Pitoisuus, jossa testattu vaikutus esiintyy puolella testieliöistä $NOEC$ = Suurin vaikutukseton pitoisuus testieliöillä pitkän aikavälin toksisuuskokeista AF = Arviointikerroin, jonka suuruus riippuu toksisuustiedon määrästä ja laadusta
(4)	$RQ = \frac{PEC}{PNEC}$	RQ = Riskiosamäärä (-) $PNEC$ = Haitattomaksi arvioitu pitoisuus (µg/l)

1) DDD-arvojen yksiköt vaihtelevat lääkeaineesta ja annostelutavasta riippuen. Tarkastelussa huomioitu vain DDD-arvot, jotka annettu massana.

Edellä kuvatun tarkastelun mukaan lasketut ympäristöriskiä kuvaavat parametrit on koottu lääkeainekohtaisesti Taulukkoon 2. Taulukossa 2 on esitetty myös lääkeaineiden mitattuja ympäristöpitoisuuksia (*engl.* measured environmental concentration, MEC), mikäli niitä on kirjallisuudesta löytynyt. Taulukoidut MEC-arvot eivät siten ole kattava, vaan esimerkinomainen otanta lääkeainejäämien pitoisuuksista vesistöissä. Taulukkoon 2 on koottu myös lääkeaineiden metaboliaa ja erittymistä koskevat tiedot siinä määrin kuin niitä on raportoitu tieteellisessä kirjallisuudessa, valmisteyhteenvedoissa tai tietokannoissa (mm. DrugBank, PharmGKB).

Taulukko 2. Joidenkin Suomessa markkinoilla olevien lääkeaineiden ympäristöriskeihin vaikuttavia parametreja.

Aktiivinen vaikuttava aine	RQ	PNEC (µg/l) Arviointikerroin (AF) (Lähtöarvo, testieliö)	PEC ^{a)} (µg/l)	MEC ^{b), c)} (µg/l)	Poistuma puhdistamolla ^{d)} (%) ¹⁾	Aktiivisena vaikuttavana aineena erittyvä osuus (%)	Farmakologisesti aktiivisia, aktiivisessa muodossa erittyviä metaboliitteja
ANTIHISTAMIINIT							
Atselastiini	0,000015	11 ²⁾ AF: 10 (NOEC, <i>D. rerio</i>)	0,000017		14	<10	N-desmetyyliatselastiini
Desloratadiini	0,00078	36 ²⁾ AF: 10 (NOEC, <i>P. subcapitata</i>)	0,028		38	<10	3-hydroksidesloratadiini
Difenhydramiini	-	360 ³⁾ AF: 100	NA	KV: 0,011 ⁴⁾	46	<10	
Feksofenadiini	0,00085	200 ²⁾ AF: 1000 (EC50, <i>D. subspicatus</i>)	0,17	FI: 0,0044 ⁶⁾ KV: 0,11 ⁴⁾	49	>90	
Meklotsiini	0,030	0,12 ¹⁴⁾ AF: 1000 (QSAR)	0,0036	KV: 0,059 ⁴⁾	-24		
TULEHDUSKIPULÄÄKEET JA KIPULÄÄKKEET							
Buprenorfiini	-		0,0023	KV: 13 ⁴⁾	89	50-90	norbuprenorfiini
Diklofenaakki ^{e)}	10	0,02 ⁷⁾ AF: -	0,20	FI: 0,022 ^{6), 8), 9), 10)} BS: 0,00020 ¹⁾ KV: 0,050 ⁴⁾	1	<10	
Fentanyyli	0,00099	0,539 ⁷⁾ AF: 1000 (ECOSAR (vesikirppu))	0,00053	KV: 0,0040 ⁴⁾	-30	10-50	
Ibuprofeeni	150	0,2 ⁷⁾ AF: 5 (LOEC, <i>O. latipes</i>)	30	FI: 0,015 ^{11), 8), 9), 10)} BS: 0,0061 ¹⁾ KV: 0,033 ⁴⁾	86	<10	
Ketoprofeeni	0,032	2 ⁷⁾ AF: 1000 (EC50, <i>P. subcapitata</i>)	0,064	FI: 0,028 ^{11), 8), 9)} BS: 0,0017 ¹⁾ KV: 0,039 ⁴⁾	68	<10	
Kodeiini	-	0,06 ⁷⁾ AF: 1000 (ECOSAR (kala))	NA	KV: 0,036 ⁴⁾	80	<10	morfiini, morfiini-6-glukuronidi
Naprokseeni	0,73	2,62 ¹²⁾ AF: 1000 (EC50, <i>H. attenuata</i>)	1,9	FI: 0,054 ^{6), 8), 9), 10)} BS: 0,0036 ¹⁾ KV: 0,026 ⁴⁾	83	<10	
Parasetamoli	53	1 ¹³⁾ AF: 1000	53	FI: 0,020 ¹⁰⁾ BS: 0,20 ¹⁾ KV: 0,073 ⁴⁾	97	<10	
Salisyylihappo	-	6,4 ⁷⁾ AF: 50 (NOEC, <i>D. longispina</i>)	NA	BS: 0,012 ¹⁾ KV: 0,080 ⁴⁾	95	10-50	
Tramadoli	0,0056	73 ⁵⁾ AF: 100 (EC50, <i>D. magna</i>)	0,41	FI: 0,0014 ⁶⁾ BS: 0,00069 ¹⁾ KV: 0,13 ⁴⁾	3	10-50	O-desmetyylitramadoli

Aktiivinen vaikuttava aine	RQ	PNEC (µg/l) Arviointikerroin (AF) (Lähtöarvo, testieliö)	PEC ^{a)} (µg/l)	MEC ^{b), c)} (µg/l)	Poistuma puhdistamolla ^{d)} (%) ¹⁾	Aktiivisena vaikuttavana aineena erittyvä osuus (%)	Farmakologisesti aktiivisia, aktiivisessa muodossa erittyviä metaboliitteja
INFEKTIOLÄÄKKEET							
Amoksisilliini	8400	0,00078 ⁷⁾ AF: 1000 (NOEC, <i>S. leopolensis</i>)	6,6	KV: 0,019 ⁴⁾	>90	50-90	
Ampisilliini	6000	0,00001 ⁷⁾ AF: 50 (LOEC, <i>S. leopolensis</i>)	0,060	KV: 0,43 ⁴⁾	62	50-90	
Atsitromysiini	1000	0,00009 ¹⁵⁾ AF: 50 (NOEC, <i>C. dubia</i>)	0,090	FI: 0,0015 ⁶⁾ KV: 0,032 ⁴⁾	73	>90	
Doksisykliini ^{e)}	0,30	0,37 ⁷⁾ AF: 100 (EC50, <i>G. intraradices</i>)	0,11	KV: 0,027 ⁴⁾	74	100	
Erytromysiini	0,017	0,2 ¹⁵⁾ AF: 10 (NOEC, <i>S. leopoldensis</i>)	0,0033	FI: 0,0010 ⁶⁾ KV: 0,031 ⁴⁾	91	<10	
Flukonatsoli	0,11	0,25 ¹⁶⁾ AF: 10 (Minimal Inhibitory concentration)	0,028	FI: 0,0025 ⁶⁾ KV: 0,0037 ⁴⁾	-39	50-90	
Kefuroksiimi	2,0	0,5 ¹⁶⁾ AF: 10 (Minimal Inhibitory concentration)	1,0	KV: 1,7 ⁴⁾	>90	50-90	
Ketokonatsoli	-	0,05 ¹⁷⁾ AF: 10 (NOEC, viherlevä)	NA	KV: 0,0010 ⁴⁾	93	<10	
Klaritromysiini	1,8	0,04 ⁷⁾ AF: 50 (EC50, <i>P. subcapitata</i>)	0,073	FI: 0,0020 ⁶⁾ BS: 0,00027 ¹⁾ KV: 0,011 ⁴⁾	34	10-50	14-hydroksiklaritromysiini
Klindamysiini	0,25	1 ¹⁶⁾ AF: 10 (Minimal Inhibitory concentration)	0,25	BS: 0,00038 ¹⁾ KV: 0,016 ⁴⁾	-470	10-50	
Klotrimatsoli	320000	0,00000005 ⁷⁾ AF: 100 (LOEC, perifyton)	0,016	BS: 0,00042 ¹⁾ KV: 0,0060 ⁴⁾	19	>90	
Metronidatsoli	3,5	0,125 ¹⁶⁾ AF: 10 (Minimal Inhibitory concentration)	0,43	KV: 0,018 ⁴⁾	93	10-50	hydroksimetronidatsoli
Mikonatsoli	0,037	0,2 ²⁾ AF: 50 (NOEC, <i>S. capricornutum</i>)	0,0073	KV: 0,00021 ⁴⁾	43	>90	

Aktiivinen vaikuttava aine	RQ	PNEC (µg/l) Arviointikerron (AF) (Lähtöarvo, testieliö)	PEC ^{a)} (µg/l)	MEC ^{b), c)} (µg/l)	Poistuma puhdistamolla ^{d)} (%) ¹⁾	Aktiivisena vaikuttavana aineena erittyvä osuus (%)	Farmakologisesti aktiivisia, aktiivisessa muodossa erittyviä metaboliitteja
Ofloksasiini ^{e)}	0,091	0,022 ⁷⁾ AF: 50 (NOEC, <i>V. fischeri</i>)	0,0020	KV: 0,030 ⁴⁾	87	50-90	
Roksitromysiini	1,8	0,01 ⁷⁾ AF: 1000 (NOEC, <i>P. subcapitata</i>)	0,018	KV: 0,012 ⁴⁾	47	50-90	
Siprofloksasiini ^{e)}	52	0,005 ²⁾ AF: 1000 (EC50, <i>M. aeruginosa</i>)	0,26	FI: 0,034 ^{20), 18)} KV: 0,037 ⁴⁾	89	50-90	
Sulfametoksatsoli	-	0,15 ¹²⁾ AF: 1000 (EC50, <i>P. subcapitata</i>)	NA	FI: 0,020 ¹⁸⁾ BS: 0,016 ¹⁾ KV: 0,030 ⁴⁾	79	10-50	
Tetrasykliini ^{e)}	2,6	0,09 ¹⁹⁾ AF: 1000 (EC50, <i>M. aeruginosa</i>)	0,23	FI: 0,0020 ⁶⁾ KV: 0,037 ⁴⁾	>90	100	
Trimetopriimi	27	0,0058 ⁷⁾ AF: 50 (LOEC, <i>D. polymorpha</i>)	0,16	FI: 0,0013 ^{6), 10), 18)} BS: 0,00023 ¹⁾ KV: 0,013 ⁴⁾	45	50-90	
SYDÄN- JA VERISUONISAIRAUKSIEN LÄÄKKEET							
Asebutololi	0,0063	5,376 ⁷⁾ AF: 1000 (ECOSAR (levä))	0,034	FI: 0,0060 ²⁰⁾ KV: 0,016 ⁴⁾	59	10-50	diasetololi
Atenololi	0,0040	20 ⁷⁾ AF: 50 (NOEC, <i>P. promelas</i>)	0,081	FI: 0,038 ^{9), 20)} BS: 0,0066 ¹⁾ KV: 0,030 ⁴⁾	29	>90	
Atorvastatiini	2,3	0,19 ⁷⁾ AF: 100 (LOEC, <i>L. gibba</i>)	0,45	KV: 0,0056 ⁴⁾	77	<10	
Betsafibraatti	0,039	0,46 ⁷⁾ AF: 50 NOEC (<i>C. dubia</i>)	0,018	KV: 0,015 ⁴⁾	75	50	
Bisoprololi	0,025	7,54 ⁵⁾ AF: 100 (ECOSAR (vesikirppu))	0,19	FI: 0,061 ⁹⁾ BS: 0,015 ¹⁾ KV: 0,036 ⁴⁾	51	50	
Diltiatseemi	0,013	8,2 ²²⁾ AF: 1000 (EC50, <i>D. magna</i>)	0,11	KV: 0,0095 ⁴⁾	50	<10	N-desmetyylidiltiatseemi, deasetyyldiltiatseemi, deasetyyli-N-monodesmetyylidiltiatseemi, deasetyyli-O-desmetyylidiltiatseemi
Dipyridamoli	0,045	2,4 ²³⁾ AF: -	0,11	BS: 0,0028 ¹⁾ KV: 0,10 ⁴⁾	>90	<10	
Enalapriili	0,0055	21 ⁷⁾ AF: 1000 (LC50, <i>T. platyurius</i>)	0,12	KV: 0,029 ⁴⁾	92	10-50	enalapriilaatti
Eprosartaani	-		0,12	KV: 0,047 ⁴⁾	65	50-90	
Etsetimibi	0,0044	5 ²⁾ AF: 10 (NOEC, <i>P. promelas</i>)	0,022		> 90	10-50	etsetimibi glukuronidi

Aktiivinen vaikuttava aine	RQ	PNEC (µg/l) Arviointikerron (AF) (Lähtöarvo, testieliö)	PEC ^{a)} (µg/l)	MEC ^{b), c)} (µg/l)	Poistuma puhdistamolla ^{d)} (%) ¹⁾	Aktiivisena vaikuttavana aineena erittyvä osuus (%)	Farmakologisesti aktiivisia, aktiivisessa muodossa erittyviä metaboliitteja
Flekainidi	-		0,14	KV: 0,13 ⁴⁾	32	10–50	
Furosemidi ^{e)}	0,70	1 ⁷⁾ AF: 10 (LOEC, biofilmi)	0,70	KV: 0,027 ⁴⁾	57	50-90	
Hydroklooritiatsidi	0,0024	34 ⁵⁾ AF: 1000 (EC50, algae)	0,082	FI: 0,76 ¹⁰⁾ KV: 0,091 ⁴⁾		100	
Losartaani	0,00097	1000 ²⁾ AF: 10 (NOEC, <i>P. promelas</i>)	0,97	FI: 0,0069 ⁶⁾ KV: 0,013 ⁴⁾	82		losartaanin metaboliitti E-3174
Metoprololi	8,2	0,1 ⁷⁾ AF: 10 (LOEC, <i>O. mykiss</i>)	0,82	FI: 0,0038 ^{6), 10), 20)} BS: 0,014 ¹⁾ KV: 0,060 ⁴⁾	26	10–50	
Propranololi ^{e)}	3,4	0,05 ⁷⁾ AF: 10 (LOEC, <i>O. latipes</i>)	0,17	KV: 0,010 ⁴⁾	8	<10	4-hydroksipropranololi
Rosuvastatiini	0,056	1,8 ²⁾ AF: 10 (NOEC, <i>D. magna</i>)	0,10	BS: 0,00062 ¹⁾ KV: 0,019 ⁴⁾	60	50–90	
Sotaloli	0,0027	13 ⁷⁾ AF: 1000 (EC50, <i>D. magna</i>)	0,035	FI: 0,023 ^{9), 20)} BS: 0,0050 ¹⁾ KV: 0,036 ⁴⁾	36	100	
Telmisartaani	0,0032	49 ²⁾ AF: 10 (NOEC, <i>D. subspicatus</i>)	0,16	FI: 0,0021 ⁶⁾ KV: 0,11 ⁴⁾	80	>90	
Varfariini	0,0049	11 ²⁾ AF: 1000 (EC50, <i>P. subcapitata</i>)	0,054	FI: 0,00055 ⁶⁾ KV: 0,025 ⁴⁾		<10	
Verapamiili	0,15	0,6 ⁷⁾ AF: 1000 (LOEC, <i>P. promelas</i>)	0,088	KV: 0,024 ⁴⁾	62	<10	
SUKUPUOLI- JA VIRTSÄELINTEN SAIRAUKSIEN LÄÄKKEET, HORMONIT, SYÖPÄLÄÄKKEET							
17α-etinyyliestradioli ^{e)}	9,5	0,000035 ²⁴⁾ AF: -	0,00033 ¹⁾	FI: 0,00018 ⁶⁾ KV: 0,0019 ⁴⁾	59	<10	
17β-estradioli	4000	0,000008 ⁷⁾ AF: 50 (LOEC, <i>O. latipes</i>)	0,032	KV: 0,0034 ⁴⁾	62	N/A	
Alfutsosiini	0,00038	52,7 ²⁾ AF: 1000 (EC50, <i>P. subcapitata</i>)	0,020	KV: 0,033 ⁴⁾	18	10–50	
Bromokriptiini	-		0,000067		93	<10	
Estrioli	0,77	0,0075 ⁷⁾ AF: 100 (LOEC, <i>O. latipes</i>)	0,0058	KV: 0,0032 ⁴⁾	58	<10	

Aktiivinen vaikuttava aine	RQ	PNEC (µg/l) Arviointikerron (AF) (Lähtöarvo, testieliö)	PEC ^{a)} (µg/l)	MEC ^{b), c)} (µg/l)	Poistuma puhdistamolla ^{d)} (%) ¹⁾	Aktiivisena vaikuttavana aineena erittyvä osuus (%)	Farmakologisesti aktiivisia, aktiivisessa muodossa erittyviä metaboliitteja
Finasteridi	0,0033	5 ²⁾ AF: 10 (NOEC, <i>O. latipes</i>)	0,016	KV: 0,042 ⁴⁾	33	<10	omega-hydroksifinasteridi
Flutamidi	-		0,0038	KV: 0,42 ⁴⁾	51		2-hydroksiflutamidi
Hydrokortisoni	0,099	0,2 ²⁾ AF: 50 (NOEC, <i>O. mykiss</i>)	0,020	KV: 0,15 ⁴⁾		<10	
Metotreksaatti	0,084	0,08 ²⁵⁾ AF: 1000 (LC50, <i>L. minor</i>)	0,0068	KV: 0,0050 ⁴⁾		50–90 (iv)	
Noretisteroni	7,7	0,0005 ²⁾ AF: 10 (NOEC, <i>D. rerio</i>)	0,0038	KV: 0,0070 ⁴⁾	73		
Progesteroni	0,017	2 ⁷⁾ AF: 50 (LOEC, <i>D. magna</i>)	0,035	KV: 0,0094 ⁴⁾	-60	<10	
Tamoksifeeni	28	0,00038 ⁷⁾ AF: 50 (LOEC, <i>S. purpuratus</i>)	0,011	KV: 0,033 ⁴⁾	65		
Testosteroni	430	0,00026 ²⁶⁾ AF: 100 (LOEC, <i>D. rerio</i>)	0,11	KV: 0,0029 ⁴⁾		<10	
RUOANSULATUSELINTEN SAIRAUKSIEN JA AINEENVAIHDUNTASAIRAUKSIEN							
Disykloveriini (ex.temp.)	-		NA		-37		
Glimepiridi	0,00059	3,1 ²⁾ AF: 1000 (NOEC, <i>D. subspicatus</i>)	0,0018		-678	<10	sykloheksyyli-hydroksimetyyli-glimepiridi
Loperamidi	0,00013	50 ²⁾ AF: 1000 (EC50, <i>B. rerio</i>)	0,0066	KV: 0,0036 ⁴⁾	-24		
Metformiini	0,32	100 ²⁾ AF: 10 (NOEC, <i>P. promelas</i>)	32	KV: 0,53 ⁴⁾	51	100	
Ranitidiini	3,9	0,04 ⁷⁾ AF: 50 (NOEC, <i>C. dubia</i>)	0,16	KV: 0,018 ⁴⁾	93	10-50	
Repaglinidi	-		0,000387	KV: 0,054 ⁴⁾	62	<10	
KESKUSHERMOSTOON VAIKUTTAVAT LÄÄKKEET							
Alpratsolaami	4,1	0,000508 ⁷⁾ AF: 1000 (ECOSAR (vesikirppu))	0,0021	KV: 0,0052 ⁴⁾	68	>90	

Aktiivinen vaikuttava aine	RQ	PNEC (µg/l) Arviointikerron (AF) (Lähtöarvo, testieliö)	PEC ^{a)} (µg/l)	MEC ^{b), c)} (µg/l)	Poistuma puhdistamolla ^{d)} (%) ¹⁾	Aktiivisena vaikuttavana aineena erittyvä osuus (%)	Farmakologisesti aktiivisia, aktiivisessa muodossa erittyviä metaboliitteja
Amitriptyliini	0,15	0,72 ²⁷⁾ AF: 1000 (ECOTOX database (acute toxicity), <i>P. subcapitata</i>)	0,11	KV: 0,0070 ⁴⁾	44	<10	
Atrakuuri	-		NA	KV: 0,0099 ⁴⁾	15		
Biperideeni	-		0,000983	KV: 0,0064 ⁴⁾	40		
Bupropioni	0,028	10 ²⁾ AF: 10 (NOEC, <i>P. promelas</i>)	0,28	KV: 0,032 ⁴⁾	37	<10	
Donepetsiili	-		0,024		43	10–50	6-O-desmetyylidonepetsiili
Duloksetiini	0,23	0,43 ²³⁾ AF: -	0,097	KV: 0,00030 ⁴⁾	-72	10–50	
Entakaponi	0,022	0,854 ²⁾ AF: 1000 (NOEC, <i>S. capricornutum</i>)	0,018			<10	
Fluoksetiini ^{e)}	14	0,0029 ⁷⁾ AF: 10 (LOEC, <i>R. pipiens</i>)	0,040	KV: 0,0080 ⁴⁾	-77	<10	
Flupentiksoli	-		0,00018	KV: 0,012 ⁴⁾	-39		
Haloperidoli	0,0013	1,4 ²⁾ AF: 1000 (LC50, <i>B. rerio</i>)	0,0018	KV: 0,0012 ⁴⁾	53	<10	
Hydroksitsiini	0,013	3,9 ²⁸⁾ AF: 1000 (ECOSAR, ECOSAR (viherlevä))	0,049	KV: 0,0048 ⁴⁾	45	<10	setiritsiini
Karbamatsepiini ^{e)}	0,36	2 ⁷⁾ AF: 5 (LOEC, perifyton yhteisö)	0,73	FI: 0,0036 ^{6), 9), 10), 20)} BS: 0,0034 ¹⁾ KV: 0,055 ⁴⁾	-86	<10	
Klomipramiini	-		0,010	KV: 0,0010 ⁴⁾	50	<10	
Kofeiini	0,67	0,001 ³⁰⁾ AF: 10 (NOEC, <i>S. salar</i>)	0,00067	FI: 0,00075 ⁶⁾	81	<10	
Memantiini	-		0,064	KV: 0,0018 ⁴⁾	14	10–50	
Mianseriini	0,0045	2,12 ²⁷⁾ AF: 1000 (acute toxicity, <i>P. subcapitata</i>)	0,0095	KV: 0,0045 ⁴⁾	-17	<10	
Mirtatsapiini	0,092	1,32 ⁵⁾ AF: 100 (ECOSAR (vesikirppu))	0,12	KV: 0,21 ⁴⁾	31	<10	

Aktiivinen vaikuttava aine	RQ	PNEC (µg/l) Arviointikerron (AF) (Lähtöarvo, testieliö)	PEC ^{a)} (µg/l)	MEC ^{b), c)} (µg/l)	Poistuma puhdistamolla ^{d)} (%) ¹⁾	Aktiivisena vaikuttavana aineena erittyvä osuus (%)	Farmakologisesti aktiivisia, aktiivisessa muodossa erittyviä metaboliitteja
Oksatsepaami	67	0,0019 ⁷⁾ AF: 1000 (ECOSAR (levä))	0,13	FI: 0,00030 ⁶⁾ BS: 0,00040 ¹⁾ KV: 0,031 ⁴⁾	-9		
Orfenadriini	-		0,13	KV: 0,028 ⁴⁾	50	<10	N-demetyyliorfenadriini, N,N- didemetyyliorfenadriini
Paroksetiini	0,17	0,14 ²⁾ AF: 1000 (EC50, <i>S. subspicatus</i>)	0,023	FI: 0,010 ¹⁰⁾ KV: 0,017 ⁴⁾	35	<10	
Perfenatsiini	9,4	0,00071 ⁷⁾ AF: 1000 (ECOSAR (vesikirppu))	0,0067		71		
Propofoli	-	0,042 ⁷⁾ AF: 1000 (ECOSAR (kala))	NA		51	<10	
Risperidoni	4,8	0,001 ⁷⁾ AF: 1000 (ECOSAR (levä))	0,0048	KV: 0,00090 ⁴⁾	7		9-hydroksirisperidoni
Sertraliini	0,82	0,242 ⁷⁾ AF: 50 (EC50, <i>P. subcapitata</i>)	0,20	BS: 0,012 ¹⁾ KV: 0,0024 ⁴⁾	67	10–50	
Sitalopraami	28	0,00635 ⁷⁾ AF: 100 (LC50, <i>C. dubia</i>)	0,18	FI: 0,0010 ^{6), 9)} BS: 0,00023 ¹⁾ KV: 0,024 ⁴⁾	78	10–50	demetyylisitalopraami, didemetyylisitalopraami
Tsolpideemi	0,012	2,2 ²⁾ AF: 1000 (EC50, <i>S. capricornutum</i>)	0,025	KV: 0,0045 ⁴⁾	10	<10	
Venlafaksiini	0,51	1,01 ⁵⁾ AF: 100 (ECOSAR (vesikirppu))	0,51	FI: 0,0020 ^{6), 9)} BS: 0,0010 ¹⁾ KV: 0,043 ⁴⁾	34	<10	O-desmetyylivenlafaksiini

a) PEC laskettu Fimean julkaisemilla käyttömäärillä (vuosien 2016–2018 keskiarvo)

b) Määrittäjärajan ylittäneiden määrittysten mediaani

c) Havaittuja pitoisuuksia esitetty eri alueille: FI=Suomi, BS=Itämeren rannikkovaltiot, KV=Koko maailma

d) Esitetty luku kuvaa lähtöaineen poistumaa vesijakeesta.

e) Yhdisteen on tunnistettu voivan aiheuttaa riskin maaperäeliöille jätevesilietettä hyödynnettäessä (Vieno ym. 2018, Äystö 2014).

f) PEC-arvo laskettu käyttäen DDD-arvona 26 µg (Johnson & Williams 2004)

1) Unesco & HELCOM 2017

2) Fass.se

3) Deo 2014

4) UBA 2016

5) Söregård ym. 2019

6) Ympäristöhallinnon

7) tietojärjestelmät / Vedenlaatu

8) Orias & Perrodin 2013

9) Lindqvist ym. 2005

10) Brozinski ym. 2013

11) Äystö ym. 2014

12) Perkola ym. 2015

13) Martín ym. 2012

14) Bergmann ym. 2011

15) Escher ym. 2011

16) Carvalho ym. 2015

17) Bengtsson-Palme & Larsson 2016

18) Vestel ym. 2016

19) Ngumba ym. 2016

20) Carlsson ym. 2006

21) Vieno ym. 2006

22) Rivera-Jaimes ym. 2018

23) Kim ym. 2007

24) Felleskatalogen.no

25) EU 2012

26) Moermond ym. 2018

27) Örn ym. 2003

28) Minguez ym. 2016

29) Scott 2014

30) Orias & Perrodin 2014

31) Di Lorenzo ym. 2019

Lähteet

- Bengtsson-Palme, J. & Larsson, D.G.J. 2016. Concentrations of antibiotics predicted to select for resistant bacteria: Proposed limits for environmental regulation. *Environment International*, 86, 140–149.
- Bergmann, A., Fihmann, R., Weber, F.-A. 2011. Zusammenstellung von Monitoringdaten zu Umweltkonzentrationen von Arzneimitteln. Forschungskennzahl 360 14 013, UBA-FB 001525.
- Brozinski J.-M., Lahti M., Meierjohann A., Oikari A., Kronberg L. 2013. The anti-inflammatory drugs diclofenac, naproxen and ibuprofen are found in the bile of wild fish caught downstream of a wastewater treatment plant. *Environmental Science & Technology* 47: 342 - 348.
- Carlsson, C., Johansson, A.-K., Alvan, G., Bergman, K. & Kühler, T. 2006. Are pharmaceuticals potent environmental pollutants? Part I: Environmental risk assessments of selected active pharmaceutical ingredients. *Science of the Total Environment*, 364, 67–87.
- Carvalho, R.N., Ceriani, L., Ippolito, A., Lettieri, T. 2015. Development of the first Watch List under the Environmental Quality Standards Directive, EUR2714, Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2015, doi: 10.2788/101376.
- Deo, R.P. 2014. Pharmaceuticals in the surface Water of the USA: A Review. *Curr Envir Health Rpt* 1, 113–122.
- Di Lorenzo, T., Cartano-Sánchez, A., Darío Di Marzio, W., García-Doncel, P., Nozal Martínez, L., Galassi, D., M. P., Iepure, S. 2019. The role of freshwater copepods in the environmental risk assessment of caffeine and propranolol mixtures in the surface water bodies of Spain. *Chemosphere*, 220, 227–236.
- EC 2003. Technical Guidance Document on Risk Assessment in support of Commission directive 93/67/EEC on Risk Assessment for new notified substances, Commission regulation (EC) No1488/94 on Risk Assessment for Existing substances, Directive 98/8/EC of the European Parliament and of the Council concerning the placing of biocidal products on the mar-ket, Part II. EUR 20418 EN/2.
- Escher, B.I., Baumgartner, R., Koller, M., Treyer, K., Lienert, J., Mc Ardell, C.S. 2011. Environmental toxicology and risk assessment of pharmaceuticals from hospital wastewater. *Water Research*, 45, 75–92.
- EU 2012. 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. COM(2011) 876 final, 2011/0429 (COD), Brussels, 31.1.2012.
- Fimea 2018. Kulutustiedot. Verkkosivu: https://www.fimea.fi/laakehaut_ja_luettelot/kulutustiedot [Viitattu 31.10.2019]
- Johnson, A.C. & Williams, R.J. 2004. *Environmental Science and Technology*, 38, 3649–3658
- Kim, Y., Choi, K., Jung, J., Park, S., Kim, P.-G. & Park, J. 2007. Aquatic toxicity of acetaminophen, carbamazepine, cimetidine, diltiazem and six major sulfonamides, and their potential ecological risks in Korea. *Environment International*, 33, 370–375.
- Lindqvist N., Tuhkanen T., Kronberg L. 2005. Occurrence of acidic pharmaceuticals in raw and treated sewages and in receiving waters. *Water research* 39 (2005): 2219 - 2228.
- Martín, J., Camacho-Munoz, D., Santo, J.L., Aparicio, I. & Alonso, E. 2012. Occurrence of pharmaceutical compounds in wastewater and sludge from wastewater treatment plants: removal and ecotoxicological impact of wastewater discharges and sludge disposal. *Journal of Hazardous Materials*, 239–240, 40–47.
- Minguez, L., Pedelucq, J., Farcy, E., Ballandonne, C., Budzinski, H. & Halm-Lemeille, M.-P. 2016. Toxicities of 48 pharmaceuticals and their freshwater and marine environmental assessment in northwestern France. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 23(6), 4992–5001.
- Moermond, C., Venhuis, B., van Elk, M., Oostlander, A. van Vlaardingen, P., Marinković, M., van Dijk, J. 2018. Cytostatics in Dutch surface water Use, presence and risks to the aquatic environment RIVM Letter report 2018-0067.
- Ngumba, E., Kosunen, P., Gachanja, A., Tuhkanen, T. 2016. Multiresidue analytical method for trace level determination of antibiotics and antiretroviral drugs in wastewater and surface water using SPE–LC–MS/MS and matrix–matched standards. *Analytical Methods* 37: 6720-6729.
- Orias, F. & Perrodin, Y. 2013. Characterisation of the ecotoxicity of hospital effluents: A review. *Sci Tot Environ*, 454–455, 250–276.
- Orias, F., Perrodin, Y. 2014. Pharmaceuticals in hospital wastewater: their ecotoxicity and contribution to the environmental hazard of the effluent. *Chemosphere* 115: 31-39.
- Perkola N., Juntunen J., Tuominen S., Nysten T., Rosendahl K., Huttula T., Pitkänen T., Kauppinen A., Kusnetsov J., Hokajärvi A.-M., Meriläinen P., Miettinen I. T., Happonen M. 2015. Kuluttajakemikaalit ja mikrobit Kokemäenjoen vesistössä. *Ympäristö ja terveystieteet* 3/2015: 50 - 55.
- Rivera-Jaimes, J.A., Postigo, C., Melgoza-Alemán, R.M., Acena, J., Barceló, D. & López de Alda, M. 2018. Study of pharmaceuticals in surface and wastewater from Cuernavaca, Morelos, Mexico: Occurrence and environmental risk assessment. *Science of the Total Environment*, 613–614, 1263–1274.
- Scott, P.D. 2014. Investigation of Endocrine Disruption in Australian Aquatic Environments. PhD Thesis. Griffith School of Environment. Queensland, Australia.
- Söregård, M., Campos-Pereira, H., Ullberg, M., Lai, F., Golovko, O. Afrens, L. 2019. Mass loads, source apportionment, and risk estimation of organic micropollutants from hospital and municipal wastewater in recipient catchments. *Chemosphere* 234, 931–941.
- UBA 2016. Database – Pharmaceuticals in the environment. Saatavilla verkossa: <https://www.umweltbundesamt.de/en/database-pharmaceuticals-in-the-environment-0>
- UNESCO & HELCOM 2017. Pharmaceuticals in the aquatic environment of the Baltic Sea region – A status report. UNESCO Emerging Pollutants in Water Series – No. 1 & HELCOM Baltic Sea Environment Proceedings No. 149.
- Vestel J., Caldwell D.J., Constantine L., D'Aco V.J., Davidson T., Dolan D.G., Millard S.P., Murray-Smith R., Parke N.J., Ryan J.J., Straub J.O., Wilson P. 2016. Use of acute and chronic ecotoxicity data in environmental risk assessment of pharmaceuticals. *Environ Toxicol Chem.*, 35(5), 1201–1212.
- Vieno, N., Tuhkanen, T., Kronberg, L. 2006. Analysis of neutral and basic pharmaceuticals in sewage treatment plants and in recipient rivers using solid phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry detection. *Journal of Chromatography A* 1134: 101-111.
- Vieno, N., Sarvi, M., Salo, T., Rämö, S., Ylivainio, K., Pitkänen, T., Kusnetsov, J. 2018. Puhdistamolietteen sisältämien haitta-aineiden aiheuttamat riskit lannoitekäytössä. Luonnonvara- ja biotalouden tutkimus 58/2018.
- WHO 2018. ATC/DDD Index 2019. Verkkosivu: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [Viitattu 31.10.2019]
- Äystö, L., Mehtonen, J., Kalevi, K. 2014. Kartoitus lääkeaineista yhdyskuntajätevedessä ja pintavedessä. Loppuraportti 8.9.2014. Saatavilla verkossa: <http://www.ymparisto.fi/download/noname/%7B3C0577C3-CF2C-4107-8FDA-B2EB968671A4%7D/103257>.
- Äystö, L. 2014. Puhdistamolietteen sisältämien orgaanisten haitta-aineiden käyttäytyminen suomalaisilla maatalousmailla. Pro gradu -tutkielma. Helsingin yliopisto, Ympäristötieteiden laitos.
- Örn, S., Holbeck, H., Madsen, T. H., Norrgren, L., Petersen, G. I. 2003. Gonad development and vitellogenin production in zebrafish (*Danio rerio*) exposed to ethinylestradiol and methyltestosterone. *Aquatic Toxicology* 65: 397-411.