

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 vesistössä 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 vesistössä.

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 löytenyt. 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 (%)	Huomioita metaboliasta (erittyvä aktiivinen metaboliitti tms.)
ANTIHIISTAMIINIT							
Atselastiini	0,000015	11 ²⁾ AF: 10 (NOEC, <i>D. rerio</i>)	0,000017		14	<10	Erittyvä aktiivinen metaboliitti: N-desmetyyliatselastiini
Desloratadiini	0,00078	36 ²⁾ AF: 10 (NOEC, <i>P. subcapitata</i>)	0,028		38	<10	Erittyvä aktiivinen metaboliitti: 3-hydroksidesloratadiini
Difenhydramiini	-	360 ³⁾ AF: 100	NA	KV: 0,018 ⁴⁾	46	<10	Inaktiivisia faasi I ja faasi II metaboliitteja
Feksofenadiini	0,00085	200 ²⁾ AF: 1000 (EC50, <i>D. subspicatus</i>)	0,17	FI: 0,00435 ⁶⁾ KV: 0,0805 ⁴⁾	49	>90	Erittyy pääasiassa muuntumattomana
Meklotsiini	0,030	0,12 ¹⁴⁾ AF: 1000 (QSAR)	0,0036	KV: 0,059 ⁴⁾	-24		
TULEHDUSKIPULÄÄKKEET JA KIPULÄÄKKEET							
Buprenorfiini	-		0,0023	KV: 12,8575 ⁴⁾	89	50-90	Erittyvä aktiivinen metaboliitti: norbuprenorfiini
Diklofenaakki ^{e)}	10	0,02 ⁷⁾ AF: -	0,20	FI: 0,022 ^{6), 8), 9), 10)} BS: 0,0002 ¹⁾ KV: 0,049 ⁴⁾	1	<10	Inaktiivisia faasi I ja faasi II metaboliitteja
Fentanyyli	0,00099	0,539 ⁷⁾ AF: 1000 (ECOSAR (vesikirppu))	0,00053	KV: 0,004 ⁴⁾	-30	10-50	Inaktiivisia faasi I metaboliitteja
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: 0,03 ⁴⁾	86	<10	Inaktiivisia faasi I ja faasi II metaboliitteja
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: 0,0355 ⁴⁾	68	<10	Erittyvä päämetaboliitti ketoprofeeni glukuronidi
Kodeiini	-	0,06 ⁷⁾ AF: 1000 (ECOSAR (kala))	NA	KV: 0,054 ⁴⁾	80	10-50	Erittyviä aktiivisia metaboliitteja: morfiini, morfiini-6-glukuronidi. Erittyvä päämetaboliitti: kodeiini 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: 0,022 ⁴⁾	83	<10	Erittyvä päämetaboliitti naprokseeni glukuronidi (~60 % erittyy tässä muodossa)
Parasetamoli	53	1 ¹³⁾ AF: 1000	53	FI: 0,02 ¹⁰⁾ BS: 0,195 ¹⁾ KV: 0,073 ⁴⁾	97	<10	Erittyvät päämetaboliitit parasetamoli glukuronidi (~55 % erittyy tässä muodossa) ja parasetamoli sulfaatti (~30 % erittyy tässä muodossa)
Salisyylihappo	-	6,4 ⁷⁾ AF: 50 (NOEC, <i>D. longispina</i>)	NA	BS: 0,0115 ¹⁾ KV: 0,084 ⁴⁾	95	10-50	Erittyvä päämetaboliitti salisyylurihappo (salisyylihapon glysiinikonjugaatti)
Tramadoli	0,0056	73 ⁵⁾ AF: 100 (EC50, <i>D. magna</i>)	0,41	FI: 0,0014 ⁶⁾ BS: 0,00069 ¹⁾ KV: 0,158 ⁴⁾	3	10-50	Erittyvä aktiivinen metaboliitti: O-desmetyylitramadoli

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 (%)	Huomioita metaboliasta (erittyvä aktiivinen metaboliitti tms.)
INFEKTIOLÄÄKKEET							
Amoksisilliini	8400	0,00078 ⁷⁾ AF: 1000 (NOEC, <i>S. leopolensis</i>)	6,6	KV: 0,017 ⁴⁾	>90	50-90	
Ampisilliini	6000	0,00001 ⁷⁾ AF: 50 (LOEC, <i>S. leopolensis</i>)	0,060	KV: 0,026 ⁴⁾	62	50-90	
Atsitromysiini	1000	0,00009 ¹⁵⁾ AF: 50 (NOEC, <i>C. dubia</i>)	0,090	FI: 0,0015 ⁶⁾ KV: 0,036 ⁴⁾	73	>90	Erityy pääasiassa muuntumattomana
Doksisykliini ^{e)}	0,30	0,37 ⁷⁾ AF: 100 (EC50, <i>G. intraradices</i>)	0,11	KV: 0,0315 ⁴⁾	74	100	Erityy muuntumattomana
Erytromysiini	0,017	0,2 ¹⁵⁾ AF: 10 (NOEC, <i>S. leopoldensis</i>)	0,0033	FI: 0,001 ⁶⁾ KV: 0,031 ⁴⁾	91	<10	
Flukonatsoli	0,11	0,25 ¹⁶⁾ AF: 10 (Minimal Inhibitory concentration)	0,028	FI: 0,00245 ⁶⁾ KV: 0,111 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: 0,001 ⁴⁾	93	<10	Inaktiivisia faasi I metaboliitteja
Klaritromysiini	1,8	0,04 ⁷⁾ AF: 50 (EC50, <i>P. subcapitata</i>)	0,073	FI: 0,002 ⁶⁾ BS: 0,00027 ¹⁾ KV: 0,012 ⁴⁾	34	10-50	Erityy aktiivinen metaboliitti: 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	Inaktiivisia faasi I metaboliitteja
Klotrimatsoli	320000	0,00000005 ⁷⁾ AF: 100 (LOEC, perifyton)	0,016	BS: 0,00042 ¹⁾ KV: 0,008 ⁴⁾	19	>90	Erityy pääasiassa muuntumattomana
Metronidatsoli	3,5	0,125 ¹⁶⁾ AF: 10 (Minimal Inhibitory concentration)	0,43	KV: 0,022 ⁴⁾	93	10-50	Myös metronidatsolin humaanimetaboliitilla hydroksimetronidatsolilla on antibakteerista vaikutusta.
Mikonatsoli	0,037	0,2 ²⁾ AF: 50 (NOEC, <i>S. capricornutum</i>)	0,0073	KV: 0,009 ⁴⁾	43	>90	Erityy pääasiassa muuntumattomana

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 (%)	Huomioita metaboliasta (erittyvä aktiivinen metaboliitti tms.)
Ofloksasiini ^{e)}	0,091	0,022 ⁷⁾ AF: 50 (NOEC, <i>V. fisheri</i>)	0,0020	KV: 0,045 ⁴⁾	87	50-90	
Roksitromysiini	1,8	0,01 ⁷⁾ AF: 1000 (NOEC, <i>P. subcapitata</i>)	0,018	KV: 0,016 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: 0,038 ⁴⁾	89	50-90	
Sulfametoksatsoli	-	0,15 ¹²⁾ AF: 1000 (EC50, <i>P. subcapitata</i>)	NA	FI: 0,02 ¹⁸⁾ BS: 0,0155 ¹⁾ KV: 0,033 ⁴⁾	79	10-50	Inaktiivisia faasi I ja faasi II metaboliitteja
Tetrasykliini ^{e)}	2,6	0,09 ¹⁹⁾ AF: 1000 (EC50, <i>M. aeruginosa</i>)	0,23	FI: 0,002 ⁶⁾ KV: 0,033 ⁴⁾	>90	100	Erityy muuntumattomana
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: 0,016 ⁴⁾	45	50-90	
SYDÄN- JA VERISUONISAIRAUKSIEN LÄÄKKEET							
Asebutololi	0,0063	5,376 ⁷⁾ AF: 1000 (ECOSAR (levä))	0,034	FI: 0,006 ²⁰⁾ KV: 0,004 ⁴⁾	59	10-50	Erityy aktiivinen metaboliitti: diasetololi
Atenololi	0,0040	20 ⁷⁾ AF: 50 (NOEC, <i>P. promelas</i>)	0,081	FI: 0,038 ^{32), 20)} BS: 0,00655 ¹⁾ KV: 0,029 ⁴⁾	29	>90	Erityy pääasiassa muuntumattomana
Atorvastatiini	2,3	0,19 ⁷⁾ AF: 100 (LOEC, <i>L. gibba</i>)	0,45	KV: 0,006 ⁴⁾	77	<10	Aktiivisia metaboliitteja: 4-hydroksiatorvastatiini, 2-hydroksiatorvastatiini, jotka erittyvät faasi II konjugaatteina
Betsafibraatti	0,039	0,46 ⁷⁾ AF: 50 NOEC (<i>C. dubia</i>)	0,018		75	50	Erityy päämetaboliitti: betsafibraatti glukuronidi
Bisoprololi	0,025	7,54 ⁵⁾ AF: 100 (ECOSAR (vesikirppu))	0,19	FI: 0,0605 ⁹⁾ BS: 0,0145 ¹⁾ KV: 0,0215 ⁴⁾	51	50	Inaktiivisia faasi I metaboliitteja
Diltiatseemi	0,013	8,2 ²²⁾ AF: 1000 (EC50, <i>D. magna</i>)	0,11	KV: 0,02 ⁴⁾	50	<10	Erityviä aktiivisia metaboliitteja: N-desmetyylidiltiatseemi, deasetyyliidiltiatseemi, deasetyyli-N-monodesmetyylidiltiatseemi, deasetyyli-O-desmetyylidiltiatseemi
Dipyridamoli	0,045	2,4 ²³⁾ AF: -	0,11	BS: 0,0028 ¹⁾ KV: 0,33 ⁴⁾	>90	<10	Erityy päämetaboliitti: dipyridamoli glukuronidi
Enalapriili	0,0055	21 ⁷⁾ AF: 1000 (LC50, <i>T. platyurius</i>)	0,12	KV: 0,038 ⁴⁾	92	10-50	Aiholääke. Enalapriilin aktiivinen metaboliitti on enalapriilaatti. Enalapriili erityy muuntumattomana ja aktiivisessa enalapriilaattimuodossa.
Eprosartaani	-		0,12	KV: 0,035 ⁴⁾	65	50-90	

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 (%)	Huomioita metaboliasta (erittyvä aktiivinen metaboliitti tms.)
Etsetimibi	0,0044	5 ²⁾ AF: 10 (NOEC, <i>P. promelas</i>)	0,022		> 90	10–50	Etsetimibin erittyvällä päämetaboliitilla etsetimibi glukuronidilla on jonkin verran farmakologista aktiivisuutta.
Flekainidi	-		0,14	KV: 0,13 ⁴⁾	32	10–50	Aktiivinen metaboliitti: meta-O-dealkyloitetun flekainidi, joka erittyy pääasiassa faasi II konjugaatteina
Furosemidi ^{e)}	0,70	1 ⁷⁾ AF: 10 (LOEC, biofilmi)	0,70	KV: 0,027 ⁴⁾	57	>90	Erittyy pääasiassa muuntumattomana
Hydroklooritiatsidi	0,0024	34 ⁵⁾ AF: 1000 (EC50, algae)	0,082	FI: 0,755 ¹⁰⁾ KV: 0,04 ⁴⁾		100	Erittyy muuntumattomana
Losartaani	0,00097	1000 ²⁾ AF: 10 (NOEC, <i>P. promelas</i>)	0,97	FI: 0,0069 ⁶⁾ KV: 0,019 ⁴⁾	82		Erittyvä aktiivinen metaboliitti E-3174 (10-40 x tehokkaampi kuin losartaani)
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: 0,05 ⁴⁾	26	10–50	Inaktiivisia faasi I metaboliitteja
Propranololi ^{e)}	3,4	0,05 ⁷⁾ AF: 10 (LOEC, <i>O. latipes</i>)	0,17	KV: 0,012 ⁴⁾	8	<10	Erittyvä aktiivinen metaboliitti: 4-hydroksipropranololi
Rosuvastatiini	0,056	1,8 ²⁾ AF: 10 (NOEC, <i>D. magna</i>)	0,10	BS: 0,00062 ¹⁾ KV: 0,03 ⁴⁾	60	50–90	
Sotaloli	0,0027	13 ⁷⁾ AF: 1000 (EC50, <i>D. magna</i>)	0,035	FI: 0,023 ^{9), 20)} BS: 0,005 ¹⁾ KV: 0,036 ⁴⁾	36	100	Erittyy muuntumattomana
Telmisartaani	0,0032	49 ²⁾ AF: 10 (NOEC, <i>D. subspicatus</i>)	0,16	FI: 0,0021 ⁶⁾ KV: 0,11 ⁴⁾	80	>90	Erittyy pääasiassa muuntumattomana
Varfariini	0,0049	11 ²⁾ AF: 1000 (EC50, <i>P. subcapitata</i>)	0,054	FI: 0,00055 ⁶⁾ KV: 0,0275 ⁴⁾		<10	Inaktiivisia faasi I ja faasi II metaboliitteja
Verapamiili	0,15	0,6 ⁷⁾ AF: 1000 (LOEC, <i>P. promelas</i>)	0,088	KV: 0,02 ⁴⁾	62	<10	Inaktiivisia faasi I metaboliitteja
SUKUPUOLI- JA VIRTSAELINTEN SAIRAUKSIEN LÄÄKKEET, HORMONIT, SYÖPÄLÄÄKKEET							
17α-etinyliestradioli ^{e)}	9,5	0,000035 ²⁴⁾ AF: -	0,00033 ¹⁾	FI: 0,00018 ⁶⁾	59	<10	Inaktiivisia faasi I ja faasi II metaboliitteja
17β-estradioli	4000	0,000008 ⁷⁾ AF: 50 (LOEC, <i>O. latipes</i>)	0,032		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	Inaktiivisia faasi I metaboliitteja

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 (%)	Huomioita metaboliasta (erittyvä aktiivinen metaboliitti tms.)
Bromokriptiini	-		0,000067		93	<10	Inaktiivisia faasi I metaboliitteja
Estrioli	0,77	0,0075 ⁷⁾ AF: 100 (LOEC, <i>O. latipes</i>)	0,0058	KV: 0,004 ⁴⁾	58	<10	Erittyvä päämetaboliitti: Estrioli glukuronidi
Finasteridi	0,0033	5 ²⁾ AF: 10 (NOEC, <i>O. latipes</i>)	0,016	KV: 0,042 ⁴⁾	33	<10	Erittyvä aktiivinen metaboliitti: omega-hydroksifinasteridi
Flutamidi	-		0,0038		51		Erittyvä aktiivinen metaboliitti: 2-hydroksiflutamidi
Hydrokortisoni	0,099	0,2 ²⁾ AF: 50 (NOEC, <i>O. mykiss</i>)	0,020			<10	Inaktiivisia faasi I ja faasi II metaboliitteja
Metotreksaatti	0,084	0,08 ²⁵⁾ AF: 1000 (LC50, <i>L. minor</i>)	0,0068			50–90 (iv)	
Noretisteroni	7,7	0,0005 ²⁾ AF: 10 (NOEC, <i>D. rerio</i>)	0,0038		73		
Progesteroni	0,017	2 ⁷⁾ AF: 50 (LOEC, <i>D. magna</i>)	0,035	KV: 0,032 ⁴⁾	-60	<10	Inaktiivisia faasi I ja faasi II metaboliitteja
Tamoksifeeni	28	0,00038 ⁷⁾ AF: 50 (LOEC, <i>S. purpuratus</i>)	0,011		65		
Testosteroni	430	0,00026 ²⁶⁾ AF: 100 (LOEC, <i>D. rerio</i>)	0,11	KV: 0,02 ⁴⁾		<10	Aktiivisia metaboliitteja: estradioli ja dihydrotestosteroni. Erittyy pääasiassa inaktiivisina faasi I ja faasi II metaboliitteina.
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	Erittyvä aktiivinen metaboliitti: sykloheksyylihydroksimetyyli-glimepiridi
Loperamidi	0,00013	50 ²⁾ AF: 1000 (EC50, <i>B. rerio</i>)	0,0066	KV: 0,004 ⁴⁾	-24		
Metformiini	0,32	100 ²⁾ AF: 10 (NOEC, <i>P. promelas</i>)	32	KV: 0,62 ⁴⁾	51	100	Eritty muuntumattomana
Ranitidiini	3,9	0,04 ⁷⁾ AF: 50 (NOEC, <i>C. dubia</i>)	0,16	KV: 0,0135 ⁴⁾	93	50–90	
Repaglinidi	-		0,000387	KV: 0,054 ⁴⁾	62	<10	Inaktiivisia faasi I ja faasi II metaboliitteja

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 (%)	Huomioita metaboliasta (erittyvä aktiivinen metaboliitti tms.)
KESKUSHERMOSTOON VAIKUTTAVAT LÄÄKKEET							
Alpratsolaami	4,1	0,000508 ⁷⁾ AF: 1000 (ECOSAR (vesikirppu))	0,0021	KV: 0,017 ⁴⁾	68	>90	Erityy pääasiassa muuntumattomana
Amitriptyliini	0,15	0,72 ²⁷⁾ AF: 1000 (ECOTOX database (acute toxicity), <i>P. subcapitata</i>)	0,11	KV: 0,0085 ⁴⁾	44	<10	Aktiivinen metaboliitti: nortriptyliini. Erityy pääasiassa inaktiivisina faasi I ja faasi II metaboliitteina.
Atrakuuri	-		NA	KV: 0,01 ⁴⁾	15		
Biperideeni	-		0,000983	KV: 0,006 ⁴⁾	40		
Bupropioni	0,028	10 ²⁾ AF: 10 (NOEC, <i>P. promelas</i>)	0,28	KV: 0,0255 ⁴⁾	37	<10	Aktiivisia metaboliitteja: hydroksibupropioni, treohydrobupropioni, erytrohydrobupropioni. Erityy pääasiassa inaktiivisena faasi I ja faasi II metaboloituneena konjugaattina.
Donepetsiili	-		0,024		43	10–50	Erityy aktiivinen metaboliitti: 6-O- desmetylidonepetsiili
Duloksetiini	0,23	0,43 ²³⁾ AF: -	0,097		-72	10–50	Inaktiivisia faasi I ja faasi II metaboliitteja
Entakaponi	0,022	0,854 ²⁾ AF: 1000 (NOEC, <i>S. capricornutum</i>)	0,018			<10	Erityy päämetaboliitti: entakaponi glukuronidi
Fluoksetiini ^{e)}	14	0,0029 ⁷⁾ AF: 10 (LOEC, <i>R. pipiens</i>)	0,040	KV: 0,008 ⁴⁾	-77	<10	Aktiivinen metaboliitti: norfluoksetiini, joka erityy pääasiassa faasi II konjugaattina
Flupentiksoli	-		0,00018	KV: 0,012 ⁴⁾	-39		
Haloperidoli	0,0013	1,4 ²⁾ AF: 1000 (LC50, <i>B. rerio</i>)	0,0018	KV: 0,0025 ⁴⁾	53	<10	Inaktiivisia faasi I ja faasi II metaboliitteja
Hydroksitsiini	0,013	3,9 ²⁸⁾ AF: 1000 (ECOSAR, ECOSAR (viherlevä))	0,049	KV: 0,005 ⁴⁾	45	<10	Erityy aktiivinen metaboliitti: setiriitsiini
Karbamatsepiini ^{e)}	0,36	2 ⁷⁾ AF: 5 (LOEC, perifyton yhteisö)	0,73	FI: 0,0036 ^{6), 9), 10), 20)} BS: 0,00335 ¹⁾ KV: 0,059 ⁴⁾	-86	10–50	Aktiivinen metaboliitti: 10,11- epoksikarbamatsepiini. Karbamatsepiini erityy pääasiassa inaktiivisina faasi I ja faasi II metaboliitteina.
Klomipramiini	-		0,010	KV: 0,001 ⁴⁾	50	<10	Inaktiivisia faasi I ja faasi II metaboliitteja
Kofeiini	0,67	0,001 ³⁰⁾ AF: 10 (NOEC, <i>S. salar</i>)	0,00067	FI: 0,00075 ⁶⁾	81	<10	Inaktiivisia faasi I metaboliitteja
Memantiini	-		0,064	KV: 0,015 ⁴⁾	14	10–50	Inaktiivisia faasi I ja faasi II metaboliitteja

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 (%)	Huomioita metaboliasta (erittyvä aktiivinen metaboliitti tms.)
Mianseriini	0,0045	2,12 ²⁷⁾ AF: 1000 (acute toxicity, <i>P. subcapitata</i>)	0,0095	KV: 0,007 ⁴⁾	-17	"metaboloituu voimakkaasti"	Inaktiivisia faasi I ja faasi II metaboliitteja
Mirtatsapiini	0,092	1,32 ⁵⁾ AF: 100 (ECOSAR (vesikirppu))	0,12	KV: 0,21 ⁴⁾	31	"metaboloituu voimakkaasti"	Aktiivinen metaboliitti: N-desmetyylimirtatsapiini, joka erittyy pääasiassa faasi II konjugaattina.
Oksatsepaami	67	0,0019 ⁷⁾ AF: 1000 (ECOSAR (levä))	0,13	FI: 0,0003 ⁶⁾ BS: 0,0004 ¹⁾ KV: 0,038 ⁴⁾	-9		Erittyvä päämetaboliitti: oksatsepaami glukuronidi
Orfenadiiri	-		0,13	KV: 0,028 ⁴⁾	50	<10	Aktiivisia metaboliitteja: N-demetyyliorfenadiiri, N,N-didemetyyliorfenadiiri
Paroksetiini	0,17	0,14 ²⁾ AF: 1000 (EC50, <i>S. subspicatus</i>)	0,023	FI: 0,01 ¹⁰⁾ KV: 0,007 ⁴⁾	35	<10	Inaktiivisia faasi I ja faasi II metaboliitteja
Perfenatsiini	9,4	0,00071 ⁷⁾ AF: 1000 (ECOSAR (vesikirppu))	0,0067		71		Inaktiivisia faasi I ja faasi II metaboliitteja
Propofoli	-	0,042 ⁷⁾ AF: 1000 (ECOSAR (kala))	NA		51	<10	Aktiivinen metaboliitti: hydroksipropofoli. Propofoli erittyy pääasiassa inaktiivisina faasi I ja faasi II metaboliitteina
Risperidoni	4,8	0,001 ⁷⁾ AF: 1000 (ECOSAR (levä))	0,0048	KV: 0,0055 ⁴⁾	7		Erittyvä aktiivinen metaboliitti: 9-hydroksirisperidoni
Sertraliini	0,82	0,242 ⁷⁾ AF: 50 (EC50, <i>P. subcapitata</i>)	0,20	BS: 0,0121 ¹⁾ KV: 0,017 ⁴⁾	67	10–50	Aktiivinen metaboliitti: norsertraliini. Sertraliini erittyy pääasiassa inaktiivisina faasi I ja faasi II metaboliitteina
Sitalopraami	28	0,00635 ⁷⁾ AF: 100 (LC50, <i>C. dubia</i>)	0,18	FI: 0,001 ^{6), 9)} BS: 0,00023 ¹⁾ KV: 0,1095 ⁴⁾	78	10–50	Erittyviä heikosti aktiivisia metaboliitteja: demetyylisitalopraami, didemetyylisitalopraami
Tsolpideemi	0,012	2,2 ²⁾ AF: 1000 (EC50, <i>S. capricornutum</i>)	0,025	KV: 0,0045 ⁴⁾	10	<10	Inaktiivisia faasi I metaboliitteja
Venlafaksiini	0,51	1,01 ⁵⁾ AF: 100 (ECOSAR (vesikirppu))	0,51	FI: 0,002 ^{6), 9)} BS: 0,001 ¹⁾ KV: 0,043 ⁴⁾	34	<10	Erittyvä aktiivinen metaboliitti: O-desmetyylivenlafaksiini

a) PEC laskettu Fimean julkaisemilla käyttömäärillä (vuosien 2016–2018 keskiarvo)
b) Määritysrajan ylittäneiden määritysten 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 tietojärjestelmät / Vedenlaatu
7) Orias & Perrodin 2013
8) Lindqvist ym. 2005

9) Brozinski ym. 2013
10) Äystö ym. 2014
11) Perkola ym. 2015
12) Martin ym. 2012
13) Bergmann ym. 2011
14) Escher ym. 2011
15) Carvalho ym. 2015
16) Bengtsson-Palme & Larsson 2016
17) Vestel ym. 2016

18) Ngumba ym. 2016
19) Carlsson ym. 2006
20) Vieno ym. 2006
21) Rivera-Jaimes ym. 2018
22) Kim ym. 2007
23) Felleskatalogen.no
24) EU 2012
25) Moermond ym. 2018
26) Örn ym. 2003

27) Minguez ym. 2016
28) Scott 2014
29) Orias & Perrodin 2014
30) 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 market, Part II. EUR 20418 EN/2.
- Escher, B.I., Baumgartner, R., Koller, M., Treyer, K., Lienert, J., McArdell, 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.