



### **Outi Lapatto-Reiniluoto**

LT, osastonylilääkäri  
HUS Apteekki  
Kliinisen farmakologian yksikkö, Helsingin yliopisto  
outi.lapatto-reiniluoto@hus.fi



### **Tiina Sikanen**

FaT, farmakometabolomiikan apulaisprofessori  
HY, Farmasian tiedekunta  
tiina.sikanen@helsinki.fi



# Lääkkeiden ympäristövaikutukset

**Kestävä kehitys on arkipäivää jo kaikilla elämänalueilla. Ympäristövaikutuksia mietitään laajasti myös lääketieteessä. Pelkkä ajattelu ei enää kuitenkaan riitä, vaan 2020-luvulla pitäisi ryhtyä sanoista tekoihin.**

**L**ääkkeitä käytettäessä on hyväksyttävä se, että haluttujen vaikutusten lisäksi lääkkeillä voi olla myös potilaaseen tai käyttäjään kohdistuvia haittavaikutuksia sekä ympäristöön kohdistuvia, osin vielä tuntemattomia vaikutuksia. Lääkkeiden määrääjinä ja käyttäjinä emme aina tule ajatelleeksi, että oikein käytettynäkin lääkkeitä päätyy ympäristöön; joko maaperään tai vesistöön ja siellä eläviin eliöihin. Vaikka lääkettä käytettäisiin asianmukaisesti, käyttöaiheen ja annosteluohjeiden mukaan, ja vaikka vanhentuneet, käyttämättä jääneet sekä käytetyt lääkevalmisteet (kuten lääkelaastrarit) vietäisiin apteekkeihin hävitettäväksi, päätyy lääkeaineita ja niiden eliminaatiotuotteita ihmisen eritteiden mukana jätevesiin ja sieltä ympäristöön. Näitä päästöjä syntyy sekä terveydenhuollossa että kotona. Kemikaalipäästöjen lisäksi lääkkeiden tuotannolla ja käytöllä voi olla myös merkittäviä ilmastovaikutuksia.

Lääkkeen teho ja turvallisuus ovat aina ensisijaisia kriteereitä lääkkeen määräämisessä, mutta myös lääkehoidon kustannusvaikuttavuus tulee huomioida. Samassa yhteydessä voisi olla mahdollista arvioida myös lääkehoidon ympäristökuormitusta. Tehokkain tapa vähentää lääkkeitä aiheutuvaa turhaa ympäristökuormitusta on miettiä, onko lääkkeen käyttö varmasti tarpeellista vai menisikö esimerkiksi pieni kipu ohi vanhalla KKK (kylmä-koho-kompressio) säännöllä. Yhtä lailla on kuitenkin muistettava, että potilaan parhaaksi suunniteltu täsmälääkehoito on myös ympäristöteko: oikea hoito oikeaan indikaatioon vähentää tehottomia hoitoja ja pitää siten turhan ympäristökuormituksen kurissa.

### **Lääkkeiden hiilijalanjälki**

On arvioitu, että koko maailman terveydenhuoltosektorin kasvihuonepäästöt ovat viidenneksi suurimmat, jos ajatellaan, että terveydenhuol-

>>

to on yksi ”valtio” muiden valtioiden joukossa (1). Esimerkiksi monet inhalaatioanesteetit ovat sellaisenaan tunnettuja kasvihuonekaasuja. Sevofluraani on noin 130 kertaa ja desfluraani noin 2500 kertaa potentimpi lämmönsitojakaa-su kuin hiilidioksidi (2). Yhdysvalloissa on tehty tutkimuksia, joissa näiden aineiden käyttöä on optimoitu ja annettu suosituksia muun muassa kaasuvirtauksen voimakkuuksista eri tilanteissa, tavoitteena vähentää anestesiaan liittyviä ympäristöpäästöjä (1).

Siirtyminen kokonaan pois inhalaatioanesteettien käytöstä ei kuitenkaan ole ympäristön kannalta kokonaisvaltaisesti kestävä ratkaisu, sillä lääkkeillä voi olla myös muunlaisia ympäristövaikutuksia, kuten propofolin vesiympäristöön kohdistuvat vaikutukset (3). Lääkkeen hiilijalanjäljen laskemisessa täytyy ottaa huomioon myös raaka-ainetuotanto, lääkkeen pakkaaminen ja kuljetus. Globaali lääkeeraaka-aineiden tuotanto on tällä hetkellä voimakkaasti keskittynyt Kiinaan ja Intiaan ennen kaikkea alhaisempien tuotantokustannusten takia. Lääkeeraaka-ainetuotannon keskittyminen Aasiaan aiheuttaa paitsi haasteita poikkeustilanteiden (kuten koronapandemia) huoltovarmuuden osalta myös merkittävästi ympäristöpäästöjä (4). Pahimmillaan lääkeeraaka-aineita lennätetään toiselle puolelle maapalloa pakattavaksi ja sieltä takaisin lähtömaahansa. Kolmansissa maissa myös teollisuuteen sovellettu ympäristölainsäädäntö on usein heikompa, mikä voi johtaa paikallisesti merkittäviin, teollisuudesta peräisin oleviin ympäristöpäästöihin (4).

Myös lääkkeiden pakkausmuodolla on merkitystä. Yksittäispakkaukset vaativat enemmän tilaa ja lisäävät siten välillisesti lääkekuljetuksista ja varastoinnista syntyviä ilmastopäästöjä. Ympäristön kannalta erityisen haastavia ovat esimerkiksi haitallista PVC-muovia ja kierrätysarvoltaan korkeaa alumiinia sisältävät blisteripakkaukset, jotka käytön jälkeen usein hävitetään sekajätteen mukana. Toki lääkkeiden pakkaamisessakin täytyy huomioida ensisijaisesti lääkkeen teho ja turvallisuus. Aseptiikka vaatii välillä yksittäispakkauksia, samoin kuin esimerkiksi kosteudelta suojaaminen.

Lääkkeiden hiilijalanjäljen vertailu edellyttää kokonaisvaltaista, lääkkeen koko elinkaaren

ympäristövaikutusten arviointia, mihin ei vielä ole lakisääteistä velvoitetta eikä sitä siksi sovelleta merkittävästi lääkevalmisteisiin (5).

## Miten lääkkeen ympäristöriski arvioidaan?

Uusien vaikuttavien aineiden ympäristöriskin arviointi (engl. environmental risk assessment, ERA) on sisällytetty lääkkeiden myyntilupa-arvioon pakollisena vuodesta 2006 alkaen, joskaan ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden myyntilupaa ei ole mahdollista jättää myöntämättä ympäristövaikutusten takia. Lääkeaineiden ERA-ohjeistus noudattelee yleistä kemikaalien riskiarviointia (6). Lääkeaineelle arvioidaan ensin niin sanottu ennustettu ympäristöpitoisuus pintavesissä (engl. predicted environmental concentration, PEC), joka perustuu lääkkeen arvioituun kulutukseen.

Tässä yhteydessä oletetaan, että lääkeaineen poistuma vedenpuhdistamolla sekä ihmisessä tapahtuvan metabolisen puhdistuman osuus on merkityksetön (0 %). Mikäli PEC ylittää raja-arvon 0,01 µg/l, on lääkeaineelle tehtävä myös eliövaikutuskokeet eri trofiasoilla (levät, lierot, vesikirpuri, kalat). Eliövaikutuskokeet tehdään automaattisesti myös kaikille lääkeaineille, joilla

tiedetään olevan endokriinisiä vaikutuksia. Lisäksi hyvin rasvaliukoisille lääkeaineille määritetään niin sanottu PBT-ominaisuudet (pysyvyys, biokertyvyys ja toksisuus), riippumatta niiden PEC-arviosta.

Eliövaikutuskokeista saadaan arvio lääkeaineen suurimmasta pitoisuudesta, joka ei vielä aiheuta merkittäviä haittavaikutuksia testieläimelle (engl. no-effect concentration, NOEC). NOEC-pitoisuudesta johdetaan edelleen riskiarviossa käytettävä PNEC-pitoisuus (engl. predicted no-effect concentration, PNEC), joka on aina NOEC-arvoa pienempi. PNEC-arvon määrittämisessä huomioidaan myös testin ennustavuus ja luonne (esimerkiksi lyhytkestoinen vs. krooninen) erillisen arviointikertoimen (engl. assessment factor, AF) avulla:  $PNEC = NOEC / AF$ . Toisin sanoen mitä paremmin testin arvioidaan edustavan lääkeaineen todellisia haittoja ympäristössä, sitä pienempää arviointikerrointa voidaan käyttää, ja sitä lähempänä PNEC on

Oikein käytettynäkin  
lääkkeitä päätyy  
ympäristöön.



Merivuokko (*Actinaria* sp.) ja vuokkokaloja (ocellaris clown fish, *Amphiprion ocellaris*) Wakatobin alueella Indonesiassa. Vuokkokalan pinnalla oleva limakerros suojaa sitä merivuokon polttiaisoluilta. Suurin kaloista on naaras ja pienemmät uroksia. Toisin kuin animaatioelokuvassa *Nemoa etsimässä* (Walt Disney Pictures, 2003) annetaan ymmärtää, uroskala vaihtaa sukupuolta, jos naaras kuolee. Kuva: Vesa Kontinen, 2017.

mitattua NOEC-pitoisuutta. Ympäristölle aiheutuvaa riskiä tarkastellaan osamäärän PEC/PNEC avulla, jolloin PNEC-arvona käytetään herkimmän eliölajin testeistä johdettua pitoisuutta. Yhdisteen katsotaan aiheuttavan ympäristölle riskiä aina, kun ympäristöpitoisuus on suurempi kuin haitattomaksi arvioitu pitoisuus ( $PEC/PNEC > 1$ ).

Myös markkinoilla jo oleville lääkeaineille voidaan tehdä riskiarvioita vastaavasti, mikäli niiden eliövaikutukset (PNEC) tunnetaan.

Tällöin riskiosamäärässä on mielekästä käyttää PEC-arvion sijaan ympäristönäytteistä mitattuja todellisia pitoisuuksia (engl. measured environmental concentration, MEC), joita löytyy mm. Saksan ympäristöviraston ylläpitämästä UBA-tietokannasta (7). Näin saatua riskiarviota ( $MEC/PNEC$ ) voidaan käyttää esimerkiksi priorisoitaessa kaikista haitallisimpia lääkeaineita ympäristön kemikaalikuormitusta mittaaviin tutkimuksiin (8). Tällä hetkellä eliövaikutustutkimuksia ei kuitenkaan ole tehty kuin

>>

murto-osalle ennen vuotta 2006 markkinoille tulleista lääkeaineista, mistä syystä ympäristöriskien arviointi vaikuttavien aineiden välillä on hyvin hankalaa. Myös ympäristöpitoisuuksia koskeva aineisto on hajanaista ja kattaa vain hyvin pienen osan markkinoilla olevista lääkeaineista. Huomioitavaa on sekin, että ERA-ohjeistuksen mukaisissa eliövaikutuskokeissa haittoja arvioidaan tyypillisesti LC50- tai EC50-pitoisuuksien perusteella, mikä ei välttämättä kerro koko totuutta kyseisen lääkeaineen seosvaikutuksista tai muista haitallisista vaikutuksista esimerkiksi vesielioille. Muun muassa mielialalääkejäämien on raportoitu muuttaneen luonnon vesissä elävien kalojen käyttäytymistä, ja siten kyseisen ekosysteemin tasapainoa jo huomattavan pienillä jäämätasapainoilla (9).

Lähtökohtaisesti ympäristön lääkejäämät aiheuttavat muissa eliöissä samankaltaisia vaikutuksia kuin ihmisessä myös toksista pitoisuutta pienemmillä pitoisuuksilla, sillä monet ihmisen lääkevaikutuksen kohdereseptoreista ilmentyvät myös muissa lajeissa (10). Ongelman laajuutta lisää se, että arvioiden mukaan valtaosa lääkeaineista on ympäristön kannalta pysyviä, pitkän puoliintumisajan omaavia aineita. Tämä voi lisätä lääkejäämien kumuloitumista ajan myötä.

Lääkkeen ympäristöystävällisyyttä on vaikea määrittellä, ja yksiselitteistä riskinarviointiaineistoa ympäristöluokituksen tueksi ei välttämättä ole kattavasti saatavilla. Ympäristön lääkejäämien haittavaikutukset riippuvat monista tekijöistä, eikä pelkästään yhden lääkeaineen ja sen metaboliittien haittavaikutusten selvittäminen välttämättä riitä ekosysteemiin kohdistuvien pitkäaikaisvaikutusten ennustamiseen.

EU:ssa lääkejäämiä seurataan lähinnä vesiympäristössä esiintyvien pitoisuuksien avulla. Hyvin haitallisiksi havaitut lääkeaineet on mahdollista nostaa myös komission tarkkailulistalle (11). Tällä hetkellä tarkkailulistalla on muun muassa useita eri antibiootteja ja hormonilääkkeitä. Mikäli yhdisteen haittoista saadaan riittävästi tietoa, voi aine siirtyä pois tarkkailulistalta niin kutsutuksi prioriteettiaineeksi, jolle määrätään ympäristölaatumormi (EQS), jota ei saa ylittää. Komission ensimmäisellä tarkkailulistalla (2015) mukana ollut tulehduskipulääke, diklofenaakki,

poistettiin listalta vuonna 2018 jatkotoimenpiteiden harkintaan, koska sen ympäristöriskeistä oli saatu riittävästi näyttöä.

Ympäristöriskin arvioinnin monimutkaisuutta voidaan havainnollistaa kipulääkkeillä. Tulehduskipulääkkeitä käytetään usein ilman suurempaa pohdiskelua. Niitä voi ostaa ilman reseptiä, ja mainonta on luonut tunteen, että pikkusäystä tai kolhusta ei kannata kärsiä, kun kipugeelin avulla voi saman tien palata lenkkipolulle tai harrastuksen pariin. Kipugeeleilläkin on kuitenkin vaikutuksia ympäristöön.

Tulehduskipulääkkeistä ibuprofeeni hajoo kohtuullisen hyvin jätevedenpuhdistuksessa ja sen haittavaikutuksia aiheuttava pitoisuus (PNEC) on esimerkiksi diklofenaakkiin verrattuna kymmenkertainen ( $PNEC_{\text{ibuprofeeni}} = 0,2 \mu\text{g/l}$  vs.  $PNEC_{\text{diklofenaakki}} = 0,02 \mu\text{g/l}$ ) (12). Toisin sanoen PNEC-arvon perusteella ympäristön kantokyky

**Tehokkain tapa vähentää ympäristökuormitusta on miettiä lääkkeen käytön tarpeellisuutta.**

ibuprofeenijäämien suhteen on suurempi kuin diklofenaakin. Ibuprofeenin pääasiallinen haaste ympäristön kannalta on suuri käyttömäärä, joka lisää ympäristöpitoisuutta ja siten myös ympäristöhaittojen riskiä (PEC/PNEC). Sen sijaan diklofenaakki hajoo huonosti vedenpuhdistamoilla ja on haitallinen jo pienemmillä pitoisuuksilla, mistä syystä sen ympäristöriskit ovat suuremmat (13). Lisäksi diklofenaakista muodostuu ympäristössä lukuisia erilaisia valohajoamistuotteita, joiden on todettu olevan vesiympäristössä esiintyessään erityisen haitallisia mm. kaloille (13). Kaloissa diklofenaakin tiedetään vaikuttavan aineenvaihduntaan ja munuaistoimintaan sekä kalojen kykyyn sopeutua erilaisiin ympäristömuutoksiin (14). Diklofenaakin suurin ongelma ovat erityisesti iholle laitettavat kipugeelit, joista osa huuhtoutuu selälaisinaan ympäristöön.

Vaikka diklofenaakin ympäristöhaitoista on kattavasti näyttöä, eivät EU-maat ole päässeet yhteisymmärryksen diklofenaakin ympäristöraja-arvosta. Keskustelun pitkittyessä Ruotsi asetti ensimmäisenä EU-maana diklofenaakille ympäristölaatumormin (EQS) mukaisen raja-arvon. Ruotsissa diklofenaakin käyttö jäi kuitenkin kokonaisuudessaan (po-käyttö ja geeli) ibuprofeenin käyttöä vähäisemmäksi. Tämän vuoksi sen ympäristöriski arvioitiin vähäiseksi ja ibuprofeenin ympäristöriski vastaavasti keski-

suureksi. Kunnallisten jätevesien kautta tuleva ympäristökuormitus on kuitenkin diklofenaakin osalta huomattava. Koska tähän ei voitu lainsäädännöllisillä keinoilla puuttua, pyrittiin diklofenaakin käyttöä vähentämään vetoamalla suoraan kuluttajiin. Sen vuoksi apteekeissa diklofenaakigeelien yhteyteen lisättiin ohje, joka kehottaa miettimään tuotteen tarpeellisuutta ennen sen ostamista.

## Lopuksi

Ruotsia ja Hollantia on pidetty EU:ssa edelläkävijöinä lääkkeiden ympäristövaikutuksiin liittyvissä kysymyksissä. Ruotsissa lääkkeiden ja lääkeaineryhmien ympäristövaikutusten läpikäyminen aloitettiin jo 2004. Vuoteen 2010 mennessä kaikki lääkeaineryhmät oli saatu käytyä läpi niiltä osin kuin ympäristötietoa oli saatavilla. Tiedot päivitetään kolmen vuoden välein. Myös Suomessa on aloitettu lääkkeiden ympäristövaikutusten ja hiilijalanjäljen arvioiminen. Lääketietokeskus johtaa tätä hanketta. Ensimmäisessä vaiheessa on tavoitteena koota tiedossa olevia ympäristövaikutuksia ja miettiä, mikä olisi paras tapa tuoda tietoa terveydenhuollon ammattilaisille, jotka ovat lääkkeiden kanssa tekemisissä (15). Tätä työtä pyritään tukemaan myös kansallisen, kestäväan lääkekehitykseen tähtäävän SUDDEN-hankkeen toimesta (16).

Lääkkeiden ympäristöluokituksen kannalta merkittävimmän haasteen muodostaa se, että myös lääkkeen oikea käyttö lisää ympäristöön kohdistuvia haittavaikutuksia. Ongelma muodostuu siitä, miten vaikutuksia arvioidaan ja rinnastetaan eri lääkeaineiden välillä, ja miten luotettavat arviointikriteerit määritellään. Lääkemolekyylien haittavaikutusten arvioinnin vaikeutta lisää se, että eliöihin kohdistuvat vaikutukset riippuvat lajista, altistuksen kestosta sekä ympäristön muusta kemikaalikuormituksesta. Jokainen lääkeaine ja sen päämetaboliitit pitäisi teoriassa tutkia yhdessä ja erikseen. Tämän ongelman ratkaisemiseksi EU, EMA ja Euroopallaisen lääketeollisuuden kattojärjestö, EFPIA, kehittävät yhdessä eurooppalaisten tutkijoiden kanssa muun muassa digitaalista lääkeaineiden ympäristöriskin arviointijärjestelmää syksyllä 2020 alkaneessa 6-vuotisessa PREMIER-hankkeessa (17).

Lääkkeisiin liittyvien ympäristökysymysten ajatellaan helposti kuuluvan viranomaisille ja tilanteen korjaantuvan paremmalla valvonnal-

la. Aihe on kuitenkin läheinen meille kaikille lääkkeiden määrääjinä ja käyttäjinä. Ympäristön kannalta parasta olisikin, että mahdollisimman moni lääkkeitä käyttävä taho tietää myös niiden ympäristövaikutuksista. Pyrittäessä vähentämään lääkkeiden aiheuttamia ympäristöriskejä on tärkeää, että keskusteluun osallistuvat paitsi ympäristöalan myös terveydenhuollon ammattilaiset. ■

## Viitteet

1. van Norman GA, Jackson S. The anesthesiologist and global climate change: an ethical obligation to act. *Curr Opin Anesthesiol.* 2020; 33: 577-583.
2. Thiel CL, Woods NC, Bilec MM. Strategies to reduce greenhouse gas emissions from laparoscopic surgery. *AJPH* 2018; 108: S158-S164.
3. Lane SF. The environmental sustainability of propofol use in daily practice. *Br J Anaesth* 2020; 124: e221.
4. Larsson DGJ. Pollution from drug manufacturing: review and perspectives. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2014; N369(1656):20130571.
5. Emará Y, Siegert M-W, Lehmann A, Finkbeiner M. Life Cycle Management in the Pharmaceutical Industry Using an Applicable and Robust LCA-Based Environmental Sustainability Assessment Approach. *Designing Sustainable Technologies, Products and Policies* 2018, 79-88.
6. [www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use-first-version\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use-first-version_en.pdf)
7. [www.umweltbundesamt.de/en/database-pharmaceuticals-in-the-environment-0](http://www.umweltbundesamt.de/en/database-pharmaceuticals-in-the-environment-0).
8. Vieno N, Äystö L, Mehtonen J, Sikanen T, Karlsson S, Fjäder P, Nystén T. Lääkejäämien vesistörisien arviointi Suomessa. *Vesitalous* 2020; 1: 25-28.
9. Brodin T, Fick J, Jonsson M, Klaminder J. Dilute concentrations of a psychiatric drug alter behavior of fish from natural populations. *Science* 2013; 339: 814-815.
10. Gunnarsson L, Snape JR, Verbruggen B et al. Pharmacology beyond the patient—The environmental risks of human drugs. *Environ Int* 2019; 129: 320-332.
11. <https://ec.europa.eu/jrc/en/publication/selection-substances-3rd-watch-list-under-water-framework-directive>.
12. Orias F, Perrodin Y. Characterisation of the ecotoxicity of hospital effluents: A review. *Sci Total Environ* 2013;454-455:250-276.
13. Vieno N, Sillanpää M. Fate of diclofenac in municipal wastewater treatment plant - a review. *Environ Int* 2014; 69: 28-39.
14. Kallio JM, Lahti M, Oikari A, Kronberg L. Metabolites of the aquatic pollutant diclofenac in fish bile. *Environ Sci Technol* 2010; 44(19): 7213-9.
15. [www.laaketietokeskus.fi/miten-huomioida-laakkeiden-ymparistovaikutukset-terveydenhuollon-arjessa](http://www.laaketietokeskus.fi/miten-huomioida-laakkeiden-ymparistovaikutukset-terveydenhuollon-arjessa)
16. [www.sudden.fi](http://www.sudden.fi)
17. [www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/premier](http://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/premier)