

**TIINA SIKANEN**

FaT, akatemiatutkija  
Helsingin yliopisto, farmasian  
tiedekunta, lääketutkimusohjelma

**LAURI ÄYSTÖ**

FM, tutkija  
Suomen ympäristökeskus

**NIINA VIENO**

TkT  
Laki ja Vesi Oy

**SANJA KARLSSON**

MMM  
Helsingin yliopisto, farmasian  
tiedekunta, lääketutkimusohjelma

**VIRPI VIRTANEN**

FM, ylitarkastaja  
Turvallisuus- ja kemikaalivirasto  
Tukes

## Lääkkeiden käytön ympäristövaikutukset

- Suurin osa ympäristön lääkejäämistä syntyy ihmisten käyttämistä ja jäteveeten eritetyistä lääkkeistä.
- Ympäristöpitoisuuksia tai haittavaikutuksia on määritetty vain murto-osalle käytössä olevista lääkkeineistä.
- Euroopan lääkeviraston ympäristöriskinarviointia koskeva ohjeistus auttaa tunnistamaan ympäristön kannalta haitallisimmat lääkkeineet.
- Myös Suomessa joidenkin lääkeaineiden ympäristöpitoisuudet ylittävät haittavaikutuksia aiheuttavan raja-arvon.

Ympäristöä kuormittavat lääkeainejäämät kertyvät lukuisista eri lähteistä, mukaan lukien sairaaloiden, kotitalouksien ja teollisuuden jätevedet, väärin hävitetyt lääkkeet sekä tuotantoläimien lääkinnän aiheuttamat päästöt (kuvio 1) (1). Valtaosa (88 %) ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden ympäristöjäämistä länsimaissa syntyy asianmukaisesti käytetyistä ja elimistöistä jäteveeten erittyneistä lääkkeistä (2).

Lääkkeiden teollisen tuotannon suorien päästöjen on arvioitu länsimaissa olevan vain 2 % ja väärin hävitettyjen lääkkeiden noin 10 % kokonaiskuormasta (2). Sen sijaan kolmansissa maissa, joissa teollisuuden ympäristöluvut eivät edellytä yhtä tarkkaa päästöjen seurantaa, myös lääkeriikasta-aineiden tuotannosta syntyvät päästöt, kuten globaalia antimikrobiresistenssiä lisäävät antibioottijäämät, ovat merkittävä ja toistaiseksi ennustamaton ympäristöuhka (3). Myös eläinlääkinnässä käytetyt antibiootit lisäävät paikallista kuormitusta.

puhdistamolietteessä (5). Jätevedenpuhdistamolla lääkeaineet joko hajoavat, muuntuvat muuhun kemialliseen muotoon, pidätyvät kiintoaineeseen tai läpäisevät puhdistamon ja päätyvät sellaisenaan vastaanottavaan vesistöön.

Suomessa kunnallisissa jätevedenpuhdistamoissa yleisesti käytetty aktiivilieteprosessi poistaa lääkeaineita verrattain heikosti (kuvio 2) ja vain osa lääkejäämistä hajoaa jätevedenpuhdistuksen yhteydessä (6). Itämeren alueen jätevedenpuhdistamoilla vain alle kymmenellä tarkastelluista lääkkeineistä (n = 118) poistuma vesijakeesta oli yli 95 % ja noin puolella lääkkeineistä vain alle 50 % (7).

Vesistöön päätyessään lääkejäämät lisäävät haittavaikutusten riskiä erityisesti vesielioissa. Merkittävä osa lääkeainejäämistä pidättyy myös puhdistamolietteeseen (mm. siprofloksasiini, sitalopraami, tetrasykliini) (6), jolloin poistuma vesijakeesta voi olla korkea, vaikka yhdiste ei muuntuisi puhdistusprosessissa lainkaan. Lietteeseen pidättyneet aktiiviset vaikuttavat aineet eivät välttämättä hajoa edes lietteen jatkokäsittelyn aikana, vaan päätyvät maaperään ja lisäävät maaperän ekosysteemiin kohdistuvaa riskiä (8), mikäli käsiteltyä lietettä hyödynnetään esimerkiksi maataloudessa tai viherrakentamisessa.

Suurinta osaa käytössä olevista lääkkeineistä ei ole lainkaan määritetty jätevesi- tai ympäristömatriseksi edes kansainvälisellä tasolla. Yhdisteiden priorisointia ympäristömittauksiin tehdään tyypillisesti lääkkeen korkean kulutuksen tai lääkeaineen tunnistettujen haittavaikutuksen perusteella (9).

Myös kemian analyysipalveluiden ja standardiaineiden saatavuus ohjaavat lääkeaineiden valintaa ympäristömittauksiin. Erityisesti lääkeaineiden eliminaatiotuotteille (metaboliiteille) löytyy vain rajallisesti kaupallisia standardiaineita, mistä syystä ympäristökuormitusta ja

### Lääkeainejäämät aiheuttavat lisääntymis- ja käyttäytymishäiriöitä kaloille.

Teollisuudesta, maataloudesta tai väärin hävitetyistä lääkkeistä syntyviä paikallisia päästöjä on jossain määrin mahdollista hallita erinäisin ohjaukskeinoin ja säädöksin. Sen sijaan globaalit megatrendit, kuten väestönkasvu ja ikääntyminen, lisäävät väistämättä ihmisten lääkkeiden käytöstä syntyvää systeemistä ympäristökuormitusta ja kaupungistuminen lääkejäämien keskittymistä myös länsimaissa.

Lääkeainejäämiä esiintyy Suomessa mitattavina pitoisuuksina sekä luonnonvesissä (4) että uusiokäyttöön mahdollisesti ohjattavassa

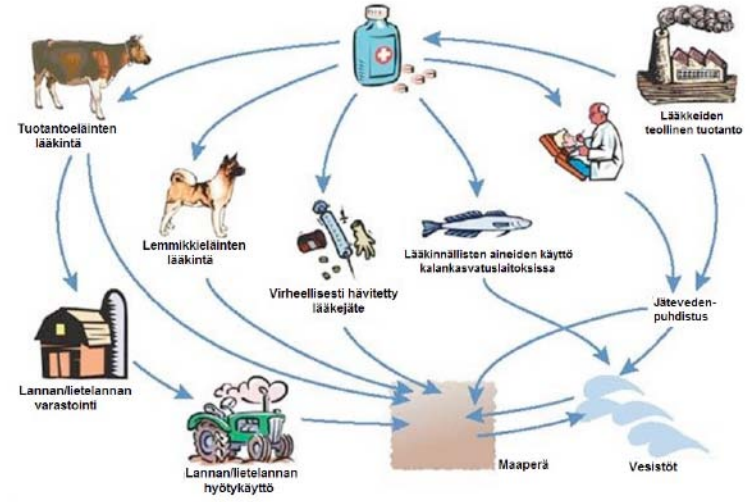
**KIRJALLISUUTTA**

- 1 Boxall ABA. The environmental side effects of medication. *EMBO reports* 2004;5:1110–6.
- 2 Astra Zeneca. Pharmaceuticals in the Environment. (siteerattu 15.11.2019). [www.astrazeneca.com/content/dam/az/PDF/2018/A2E303\\_Pharmaceutical%20in%20the%20Environment\\_A4\\_Final\\_V4.pdf](http://www.astrazeneca.com/content/dam/az/PDF/2018/A2E303_Pharmaceutical%20in%20the%20Environment_A4_Final_V4.pdf)



VERTAISARVIOITU  
KOLLEGIALT GRANSKAD  
PEER-REVIEWED  
[www.tsv.fi/tunnus](http://www.tsv.fi/tunnus)

**Ympäristön lääkejäämien syntyreitit**



Uudelleenjulkaistu suomentaen lähteestä EMBO Reports, Vol. 5, A.B.A. Boxall, The environmental side effects of medication, s. 1110–6, tekijänoikeudet John Wiley & Sons (2004) (1), julkaistaan John Wiley & Sonsin luvalla.

- 3 Larsson DGJ. Pollution from drug manufacturing: review and perspectives. *Phil Trans R Soc B* 2014;369:20130571.
- 4 Lindholm-Lehto PC, Ahkola HSJ, Knuutinen JS, Herve SH. Occurrence of pharmaceuticals in municipal wastewater, in the recipient water, and sedimented particles of northern Lake Päijänne. *Environ Sci Pollut Res* 2015;22:17209–23.
- 5 Fjäder P. Yhdyskuntajätevesi- eli- teiden maatalouskäytön ja viherkentämisen riskit – RUS-SOA I–III Loppuraportti. Suomen ympäristökeskuksen raportteja 43/2016.
- 6 Vieno, N. Haitta-aineet puhdistamo- ja hajalietteissä. Vantaanjoen ja Helsingin seudun vesienpuhdistus ry. Julkaisu 73/2015.
- 7 Unesco & HELCOM. Pharmaceuticals in the aquatic environment of the Baltic Sea region – A status report. *Baltic Sea Environment Proceedings* 149/2017.
- 8 Vieno N, Sarvi M, Salo T ym. Puhdistamolietteiden sisältämien haitta-aineiden aiheuttamat riskit lannoitekäytössä. Luonnonvara- ja biotalouden tutkimus 58/2018.
- 9 Burns EE, Carter LJ, Snape J, Thomas-Oates J, Boxall ABA. Application of prioritization approaches to optimize environmental monitoring and testing of pharmaceuticals. *J Toxicol Environ Health, Part B* 2018;21:115–41.

haittavaikutuksia arvioidaan pääsääntöisesti alkuperäisen molekyyli- muodon (aktiivisen vaikuttavan aineen) perusteella (10). Tämä ei välttämättä anna oikeaa kokonaiskuvaa lääkkeiden käytön aiheuttamista ympäristöriskeistä, sillä monet elimistöä erittyvät metaboliitit saattavat olla joko sellaisenaan toksisia tai palautua ympäristössä takaisin alkuperäiseen vaikuttavaan muotoonsa.

Kaikkia metaboliittimuotoja ei kuitenkaan ole kustannussyistä mielekästä – tai edes mahdollista – mitata ympäristöstä. Ympäristömittauksissa olisi syytä tarkastella lääkeaineen muuntomattomana erittyvää osuutta ja keskittyä ennen kaikkea kliinisesti vallitseviin metaboliitteihin, joiden tiedetään olevan farmakologisesti aktiivisia (11).

**Lääkejäämien tunnistetut haittavaikutukset**

Ympäristön lääkejäämien aiheuttamia haittavaikutuksia on tutkittu verrattain vähän, pääasiassa vesieläimillä, erityisesti kaloilla (12). Lääkejäämien voidaan kuitenkin olettaa aiheuttavan tahattomasti altistuvissa lajeissa (nontarget species) hyvin samankaltaisia vaikutuksia kuin ihmisessä, sillä useimmat lääkevaikutus-

ten kohdereseptoreista ilmentyvät myös muissa eliöissä (13).

Haittavaikutuksia arvioidaan kuitenkin useimmiten lääkejäämien aiheuttaman toksisuuden perusteella. Toksisia haittavaikutuksia aiheuttavat pitoisuudet ovat usein kertaluokkaa korkeampia ( $\mu\text{g/l}$ – $\text{mg/l}$ ) kuin vesiympäristöstä mitatut pitoisuudet ( $\text{ng/l}$ – $\mu\text{g/l}$ ). Akuutin toksisuuden lisäksi lääkeainejäämien on kuitenkin havaittu aiheuttavan myös pitkäaikaisia vaikutuksia, kuten lisääntymis- ja käyttäytymishäiriöitä kaloissa (14,15). Erityisesti hormonijäämät aiheuttavat usein haittavaikutuksia jo hyvin alhaisina pitoisuuksina.

Myös ympäristökuormituksen krooninen luonne (useat lääkeaineet ovat ympäristössä verrattain pysyviä) sekä lääkeaineiden ja muiden kemikaalijäämien laaja kirjo (yhteisvaikutukset) lisäävät vesieläimiin kohdistuvaa riskiä, jota ei tällä hetkellä juurikaan kyetä ennustamaan.

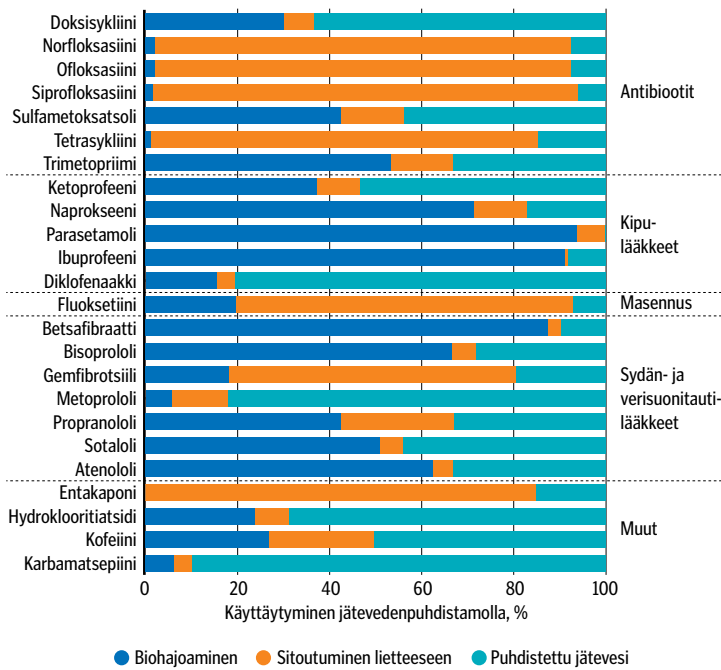
Vesieläimien ohella lääkejäämät voivat aiheuttaa haittavaikutuksia myös maaperän eliöissä ja ekosysteemeissä (lietteen lääkejäämät) sekä ravintoketjun huipulla. Lääkejäämien kiertoon ja rikastumiseen ravintoketjussa vaikuttaa ennen kaikkea ketjussa alempana olevan lajin kyky eliminoida lääkeainejäämiä. Tästä syystä esimerkiksi kaloihin kohdistuvien haittavaikutusten arvioinnissa kiinnitetään erityistä huomiota myös lääkejäämien farmakokinetiikkaan (erityisesti metaboliaan), mikä vaikuttaa suuresti lääkejäämien mahdolliseen rikastumiseen altistuneessa eliössä (16).

Ihmiselle ravintoketjun kautta syntyvä tahaton altistuminen on todennäköisesti merkityksellinen. Esimerkiksi ruotsalaistutkimuksessa jokialoista mitatut oksatsepaamijäämät vaihtelivat välillä  $0,4$ – $13 \mu\text{g/kg}$  (14), eikä farmakologisesti merkittävän annoksen ylittyminen ravinnon kautta siten ole terveelle aikuiselle todennäköinen uhka. Riski voi olla kuitenkin erilainen eri lääkeaineiden kohdalla ja uhka todellinen esimerkiksi lapsille tai eläimille, joiden vierasainemetabolia on usein hitaampaa, eikä elimistö kykene eliminoidaan lääkeainejäämiä yhtä tehokkaasti.

Villieläimillä lääkeaineiden puoliintumisaikojen havaittu merkittäviä eroja (17), joskin tutkimukset uhanalaisilla lajeilla eivät ole eettisesti perusteltuja ja tietoa on siksi vähän. Historiasta löytyy kuitenkin esimerkkejä

KUVIO 2.

**Valikoitujen lääkeaineiden mallinnettu käyttäytyminen jätevedenpuhdistamolla (biologinen typenpoistolaitos)**



Alkuperäinen versio kuviosta julkaistu: Vantaanjoen ja Helsingin seudun vesienpuhdistuskeskus ry, Julkaisu 73/2015, N. Vieno, Haitta-aineet puhdistamo- ja hajalietteisissä, tekijänoikeudet N. Vieno (2015) (6).

- 10 Celiz MD, Tso J, Aga DS. Pharmaceutical metabolites in the environment: Analytical challenges and ecological risks. *Environ Toxicol Chem* 2009;28:2473–84.
- 11 Sikanen T, Karlsson S, Äystö L, Vieno N, Yli-Kauhaluoma J. Systemaattinen lähestymistapa lääkeaineiden metabolian huomioimiseksi ympäristömittauksissa. *Vesitalous-lehti* 2020;60:9–12.
- 12 Corcoran J, Winter MJ, Tyler CR. Pharmaceuticals in the aquatic environment: A critical review of the evidence for health effects in fish. *Crit Rev Toxicol* 2010;40:287–304.
- 13 Verbruggen B, Gunnarsson L, Kristiansson E ym. ECOdrug: a database connecting drugs and conservation of their targets across species. *Nucleic Acids Res* 2018;46:D930–6.
- 14 Jobling S, Williams R, Johnson A ym. Predicted exposures to steroid estrogens in U.K. rivers correlate with widespread sexual disruption in wild fish populations. *Environ Health Perspectives* 2006;114:32–9.

siitä, kuinka lajien väliset erot lääkejäämien eliminaationopeudessa voivat johtaa merkittävään luonnonkatastrofiin.

Esimerkiksi Intian niemimaalla 1990-luvulla havaitun korppikotkakadon (yli 95 % populaatiosta) syyksi paljastui korppikotkien altistuma diklofenaakille. Lääkeaineen puoliintumisaika korppikotkilla oli merkittävästi pidempi kuin ihmisellä (14 vs. 1–2 tuntia), mikä lopulta johti toksisen pitoisuuden ylittymiseen (18). Tässä tapauksessa lääkejäämäaltistus ei kuitenkaan syntynyt vesiympäristöä koskevan ravintokierroksen kautta, vaan korppikotkat altistuivat lääkejäämille syömällä diklofenaakilla lääkittyjen, kuolleiden nautojen ruhoja. Diklofenaakin käyttö eläinlääkinnässä kiellettiin Intiassa vuonna 2008.

Ihmislääkkeiden kohdalla käyttöä ei kuitenkaan voida samalla tavoin kieltää, vaan lääkkeiden käytöstä väistämättä syntyvien ympäristöpäästöjen riskejä pyritään ennustamaan osana

uusien lääkkeiden myyntilupaprosessia. Euroopan unionissa (EU) uuden vaikuttavan aineen aiheuttamien ympäristöriskien arviointi on ollut pakollinen osa lääkevalmisteen myyntilupahakemusta vuodesta 2005 (direktiivi 2001/83/EC artikla 8(3)(ca)).

**EU:n lähestymistapa ympäristön lääkejäämien riskinarviointiin**

EU:ssa ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden ympäristöriskinarviointia on tehty vuodesta 2006, jolloin Euroopan lääkevirasto (EMA) julkaisi asiasta ohjeistuksen (19). Ympäristöriskinarvioinnin tulos ei kuitenkaan vaikuta myyntiluvan myöntämiseen ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden tapauksessa. Eläinlääkkeiden kohdalla se voidaan ottaa huomioon (20).

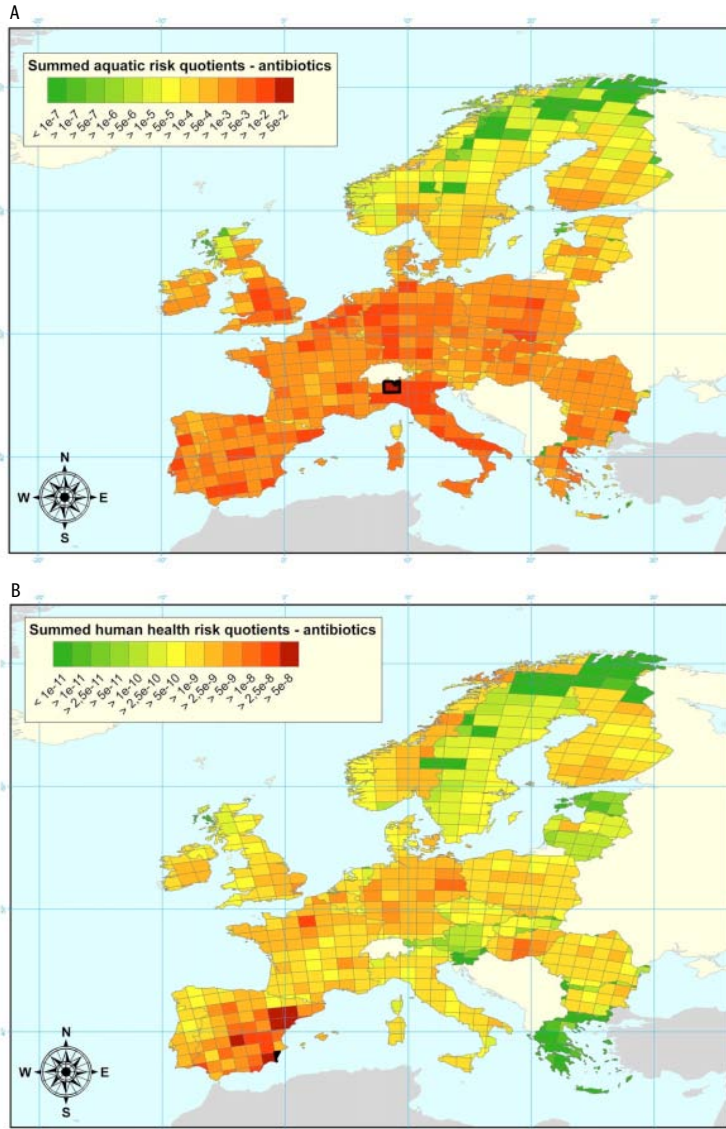
Suurimmalle osalle ennen vuotta 2006 myyntiluvan saaneista lääkeaineista ei löydy lainkaan ympäristöriskinarviointia koskevaa aineistoa (9). Sitä ei edellytetä myyntiluvan uudistamisen yhteydessä, eikä kaikkien käytössä olevien tuhansien lääkeaineiden testaus julkisin tutkimusvaroin ole mahdollista.

EMA:n ohjeessa uusien vaikuttavien aineiden ympäristöriskinarviointi jaetaan kahteen vaiheeseen (taulukko 1). Ensimmäisessä vaiheessa arvioidaan lääkkeen ympäristöaltistus laskemalla oletetun myyntimäärän perusteella lääkeaineen ennustettu pitoisuus pintavedessä (predicted environmental concentration, PEC). Mikäli PEC ylittää asetetun kynnyksarvon (0,01 µg/l), vaaditaan valmisteelta toisen vaiheen riskinarviointi.

Lääkeaineet, joilla epäillään olevan endokriinisiä vaikutuksia, siirtyvät automaattisesti toisen vaiheen riskinarviointiin. Toisen vaiheen riskinarviointi perustuu aktiivisen vaikuttavan aineen fysikaalis-kemiallisiin ominaisuuksiin, biohajoavuuteen, ekotoksisuustesteihin eri trofijatasoilla (mm. kala, vesikirppu, levä, liero, mikrobit, kasvit) sekä mahdollisen sedimentti- tai maaperäkertymän arviointiin. Hyvin rasvaliukoisilta lääkeaineilta (logK<sub>ow</sub> > 4,5) edellytetään myös PBT-arviointia, jossa selvitetään EU:n arviointiohjeen (EC 2003) mukaisesti lääkeaineen pysyvyys, biokertyvyys sekä toksisuus vesielioille.

Toisen vaiheen ympäristöriskinarvioinnissa lääkeaineen PEC-pitoisuutta verrataan eliövaikutustutkimuksista saatua arvioitua haittattomaan pitoisuuteen (predicted no effect concentration, PNEC). Epävarmuutta PNEC-

**Antibioottien kumulatiivinen haittavaikutusriski Euroopassa**



Pintavesinäytteistä mitattujen 11 eri antibiootin (keftriaksoni, kefuroksiimi, klooritetrasykliini, siprofloksasiini, doksisykliini, erytromysiini, levofloksasiini, ofloksasiini, oksitetrasykliini, tetrasykliini, trimetopriimi) kumulatiivinen vesieläölle (A) ja ihmiselle (B) aiheuttama haittavaikutusriski Euroopassa. Vesieläöihin kohdistuvan haitallisuuden (A) raja-arvona on käytetty sitä, että ennustettu lääkejäämäpitoisuus ylittää raja-arvon, joka aiheuttaa haittavaikutuksia 50 %:lle testieliöistä. Ihmisiin kohdistuvien haittavaikutusten riskiä (B) on arvioitu kyseisen lääkeaineen nisäkkäillä raportoitujen LD50-arvojen (median lethal dose) ja ED50-arvojen (half maximal effective dose) sekä antibioottien IC50-pitoisuuksien (half maximal inhibitory concentration) avulla, kuten lähteessä 28 on kuvattu. Oletuksena on, että altistuminen tapahtuu puhdistetun juomaveden ja paikallisesti tuotetun ravinnon kautta. Kuviot uudelleenjulkaistu lähteestä Environment International, Vol. 51, Oldenkamp R, Huijbregts MAJ, Hollander A, Versporten A, Goossens H, Ragas AMJ, Spatially explicit prioritization of human antibiotics and antineoplastics in Europe, s. 13–26, tekijänoikeudet Elsevier (2013) (28), julkaistaan Elsevierin luvalla.

arvojen määrittämisessä syntyy ennustettaessa vaikutuksia monimuotoisiin ekosysteemeihin vain muutaman testilajin perusteella. Tätä epävarmuutta korjataan erillisellä arviointikertomella, joka huomioi muun muassa testilajien määrän ja altistuksen keston.

Haitallisten ympäristövaikutusten riski lasketaan PEC/PNEC-suhteen eli ns. riskiosamäärän (risk quotient, RQ) avulla. Mitä suurempi RQ on, sitä todennäköisempi on haitallisten ympäristövaikutusten esiintymisen riski, joskin riski on olemassa aina, kun  $RQ > 1$ .

**Ympäristöluokitus ja riskinarviointi Suomessa ja Euroopassa**

Ympäristöriskinarviointi on pakollista uusille lääkkeille. Riskinarvioinnin perustana käytetyn aineiston, kuten myyntiluvan haltijan toimittamien eliövaikutustutkimusten tulosten, julkistaminen on kuitenkin vapaaehtoista. Tällä hetkellä vain harvat yritykset julkistavat omia tuloksiaan. Sen sijaan näitä tietoja löytyy hajanaisesti eri tietokannoista (21–23) sekä tieteellisestä kirjallisuudesta.

Eri lähteissä annetut tiedot (erityisesti PNEC) eivät aina ole täysin yhteneväisiä, mikä osoittaa riskinarviointiin käytettyjen menetelmien harmonisoinnin tarpeen. Jos haittavaikutustietoja on saatavilla, voidaan EMA:n ohjeistusta mukailevaa riskinarviointia käyttää apuna lääkeaineiden luokitteluksi ympäristön kannalta haitallisiin ja vähemmän haitallisiin aineisiin.

Kansallisia lääkkeiden ympäristöluokitusjärjestelmiä on otettu käyttöön muun muassa Ruotsissa (21) ja Norjassa (24). Luokituksen pohjana käytetään maakohtaisia tilastoja lääkkeiden myyntimääristä, ja niiden avulla on mahdollista arvioida jätevedenpuhdistamoilta ympäristöön siirtyvän lääkeainekuorman suuruutta kansallisella tasolla. Ekotoksisuuden (PNEC) arviointi on puolestaan yhdistelmäkohtainen ja se perustuu standardoituihin (OECD, ISO) eliövaikutustesteihin.

Valikoitujen Suomessa markkinoilla olevien lääkeaineiden ( $n = 102$ ) kulutukseen ja haitallisuuden perustuvia laskennallisia ympäristöriskiosamääriä (RQ) on koottu Suomen ympäristökeskuksen sivuille (25). Lista ei ole kattava otos ympäristön kannalta haitallisimmista yhdisteistä, vaan esimerkinomainen otanta lääkeaineista, joista löytyy mittaustietoa Itämeren alueen jätevedenpuhdistamoilta (7).



**TAULUKKO 1.**

**Lääkkeiden ympäristöriskin arviointi myyntilupaa haettaessa**

Euroopan lääkeviraston ohjeistuksen (19) mukainen vaiheittainen ympäristöriskin arviointi haettaessa myyntilupaa ihmisille tarkoitetuille uusille vaikuttaville aineille.

PEC<sub>sw</sub> = ennustettu ympäristöpitoisuus pintavedessä, PNEC = ennustettu pitoisuus, joka ei aiheuta haittavaikutuksia (NOEC/AF), NOEC = suurin pitoisuus, jonka ei testeissä (OECD) ole havaittu aiheuttavan eliöille tilastollisesti merkitsevässä määrin haittavaikutuksia, AF = arviointikerron, joka huomioi mm. testilajien määrän ja altistuksen keston, PBT = pysyvyys, biokertyvyys ja toksisuus (ominaisuudet)

Arvioinnin vaihe	Arvioinnin taso	Kohde	Menetelmä ja raja-arvo	Tutkimusvaatimus
Vaihe I	Esikartoitus (prescreening)	Altistuksen (pitoisuus pinta-vedessä, PEC <sub>sw</sub> ) arviointi	PEC <sub>sw</sub> > 0,01 µg/L → vaiheen II A arviointi	Arvio lääkkeen kulutuksesta, oktanoli/vesi-jakautuminen logK <sub>ow</sub> > 4,5 →PBT-arviointi
Vaihe II (Tier A)	Riskin-arviointi	Riskinarviointi vesieliöille	PEC <sub>sw</sub> /PNEC > 1 → vaiheen II B arviointi	OECD-testit: hajoaminen vedessä; toksisuustestit kalalla, vesikirpulla ja levällä (NOEC)
Vaihe II (Tier B)	Laajennettu riskin-arviointi	Riskinarviointi maaperän eliöille	PEC <sub>sw</sub> tarkentaminen huomioimalla poistuma jäteveden-puhdistamolla, lisätetit maaperän eliöille PEC/PNEC > 1 → ympäristöriski todennäköinen	OECD-testit: hajoaminen maaperässä; toksisuus mikrobeilla, kasveilla, lierolla ja hyppyhäntäisillä (NOEC)

15 Brodin T, Fick J, Jonsson M, Klaminder J. Dilute concentrations of a psychiatric drug alter behavior of fish from natural populations. *Science* 2013;339:814–5.

16 Baron MG, Mintram KS, Owen SF ym. Pharmaceutical metabolism in fish: Using a 3-D hepatic in vitro model to assess clearance. *PLoS One* 2017;12:e0168837.

17 Hutchinson TH, Madden JC, Naidoo V, Walker CH. Comparative metabolism as a key driver of wildlife species sensitivity to human and veterinary pharmaceuticals. *Phil Trans R Soc B* 2014;369:0583.

18 Oaks JL, Gilbert M, Virani MZ ym. Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature* 2004;427:630–3.

19 Euroopan lääkevirasto. Environmental risk assessment of medicinal products for human use, EMEA/CHMP/SWP/4447/00/corr2, 2006. (siteerattu 15.11.2019). [www.ema.europa.eu/en/environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use](http://www.ema.europa.eu/en/environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use)

20 Virtanen V. Eläinlääkkeiden ympäristöriskien arviointi. *Sic!-lehti* 2016;9:44–8.

21 Fass. [www.fass.se](http://www.fass.se)

22 United States Environmental Protection Agency. ECOTOX knowledgebase. [cfpub.epa.gov/ecotox/](http://cfpub.epa.gov/ecotox/)

Näistä 29 lääkeaineella laskennallinen riskiosamäärä ylittää raja-arvon (RQ > 1). Riskiosamääriä johdattaessa on oletettu, että aktiivisen vaikuttavan aineen poistuma metabolian tai jätevedenpuhdistuksen seurauksena on merkityksellön (0 %). Tästä seuraa, että muutokset kulutuksessa (myyntimäärissä) vaikuttavat suoraan laskennalliseen riskiosamäärään. Paljon käytetyt lääkeaineet, kuten tulehduskipulääkkeet, saavat väistämättä hyvin korkean RQ-arvon.

RQ-arvojen rinnalla on siksi suositeltavaa tarkastella myös poistuma puhdistamolla ja muuntumattomana erittyvän lääkeaineen osuutta, jotka vaikuttavat merkittävästi ympäristöstä mitattuun pitoisuuteen (measured environmental concentration, MEC). Mitatut ympäristöpitoisuudet (MEC) ovat lähtökohtaisesti pienempiä kuin PEC-pitoisuus. Riski lääkeaineiden kertymiseen ympäristössä on kuitenkin olemassa, sillä useimmat lääkeaineet ovat verrattain pysyviä.

Mikäli edellä mainittujen 29 lääkeaineen ekotoksisuutta verrataan Suomessa vesistöissä havaittuihin mediaanipitoisuuksiin (MEC/

PNEC), ylittyy riskiosamäärän raja-arvo (RQ > 1) neljän lääkeaineen kohdalla: atsitromysiini, diklofenaakki, siprofloksasiini ja 17α-etinyyli-estradioli. Toisin sanoen näitä lääkeaineita on esiintynyt Suomen vesistöissä pitoisuuksina, jotka voivat aiheuttaa toksisia haittavaikutuksia vesieliöille. Kaikki näistä aineista ovat tai ovat olleet myös EU:n vesipolitiikan puitteiden (2000/60/EC) tarkkailulistalla (26,27), eli ne on tunnistettu unioninlaajuisesti aineiksi, joiden esiintymisestä tarvitaan lisätietoja.

Osasta laskennallisessa tarkastelussa esiin nousseista 29 lääkeaineesta ei ole lainkaan saatavilla mittaustietoa Suomen vesistöistä, mutta riskiosamäärätarkastelun perusteella ne on mahdollista priorisoida esimerkiksi kansallisissa ympäristömittauksissa (28). Mikäli käytössä olevien puhdistusprosessien yhdistekohtainen poistuma tunnetaan, voidaan ympäristön lääkejäämäkuormitusta ja sen aiheuttamaa riskiä vesieliöille ja ihmiselle ennustaa laskennallisesti jopa maailmanlaajuisesti (29).

Kuviossa 3 on esitetty laskennallinen riskianalyysi valikoitujen antibioottien ympäristöjäämistä EU-alueella. Siitä havaitaan, että vesieliöihin kohdistuvat riskit ovat lähes yhtä suuret koko Manner-Euroopassa (kuvio 3A). Sen sijaan ihmisiin kohdistuvien riskien on arvioitu olevan suurimmat Espanjan itärannikolla ja muilla kuivuudesta kärsivillä alueilla (kuvio 3B), missä puhdistamolietteen käyttö lannoitteena on runsasta, eikä sadevesi juurikaan huuhdo lääkejäämiä pois pelloilta. Tämä voi lisätä kasviperäisen ravinnon kautta tapahtuvaa altistumaa (29). Tietävästi lääkejäämien kertymistä kasveihin ei kuitenkaan toistaiseksi ole osoitettu kuin laboratorio-olosuhteissa (30).

Toksisten haittavaikutuksen ohella antibioottijäämät lisäävät myös globaalien antimikrobi-resistenssin syntyä, minkä ennakoitiin laskennallisesti on haastavaa (31).

**Lopuksi**

Maaliskuussa 2019 EU julkaisi strategisen lähestymistapansa ympäristössä esiintyviin lääkeaineisiin (32). Siinä on nostettu esiin eri toimenpiteitä ja niiden vaikuttavuutta unioninlaajuisesti. Myös Euroopan lääketeollisuuden kattojärjestöllä (EFPIA) on erillinen ympäristöohjelma, Eco-Pharmaco-Stewardship (33).

Siinä missä EU ja EFPIA pyrkivät vähentämään käytössä olevien lääkeaineiden haitallisia

- 23 UBA. Database – Pharmaceuticals in the environment. [www.umweltbundesamt.de/en/database-pharmaceuticals-in-the-environment-0](http://www.umweltbundesamt.de/en/database-pharmaceuticals-in-the-environment-0)
- 24 Felleskatalogen. [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no)
- 25 Äystö L, Vieno N, Karlsson S, Sikanen T, Virtanen V. Ympäristöön päätyvien lääkeainejäämien aiheuttama riski pintavesille Suomessa. Suomen ympäristökeskus 2019. [helda.helsinki.fi/handle/10138/307536](https://helda.helsinki.fi/handle/10138/307536)
- 26 Vieno N, Äystö L, Mehtonen J ym. Lääkejäämien vesistöriskien arviointi Suomessa. Vesitalouslehti 2020;60: 25–8.
- 27 Komission täytäntöönpanopäätös (EU) 2015/495 Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2008/105/EY mukaisen unionin laajuista seuranta varten laadittavan tarkkailtavien aineiden luettelon hyväksymisestä.
- 28 Komission täytäntöönpanopäätös (EU) 2018/840 Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2008/105/EY mukaisen unionin laajuista seuranta varten laadittavan tarkkailtavien aineiden luettelon hyväksymisestä vesipolitiikan alalla ja komission täytäntöönpanopäätöksen (EU) 2015/495 kumoamisesta.
- 29 Oldenkamp R, Huijbregts MAJ, Hollander A, Versporten A, Goossens H, Ragas AMJ. Spatially explicit prioritization of human antibiotics and antineoplastics in Europe. *Environ Int* 2013;51:13–26.
- 30 Malchi T, Maor Y, Tadmor G ym. Irrigation of root vegetables with treated wastewater: evaluating uptake of pharmaceuticals and the associated human health risks. *Environ Sci Technol* 2014;48:9325–33.
- 31 Bengtsson-Palme J, Larsson DGJ. Concentrations of antibiotics predicted to select for resistant bacteria: Proposed limits for environmental regulation. *Environ Int* 2016;86:140–9.
- 32 Euroopan komissio. Euroopan unionin strateginen lähestymistapa ympäristössä oleviin lääkeaineisiin COM(2019) 128. [ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2019/FI/COM-2019-128-FI-FI-MAIN-PART-1.PDF](https://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2019/FI/COM-2019-128-FI-FI-MAIN-PART-1.PDF)
- 33 European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA). Eco-Pharmaco-Stewardship (EPS) – A holistic environmental risk management program. (siteerattu 15.11.2019). [www.efpia.eu/media/25628/eps-a-holistic-environmental-risk-management-program.pdf](http://www.efpia.eu/media/25628/eps-a-holistic-environmental-risk-management-program.pdf)
- 34 Suomen ympäristökeskus. Lääkejäämiä sisältävän jäteveden puhdistuksen tehostaminen päästölähteillä ja lääkejätteen tehokkaampi käsittely (EPIC). [www.syke.fi/hankkeet/epic](http://www.syke.fi/hankkeet/epic)
- 35 Sudden-hanke. [www.sudden.fi](http://www.sudden.fi)
- 36 Generation Green -hanke. [blogs.helsinki.fi/generationgreen/](https://blogs.helsinki.fi/generationgreen/)

ympäristövaikutuksia ja edistämään niiden arviointia, keskittyvät useimpien lääkeyritysten ympäristöohjelmat tarkastelemaan ja vähentämään lääkkeen tuotannon ja jakelun aiheuttamaa hiilijalanjälkeä (mm. energian, puhtaan veden ja pakkausmateriaalien kulutus). Molempia näkökulmia tarvitaan, sillä lääkkeiden käytön ympäristövaikutukset kasvavat väistämättä lääkkeiden käytön lisääntyessä.

Vaikka riskiosamäärään perustuva lääkkeiden ympäristöluokitus auttaa tunnistamaan ympäristön kannalta haitallisimmat aineet, voidaan tätä tietoa soveltaa lääkkeen määräämiseen vain rajallisissa tapauksissa, ja esimerkiksi rinnakkaislääkkeiden riskiosamäärä on aina yhtä suuri.

Rinnalle olisi hyvä saada myös työkaluja, joiden avulla voitaisiin vertailla lääkkeiden koko elinkaaren ympäristövaikutuksia. Tämä pitäisi sisällään muun muassa tuotannonaikaiset haitallisten aineiden ja lääkejäämien päästöt sekä lääkevalmisteen hiilijalanjäljen. Näitä kokonaisvaikutuksia voitaisiin mahdollisesti tehokkaammin huomioida lääkkeen määräämisessä tai julkisissa lääkehankinnoissa, myös rinnakkaisvalmisteiden kesken.

On syytä muistaa, että myös rationaalinen (tarpeenmukainen) ja personoitu lääkehoito tarjoavat suoraviivaisen tavan vähentää turhaa lääkkeiden käyttöä ja siten samassa suhteessa myös ympäristön turhaa kuormittumista.

Suomessa on käynnissä useita julkisen tutkimuksen hankkeita, joissa pyritään kehittämään työkaluja ympäristön lääkejäämien vähentämiseen. Suomen ympäristökeskuksen koordinoimassa EPIC-hankkeessa selvitettiin suuren

pistekuorman lähteiden (sairaalat, hoitolaitokset) aiheuttamien lääkepäästöjen osuutta kunnallisille jätevedenpuhdistamoille päätyvästä kokonaisuormasta (34). Oletusarvoisesti paikallispuhdistuksen käyttöönotto pistekuormalähteillä olisi tehokkain tapa poistaa tietyt lääkepäästöt, kuten pääasiassa sairaalakäytössä olevien sytostaattien jäämät, ennen niiden sekoittumista kunnalliseen jäteveeteen.

Helsingin yliopiston koordinoimassa SUDDEN-hankkeessa puolestaan kehitetään työkaluja uusien lääkeaineiden puhdistamopoistuman ennustamiseen ja ympäristöriskinarvioinnin tehostamiseen sekä kiertotalousmalleja mm. lääkepakkausten metalleille ja puhdistamolietteen turvalliseen hyötykäyttöön (35). Hankkeessa tarkastellaan myös lääkealan ympäristökysymyksiä kansainvälisen kemikaalilainsäädännön ja kustannusvaikuttavuuden näkökulmista.

Helsingin yliopiston farmasian tiedekunnan Generation Green -hanke puolestaan edistää ympäristönäkökulmien sisällyttämistä terveydenhuoltoalan korkeakoulutukseen (36). ●

#### SIDONNAISUDET

Kirjoittajien ilmoittama käsikirjoitukseen liittyvä rahoitus: Suomen Akatemia, Luonnontieteiden ja Tekniikan Tutkimuksen Toimikunta, 309608, 320210.  
Tiina Sikanen: Luentopalkkiot (Lääketietokeskus, Farmasian oppimiskeskus).  
Lauri Äystö: Luentopalkkiot (Lääketietokeskus ja Sairaalatekniikan yhdistys).  
Niina Vieno: Konsultointi (Suomen ympäristökeskus).  
Sanja Karlsson: Luentopalkkiot (Lääketietokeskus).  
Virpi Virtanen: Ei sidonnaisuuksia.

ENGLISH SUMMARY | [www.laakarilehti.fi/english](http://www.laakarilehti.fi/english)  
Environmental impacts of medicines

**TIINA SIKANEN**

Ph.D. (Pharm.), Academy Research Fellow  
University of Helsinki, Faculty of Pharmacy, Drug Research Program

**LAURI ÄYSTÖ, NIINA VIENO,  
SANJA KARLSSON, VIRPI  
VIRTANEN**

# Environmental impacts of medicines

The ecotoxicity associated with pharmaceuticals in the environment (PiE) is an increasing societal concern both locally and globally. The environmental occurrence of PiE results from multiple emission sources, including industrial production, incorrectly disposed of pharmaceutical products, farming, and human use (excretions in hospital and municipal wastewaters), of which the latter is by estimates as much as 88% of the total load. Thus, societal transformations, such as population growth and aging, inevitably increase pharmaceutical emissions into the environment. Only a fraction of active pharmaceutical ingredients (APIs) can be effectively eliminated in municipal wastewater treatment plants, while many are retained to sewage sludge or end up unchanged in the receiving water bodies. In surface waters, APIs may be taken up by aquatic nontarget species, thus increasing the risk for bioconcentration and toxic effects. Besides acute toxicity, API exposures have been shown to alter behaviour and induce hormonal imbalance in both cultured and wild fish. Theoretically, the risk for bioconcentration of pharmaceuticals in the food chain also exists. In the European Union, environmental risk assessment (ERA) has been mandatory for any new API prior to marketing authorization since 2005. The ERA guidance of the European Medicines Agency has been effectively applied from 2006, while most APIs granted marketing authorization prior to this date remain untested. Nevertheless, the ERA guidance provides an effective tool for identification of the most risk-bearing APIs, and potentially for their environmental classification, considering both drug consumption and ecotoxicity. Among ca. 100 evaluated APIs on the market in Finland, there are nearly 30 APIs which pose a theoretical risk for the environment. Four of these APIs (azithromycin, ciprofloxacin, diclofenac, 17 $\alpha$ -ethinyl estradiol) have been detected in the Finnish surface waters at concentrations higher than their predicted no-effect concentration.