

Paula Sajaniemi

# VESIYMPÄRISTÖISSÄ ESIINTYVÄT ANTIBIOOTIT JA ANTIBIOOTTIRESISTENSSI ITÄMEREN ALUEELLA

Kandidaatintyö  
Tekniikan ja luonnontieteiden tiedekunta  
Tarkastajat: Marika Kokko, Annina Takala  
Huhtikuu 2021

# TIIVISTELMÄ

Paula Sajaniemi: Vesiympäristöissä esiintyvät antibiootit ja antibioottiresistenssi Itämeren alueella / Occurrence of antibiotics in aquatic environment and antibiotic resistance in the Baltic Sea region

Kandidaatintyö

Tampereen yliopisto

Bioteknologian ja biolääketieteen tekniikan TkK-tutkinto-ohjelma

Huhtikuu 2021

Antibiootit ovat keskeisiä bakteeri-infektioiden hoidossa. Niiden laajamittaisen käytön varjo-  
puolena on antibioottiresistenssi, bakteerien luontainen sopeutumismekanismi antibiootteja vas-  
taan, jonka yleistymisen on merkittävimpiä terveysuhkia maailmassa. Esimerkiksi Euroopassa  
antibioottiresistenssin arvioidaan aiheuttavan noin 33 000 kuolemaa vuosittain. Antibiootteja pää-  
tyy niiden runsaan käytön myötä ympäristöön, kuten vesistöihin, missä niiden epäillään voivan  
edistää antibioottiresistenssin leviämistä.

Tässä kirjallisuuskatsauksessa tarkasteltiin vesiympäristöihin kohdistuvaa antibioottikuormaa  
ja sen seurauksia Itämeren alueella. Työn tarkoituksena oli selvittää, kuinka paljon ja mitä antibi-  
ootteja on havaittu Itämerestä ja sen rantavaltioiden vesistöistä, ja millaisen riskin vesiympäris-  
töissä esiintyvät antibiootit muodostavat antibioottiresistenssin kehittymiselle ja leviämiselle.

Itämeren alueella antibiootit päätyvät vesiympäristöihin pääsääntöisesti yhdyskuntajäteveden-  
puhdistamoiden kautta. Antibiooteille, kuten muillekaan lääkeaineille, ei toistaiseksi ole asetettu  
lainsäädännössä pitoisuusrajoja ympäristössä, joskin Euroopan Unioni velvoittaa jäsenvaltionsa  
monitoroimaan tiettyjen prioriteettiaineiden määriä ympäristössä ja on asettanut strategiseksi ta-  
voitteeksi lääkeaineiden ympäristöpäästöjen vähentämisen. Itämeren EU:hun kuuluvissa ranta-  
valtioissa Puolaa lukuun ottamatta antibioottien terapeuttinen käyttö ihmisillä on maltillisempaa  
kuin EU/EEA-alueella keskimäärin. Mikrobilääkkeiden kokonaiskulutusta lisää kuitenkin myös nii-  
den käyttö esimerkiksi tuotantoeläimillä.

Vesiympäristöihin päätyvien antibioottien aiheuttamia riskejä on tutkittu erityisesti niiden mah-  
dollisten toksisten vaikutusten näkökulmasta, ja niiden riskiin edistää antibioottiresistenssin leviä-  
mistä liittyy monilta osin tietopuutteita. Kirjallisuudessa on kuitenkin viitteitä siitä, että antibiootit  
voivat vesiympäristössä aiheuttaa valintapaineen resistenssin kehittymiselle ja yleistymiselle bak-  
teeriyhteisöissä. Riskiä voidaan arvioida tarkastelemalla riskiosamääriä, jotka saadaan vertaa-  
malla vesinäytteistä mitattuja antibioottipitoisuuksia kirjallisuudessa esitettyihin yhdistekohtaisiin  
arvioihin haitattomista pitoisuuksista.

Tässä työssä tarkasteltiin kuuden vuosina 2012–2020 julkaistun, antibiootteja Itämerestä ja  
sen alueen vesistöistä analysoineen tutkimuksen tuloksia. Ilmoitetuille antibioottipitoisuuksille las-  
kettiin riskiosamäärät, jotka olivat enimmäkseen alhaisia. Erytromysiiniä, klaritromysiiniä, norflok-  
sasiinia, ofloksasiinia, roksitromysiiniä ja trimetopriimia havaittiin joissain tutkimuksissa kohtalai-  
sen riskin muodostavissa pitoisuuksissa, ja jotkin siprofloksasiinille ja klaritromysiinille mitatut pi-  
toisuudet muodostivat korkean riskin.

Vesiympäristöissä esiintyvillä antibiooteilla ja niiden mahdollisesti indusoimilla antibioottiresis-  
tenteillä geeneillä ja bakteereilla on monia potentiaalisia seurauksia. Ihmiset ja eläimet voivat al-  
tistua antibiooteille, antibioottiresistenteille geeneille tai antibioottiresistenteille bakteereille esi-  
merkiksi juoma-, kastelu- tai virkistysvesien kautta. Toisaalta vesiympäristöissä esiintyvät antibi-  
ootit eivät välttämättä johda antibioottiresistenssin kehittymiseen, jos esimerkiksi muut ympäristön  
tekijät aiheuttavat niitä merkittävämmän valintapaineen.

Tämä työ osoittaa, että vesiympäristöihin kohdistuva antibioottikuorma ja sen seuraukset vaa-  
tivat lisää tutkimusta. Itämeren alueen vesiympäristöistä on havaittu antibiootteja pitoisuuksissa,  
jotka voivat aiheuttaa riskin antibioottiresistenssin kehittymiselle ja leviämiselle ja siten lisätä ih-  
misten ja eläinten terveyteen kohdistuvaa riskiä, minkä takia antibioottipäästöjä tulisi rajoittaa esi-  
merkiksi lainsäädännön ja kehittyneemmän vesihuoltotekniikan keinoin. Tietopuutteita liittyy kui-  
tenkin antibioottien esiintymiseen vesiympäristöissä, haitattomiin pitoisuuksiin, eri antibioottien  
yhteisvaikutuksiin sekä siihen, kuinka merkittävän riskin vesiympäristöjen antibiootit muodostavat  
ihmisten ja eläinten terveydelle.

Avainsanat: antibiootit, antibioottiresistenssi, Itämeri, vesistöt, riskiosamäärä, valintapaine

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

# SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO .....	1
2. LÄÄKEAINEET YMPÄRISTÖSSÄ.....	3
3. ANTIBIOOTIT JA ANTIBIOOTTIRESISTENSSI.....	6
3.1 Antibioottien toiminta ja käyttö.....	6
3.2 Antibioottiresistenssin mekanismit.....	10
3.3 Antibioottiresistenssi terveysuhkana .....	11
4. ANTIBIOOTTIEN ESIINTYMINEN JA RISKIT VESIYMPÄRISTÖISSÄ.....	14
4.1 Antibioottien aiheuttaman riskin arviointi .....	14
4.2 Antibiootit Itämeressä ja sen rantavaltioiden vesistöissä .....	17
4.3 Vesiympäristöissä esiintyvien antibioottien vaikutukset .....	22
4.4 Vesiympäristöihin kohdistuvan antibioottikuorman hallinta .....	24
5. JOHTOPÄÄTÖKSET .....	27
LÄHTEET .....	28
LIITE 1: PNEC <sub>(RS)</sub> -PITOISUUDET	
LIITE 2: ITÄMEREN ALUEEN VESIYMPÄRISTÖISTÄ HAVAITTUJA ANTIBIOOTTEJA	

# 1. JOHDANTO

Lääkeaineiden päätyminen ympäristöön herättää huolta globaalisti. Vesistöihin päätyvien lääkeaineiden arvioidaan olevan riski vesien ekosysteemeille akuutin tai kroonisen toksisuuden takia (Larsson 2014), ja toisaalta tutkittua tietoa varsinkaan lääkeaineiden yhteisvaikutuksista ja haittaa aiheuttavista pitoisuuksista ei ole riittävästi (Äystö *et al.* 2020b). Oman kysymyksensä muodostavat eri mikro-organismeihin vaikuttavat mikrobilääkkeet (antimikrobiset lääkkeet), joiden kohdalla huolta ei herätä vain mahdollinen ekotoksisuus, vaan myös resistenssin muodostuminen ja leviäminen (Kairigo *et al.* 2020). Antibiootit ovat mikrobilääkkeitä, jotka vaikuttavat bakteereihin. Tietyt mikrobit tuottavat antibiootteja luontaisesti, ja antibioottien toiminta perustuu niiden kykyyn vaikuttaa bakteerin kasvun ja selviytymisen kannalta ratkaiseviin toimintoihin joko tappaen bakteerin tai inhiboiden sen kasvua. Antibioottiresistenssillä tarkoitetaan bakteerin kykyä vastustaa antibioottien vaikutuksia. Antibioottien laaja käyttö infektioiden hoidossa ja maataloudessa edistää resistenssin leviämistä, ja liiallinen käyttö kiihdyttää ilmiötä entisestään. (Madigan *et al.* 2019, s. 203, 253, 889, 896–897).

Mikrobilääkeresistenssi on ongelma erityisesti Aasiassa ja kehittyvissä maissa, mutta huoli on globaali (Larsson 2014). Esimerkiksi Euroopan Unionin strategisessa lähestymistavassa ympäristössä oleviin lääkeaineisiin yksi tärkeimpiä tavoitteita on tunnistaa lääkeaineiden mahdollisia ympäristöriskejä ja taistella mikrobilääkeresistenssiä vastaan (Euroopan komissio 2019). Lääkeaineiden vesistöihin ja muuhun ympäristöön kohdistuvat päästöt sekä mikrobilääkeresistenssi uhkaavat myös YK:n kestävä kehityksen tavoitteita, joihin kuuluvat puhdas vesi, vesistöjen kestävä käyttö sekä terveyden ja hyvinvoinnin takaaminen (YK 2015).

Itämeren alueen ympäristöstä löytyviä aktiivisia lääkeaineita (engl. active pharmaceutical ingredients, APIs) on tutkittu viime vuosina mm. EU-rahoitteisessa Clear Waters from Pharmaceuticals (CWPharma) -projektissa. Pintavesistä analysoitujen 63 lääkeaineen joukosta korkeimman ympäristöriskin muodostaviin lääkeaineisiin kuuluvat antibiootit klaritromysiini ja ofloksasiini. Tutkijoiden toimintasuositusten mukaan antibioottien ympäristöpitoisuuksista ja -riskeistä, kuten antibioottiresistenttien geenien leviämisestä, kaivataan lisätutkimusta. (Ek Henning *et al.* 2020)

Tässä työssä luodaan kirjallisuuskatsaus Itämeren alueen vesiympäristöihin päätyviin antibiootteihin sekä niiden yhteyteen antibioottiresistenttien bakteerikantojen leviämiseen. Itämeren valuma-alue on meren itsensä kokoon nähden varsin suuri: yli 1,6 miljoonaa neliökilometriä Itämeren pinta-alan ollessa vain noin neljäsosan tästä. Itämeren valuma-alue ylittää neljäntoista valtion alueelle. (Myrberg *et al.* 2006, s. 18–19) Näistä yhdeksän on rantavaltioita, joita tässä työssä ensisijaisesti käsitellään.

Tutkimuksen tavoite on selvittää, kuinka paljon antibiootteja päätyy Itämereen ja sen rantavaltioiden vesistöihin, ja millaisia riskejä niihin liittyy erityisesti antibioottiresistenssin kehittymisen ja leviämisen näkökulmasta. Lisäksi työn tarkoituksena on luoda tiivis katsaus niihin keinoihin, joilla antibioottien päätymistä vesiympäristöihin Itämeren alueella voidaan torjua.

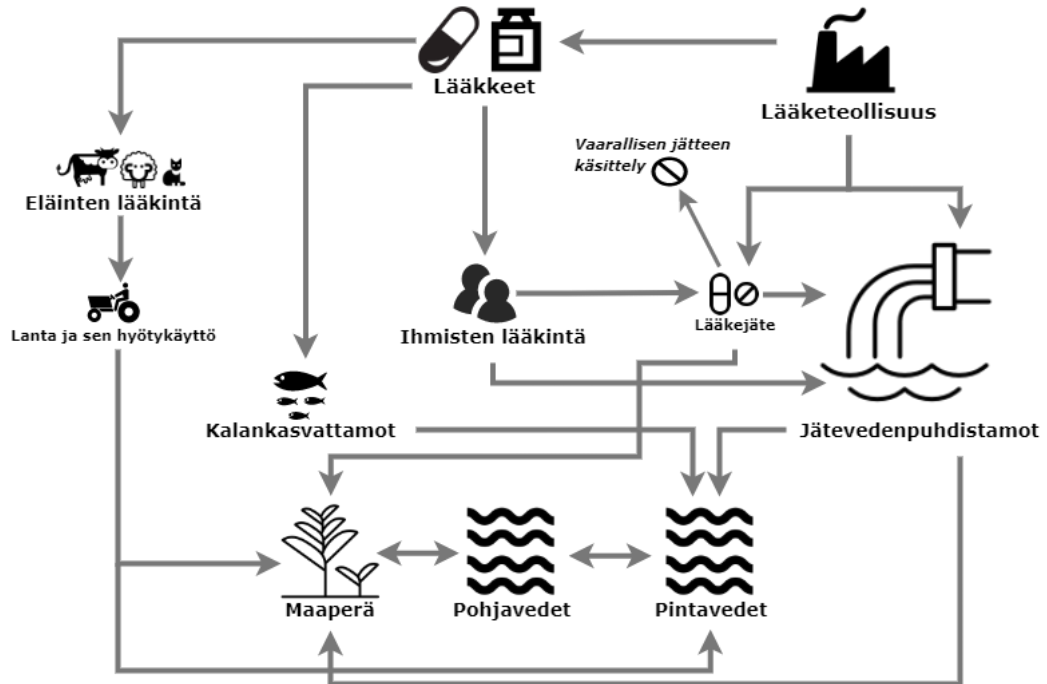
Toisessa luvussa tarkastellaan syitä ympäristöön kohdistuvalle lääkeainekuormalle sekä tyypillisimpiä lääkaineiden päästölähteitä. Kolmannessa luvussa perehdytään antibioottien käyttöön ja toimintaan sekä antibioottiresistenssiin sekä terveysuhkana että mikrobiologisena ilmiönä. Neljännessä luvussa tarkastellaan vesiympäristöihin kohdistuvien antibioottipäästöjen muodostamaa riskiä antibioottiresistenssin leviämiselle erityisesti Itämeren valuma-alueella sekä antibioottikuorman hallintakeinoja. Viidennessä luvussa esitellään työn johtopäätökset.

## 2. LÄÄKEAINEET YMPÄRISTÖSSÄ

Lääkeaineita on löydetty ympäristöstä joka puolella maailmaa. Aus der Beekin *et al.* (2016) yli 1000 julkaisua kattavan kirjallisuuskatsauksen mukaan ympäristön lääkeaineet muodostavat globaalin ongelman, sillä ihmisten ja eläinten hoitoon käytettäviä lääkeaineita on havaittu kaikilla mantereilla niin teollisuus- kuin kehittyvässä maissa. Lääkeaineiden ympäristöpäästöt ovat yhteydessä niiden käyttöön: tyypillisesti lääkeaineet päätyvät ympäristöön käyttäjistä eritytyään joko jätevedenpuhdistusjärjestelmän läpi tai suoraan käsittelemättömän veden mukana (Kairigo *et al.* 2020).

Itämeren valuma-alueella lääkeaineiden pääasiallisia päästölähteitä ovat yhdyskuntajätevedenpuhdistamoilta vesistöön purettava, puhdistettu vesi sekä puhdistamoliete ja sen käyttö. Lääkeaineita pääsee vesistöihin myös esimerkiksi kaatopaikkojen, kalankasvatamoiden ja karjatilojen yhteydestä. (Ek Henning *et al.* 2020) Varsinkin antibioottien käyttö tuotantoeläimillä on runsasta, ja esimerkiksi karjatilojen eläinten hoitoon käytetyt antibiootit ovat merkittävä lääkeaineiden hajakuormituksen lähde erittyessään ympäristöön (Szymańska *et al.* 2019). Tuotantoeläinten roolia ympäristön antibioottipäästöissä Euroopassa on käsitelty tarkemmin luvussa 3.1.

Valtaosan ympäristöön kohdistuvista lääkeainepäästöistä arvioidaan johtuvan niiden asianmukaisesta käytöstä (Euroopan komissio 2019). Väestön ikääntyessä ja sitä myötä lääkkeiden käytön lisääntyessä lääkeainepäästöjen voidaan olettaa kasvavan vastavasti (Nystén & Äystö 2020). Yhdyskuntajätevedenpuhdistamoille saapuvan lääkeainekuorman primääripäästölähteiksi onkin tunnistettu esimerkiksi kotitaloudet, sairaalat ja muut hoitolaitokset sekä lääketeollisuus (Äystö *et al.* 2020a). Kotitalouksien kohdalla lääkkeiden asianmukaisen käytön lisäksi käyttämättömien ja vanhentuneiden lääkkeiden virheellinen hävittäminen lisää ympäristökuormaa: viemärin kautta hävitetyt lääkevalmisteet päätyvät jätevedenpuhdistamoille (Kairigo *et al.* 2020), ja Euroopassa yleinen tapa on hävittää lääkevalmisteet kotitalousjätteen mukana (Louhisalmi *et al.* 2020). Lait, käytännöt ja väestön käytös lääkejätteen hävittämisen suhteen ovat vaihtelevia myös Itämeren rantavaltioissa (Louhisalmi *et al.* 2020). Lääkeaineiden eri reittejä ympäristöön on havainnollistettu kuvassa 1.



**Kuva 1.** Lääkeaineiden päätyminen ympäristöön (mukaillen lähteistä Äystö et al. 2020a ja Louhisalmi et al. 2020).

Sairaaloiden ja hoitolaitosten kaltaisten korkeiden pistekuormittajien jätevesistä on mitattu moninkertaisia lääkeainemääriä kunnallisiin jätevesiin verrattuna (Szymańska *et al.* 2019, Mänttari *et al.* 2020). Tuoreessa eurooppalaisessa vertailussa yhdyskuntajätevesien antibioottipitoisuudet olivat 5–3700 ng/L, ja sairaalajätevesien pitoisuudet taas 100–10 000 ng/L (Szymańska *et al.* 2019). Vaikka sairaaloista yhdyskuntajätevedenpuhdistamoille saapuvan jäteveden osuus on tyypillisesti melko pieni, sairaalajätevesien erilliskäsittely voisi vähentää lääkeaineiden ympäristökuormaa siltä osin, kun lääkeaineet eivät normaaleilla yhdyskuntajätevedenpuhdistamoilla poistu (Mänttari *et al.* 2020). Myös lääketehaat voivat olla paikallisesti merkittäviä pistekuormittajia. Länsimaissa lääketeollisuuden lääkeainepäästöjen arvioidaan olevan melko pieniä verrattuna lääkkeiden asianmukaisesta käytöstä ja lääkejätteestä syntyviin päästöihin, mutta tutkittua tietoa lääketeollisuuden lääkeainepäästöistä on vain vähän (Mehtonen *et al.* 2020).

Ihmisten ja eläinten lääkintään käytetyt lääkeaineet voivat muuntua aineenvaihdunnan seurauksena tai erittyä muuntumattomina. Siten jätevedenpuhdistamoille päätyy sekä muuttumattomia lääkeaineita että niiden aineenvaihduntatuotteita (Ek Henning *et al.* 2020), jotka voivat hajota, pidentyä puhdistamolietteeseen tai päätyä purkuvesistöön puhdistusprosessin myötä (Nystén & Äystö 2020). Aktiivilieteprosessi ja muut biologiset jätevedenpuhdistusprosessit ovat tehokkaita useimpien liuenneiden orgaanisten yhdisteiden poistamisessa, mutta niitä ei ole suunniteltu lääkeaineiden kaltaisten, vaikeasti

biologisesti hajoavien yhdisteiden poistoon. Tästä huolimatta merkittävä osa lääkeaineista poistuu vedestä nykyistenkin puhdistamoprosessien myötä, ja esimerkiksi särky-lääkkeet parasetamoli ja ibuprofeeni sekä kofeiini poistuvat aktiivilieteprosessissa jopa yli 95-prosenttisesti. Puhdistusteho kuitenkin vaihtelee merkittävästi eri yhdisteiden kohdalla – tyypillisesti esimerkiksi beetasalpaajat ja monet antibiootit hajoavat aktiivilieteprosessissa selkeästi heikommin. (Mänttari *et al.* 2020) Joidenkin antibioottien, kuten fluorkinoloneihin kuuluvien siprofloksasiinin, ofloksasiinin ja norfloksasiinin sekä tetrasykliinien kohdalla toisaalta adsorboituminen lietteeseen on tehokkaampaa kuin lääkeaineilla yleisesti (Vieno 2015). Myös viemäriveresissä korkeina pitoisuuksina esiintyvät lääkeaineet voivat aiheuttaa riskin vesistöille ylivuototilanteissa, vaikka niitä ei puhdistamojen effluenteista tunnistettaisikaan erityisen korkeina pitoisuuksina (Äystö *et al.* 2020a).

Pääosin jätevedenpuhdistamoilta vesistöihin päätyvät lääkeainekuormat ovatkin murto-osia puhdistamolle saapuvan jäteveden lääkeainekuormasta, joskin vesistöihin voi päätyä myös sellaisia muuntuneita muotoja lääkeaineista, joita ei havaita alkuperäistä lääkeainetta määrittävissä analyyseissa (Äystö *et al.* 2020a). Euroopassa vesiympäristöistä havaitut lääkeainekonsentraatiot ovat antibioottien kohdalla tyypillisesti suuruusluokkaa ng/L - µg/L, ja pitoisuuksissa on jonkin verran vaihtelua vuodenajan mukaan (Carvalho & Santos 2016).

Euroopan Unionin vesipuitedirektiivin (2000/60/EC) tarkkailulista määrittää aineet, joiden määriä vesiympäristöissä jäsenmaiden tulee tarkkailla (Nystén & Äystö 2020). Voimassa olevalla tarkkailulistalla on yhdeksän lääkeainetta, joista antibiootteja ovat makrolideihin kuuluvat erytromysiini, klaritromysiini ja atsitromysiini sekä amoksisilliini ja siprofloksasiini (Komission täytäntöönpanopäätös 2018). Tarkkailulistan tarkoitus on tuottaa tietoa, jonka avulla voidaan arvioida, tulisiko aineita ottaa vesipuitedirektiivin prioriteettiaineiksi, joiden ympäristöpitoisuuksille voidaan asettaa sitovat ympäristölaatumit (2000/60/EC). Toistaiseksi EU-lainsäädäntö ei määrää jätevedenpuhdistamoille poistovaatimuksia tai pintavesille raja-arvoja lääkeaineiden osalta (Mehtonen *et al.* 2020), ja EU:n lääkeaineiden ympäristöpäästöjä koskeva strategia korostaa ympäristölaatumien ja päästöjä vedenkäsittelyvaiheessa torjuvien toimenpiteiden ohella laajalti lääkkeiden koko elinkaarta tarkastelevaa näkökulmaa. Vaikka jätevedenkäsittelyä on lääkeaineiden poiston suhteen varaa tehostaa, strategian mukaan toimia on kohdistettava myös päästöjen alkuperäisten lähteiden hallintaan, kuten lääkkeiden maltillisen käytön edistämiseen ja vähemmän haitallisten lääkkeiden kehittämiseen. (Euroopan komissio 2019)



### 3. ANTIBIOOTIT JA ANTIBIOOTTIRESISTENSSI

Antibiootteja käytetään laajasti infektioiden hoitoon niin ihmisillä kuin eläimillä. Antibioottien käyttö on runsasta erityisesti maataloudessa – joidenkin arvioiden mukaan maataloudessa käytettyjen antibioottien määrä on jopa kaksi kolmasosaa maailmanlaajuisesti kulutettujen antibioottien kokonaisuudesta (Madigan *et al.* 2019, s. 889). Maailman terveysjärjestö WHO:n (2020) arvion mukaan antibioottiresistenssi on yksi suurimmista globaalia terveyttä, ruokaturvaa ja kehitystä kohtaavista uhista. Antibioottiresistenssi itsessään on luonnollinen mikrobiologinen ilmiö, mutta antibioottien laajamittainen käyttö on johtanut tilanteeseen, jossa se heikentää mahdollisuuksia hoitaa bakteerien aiheuttamia infektoita (WHO 2018). Tässä luvussa käsitellään antibioottien toimintaa, käyttöä ja kulutusta erityisesti Itämeren rantavaltioissa sekä antibioottiresistenssiä biologisena ilmiönä ja globaalina terveysuhkana.

#### 3.1 Antibioottien toiminta ja käyttö

Antibiootteja tuottavat luontaisesti pääasiassa tietyt bakteeri- ja sienilajit, kuten *Streptomyces* -suvun bakteerit. Antibiootteja voidaan valmistaa myös synteettisesti, kuten esimerkiksi fluorokinolonien, sulfonamidien ja trimetopriimin kohdalla tehdään (Davies & Davies 2010). Antibioottien hyödyntäminen lääketieteessä edellyttää yleensä selektiivistä toksisuutta, eli kykyä tappaa kohdepatogeeni (bakterisidiset antibiootit) tai inhiboida sen kasvua (bakteriostaattiset antibiootit) vaikuttamatta haitallisesti isäntään (Madigan *et al.* 2019, s. 253, 888). Antibiootit voidaan jaotella myös laaja- ja kapeakirjoiisiin sen mukaan, kuinka suureen joukkoon eri bakteereita ne tehoavat (ECDC 2020a). Esimerkiksi tetrasykliinit (ECDC/EFSA/EMA 2017) ja osa penisilliineistä, kefalosporiineista ja fluorokinoloneista ovat laajakirjoisia antibiootteja (ECDC 2020a), joiden tehon varjopuolena pidetään niiden sivuvaikutuksia ja korkeaa potentiaalia resistenssin kiihdyttämiseen (WHO 2018).

Valtaosa kliinisesti käytetyistä antibiooteista vaikuttavat joko bakteerin solukalvon tai soluseinän rakenteeseen tai bakteerin kasvun ja selviytymisen kannalta kriittisiin molekulaarisiin prosesseihin, kuten DNA:n (deoksiribonukleiinihappo) replikaatioon, RNA:n (ribonukleiinihappo) synteesiin tai translaatioon (Madigan *et al.* 2019, s. 253–254). Esimerkiksi fluorokinolonien toiminta perustuu DNA:n replikaation inhibointiin, rifampiinin toiminta taas RNA-synteesin estämiseen. Tetrasykliinit, streptogramiinit, makrolidit ja lincosamidit inhiboivat proteiinisynteesiä. (Alanis 2005)

Soluseinän rakenteeseen vaikuttavista antibiooteista esimerkiksi penisilliini ja muut beetalaktaamiantibiotit inhiboivat bakteerin kasvua estämällä soluseinän synteesiä (Alanis 2005). Beetalaktaamit vaikuttavat soluseinän rakennetta vahvistavaa transpeptidaatiota katalysoiviin proteiineihin – esimerkiksi penisilliinin selektiivisen toksisuuden taustalla on se, että transpeptidaatio on keskeinen prosessi vain soluseinällisillä bakteerisolulla. (Madigan *et al.* 2019, s. 78, 254).

Lääketieteessä mikrobilääkkeitä käytetään ensisijaisesti infektioiden hoidossa tilanteissa, joissa immunisointi eli vastustuskykyiseksi tekeminen ei ole vaihtoehto (Madigan *et al.* 2019, s. 888). Antibioottien löytämistä pidetään 1900-luvun tärkeimpänä lääketieteellisenä virstanpylväänä (Carvalho & Santos 2016). Antibioottien selektiivisen toksisuuden takia niiden käyttö ihmis- ja eläinlääketieteessä on johtanut merkittävään kuolleisuuden ja sairastavuuden vähenemiseen (Alanis 2005), sillä sosiaalisesti ja epidemiologisesti merkittävien infektiotautien, kuten tuberkuloosin, syfiliksen, keuhkokuumeen ja tarttuvien lastentautien hillinnästä on tullut mahdollista (Carvalho & Santos 2016). Antibioottien merkitys terveydenhuollossa onkin suuri: infektioiden hoidossa ihmiset ovat riippuvaisia antibiooteista, ja ne ovat kriittisiä myös monien kirurgisten toimenpiteiden onnistumisessa (Davies & Davies 2010).

Euroopassa antibioottien lääkekäyttöä seuraa Euroopan tautien ehkäisy- ja -valvontakeskus ECDC (engl. European Center for Disease Prevention and Control). ECDC:n tuoreimman mikrobilääkkeiden käyttöä käsittelevän raportin mukaan EU/EEA-alueella antibioottien keskimääräinen kulutus vuonna 2019 oli 19,4 päiväannosta tuhatta asukasta kohti. Päiväannos (engl. defined daily doses, DDD) antaa karkean arvion siitä, kuinka paljon populaatiota hoidetaan päivittäin mikrobilääkkeillä, ja ilmoitustapa ja käytössä Euroopassa laajalti. (ECDC 2020a)

ECDC:n raportti on koottu 28 EU-maan sekä Islannin ja Norjan raportoimien lukujen perusteella. Sen mukaan kaikkiaan EU-alueella antibioottien systeeminen käyttö sairaaloissa (engl. hospital sector) ja yhteiskunnassa (engl. community sector) on vähentynyt 2010-luvulla keskimäärin 0,4 % vuodessa, mutta valtioiden välillä on eroja. Systeeminen käyttö viittaa suun kautta tai parenteraalisesti, kuten injektiona, annosteltavaan, ei-paikalliseen lääkintään (IATE 2010). Itämeren rantavaltioista Suomessa, Ruotsissa ja Saksassa on tilastollisesti merkittävä, laskeva trendi antibioottien käytössä, joskaan Saksa ei ole raportoinut sairaalakäyttöä. Sen sijaan Puolassa ja Latviassa antibioottien käyttömäärät ovat kasvaneet. (ECDC 2020a)

ECDC:n raportissa ei myöskään lääkeaineiden luokittelukäytäntöjen takia ole mukana kaikkia antibiootteja. Raportti kattaa antibioottien osalta lääkkeiden tilastoinnissa käytettävän anatomis-terapeuttis-kemiallisen kategorian ATC-J01, systeemiset bakteerilääkkeet, johon kuuluvat esimerkiksi tetrasykliinit (J01A), beetalaktaamirakenteiset bakteerilääkkeet ja penisilliinit (J01C), muut beetalaktaamirakenteiset bakteerilääkkeet (J01D) sekä makrolidit, linkosamidit ja streptogramiinit (J01F). Toisaalta esimerkiksi tuberkuloosin hoidossa käytettävien mykobakteerilääkkeiden kategoriaan ATC-J04 luokiteltava rifampisiini ei ole raportin luvuissa mukana. (ECDC 2020a).

Vuonna 2019 Itämeren rantavaltioista Puolassa käytettiin eniten systeemisiä antibiootteja niin sairaalakäyttö kuin yhteiskunta huomioiden, ja alhaisimmat käyttömäärät raportoitiin Virossa ja Ruotsissa. Valtioista ainoastaan Puolassa antibioottien käyttö oli runsaampaa kuin EU/EEA-alueella keskimäärin. (ECDC 2020a) Itämeren rantavaltioiden raportoimat, vuoden 2019 antibioottien systeemistä käyttöä kuvaavat kulutusmäärät sekä EU/EEA-alueen keskiarvo on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1. *Antibioottien systeemisen käytön määrät Euroopan Unioniin kuuluvissa Itämeren rantavaltioissa sekä EU/EEA-alueella keskimäärin vuonna 2019. (ECDC 2020a)*

<b>Antibioottien kulutus vuonna 2019 (DDD/1000 asukasta)</b>	
<b>Valtio</b>	
Latvia	13,9
Liettua	15,6
Puola	23,6
Ruotsi	11,8
Saksa*	11,4
Suomi	14,7
Tanska	15,3
Viro	11,8
EU/EEA	19,4

\*Saksa ei raportoinut sairaalakäyttöä.

Lähes kaikki maat raportoivat eniten käytettävän penisilliinejä, mutta muiden antibioottien käyttö vaihtelee enemmän valtiokohtaisesti. Itämeren rantavaltioissa käytetyimpiä antibioottiryhmiä olivat penisilliinien ohella tetrasykliinit, muut beetalaktaamit sekä makrolidit, linkosamidit ja streptogramiinit. (ECDC 2020a)

Antibioottien laaja käyttö ei rajoitu vain ihmislääketieteeseen. Antibiootteja hyödynnetään runsaasti ja usein ympäristön ja antibioottiresistenssin huomioiden liiallisestikin eläinlääketieteessä ja ruoan- ja rehuntuotannossa (Szymańska *et al.* 2019). ECDC:n, EFSA:n (European Food Safety Authority) ja EMA:n (European Medicines Agency) yhteisen, antimikrobisten aineiden kulutusta ja mikrobilääkeresistenssiä käsittelevän analyysin (2017) mukaan ihmisille ja eläimille annettiin Euroopassa vuonna 2014 yhteensä 12720 tuhatta kilogrammaa mikrobilääkkeitä aktiiviseksi aineeksi muutettuna. Analyysissä huomioitiin kaikki ruoantuotannossa hyödynnettävät eläimet sekä hevoset. Eläin-

ten osuus kokonaiskulutuksesta on merkittävä: lähes 9000 tonnia. Suhteutettuna populaation arvioituun biomassaan mikrobilääkkeiden kulutus ihmisillä oli keskimäärin 123,7 mg/kg ja eläimillä 151,5 mg/kg. Vaikka analyysissä huomioitiin myös muut mikrobilääkkeet kuin antibiootit, antibioottien rooli kulutuksessa on merkittävä: eniten kulutetut mikrobilääkkeet ihmisillä olivat penisilliinit, makrolidit ja fluorokinolonit, eläimillä taas tetrasykliinit, penisilliinit ja sulfonamidit. (ECDC/EFSA/EMA 2017).

Itämeren rantavaltioista ihmispopulaation biomassa suhteutettu mikrobilääkkeiden käyttö oli suurinta Suomessa ja pienintä Virossa. Tuotantoeläinten biomassa suhteutettuna mikrobilääkkeitä taas käytetään eniten Saksassa ja vähiten Ruotsissa. Kokonaiskulutus oli runsainta Saksassa ja Puolassa. (ECDC/EFSA/EMA 2017). Mikrobilääkkeiden kokonaiskulutus sekä kulutus suhteessa arvioituun ihmis- ja eläinpopulaation biomassaan Itämeren rantavaltioissa on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2. Mikrobilääkkeiden kulutus Euroopan Unioniin kuuluvissa Itämeren rantavaltioissa vuonna 2014 (ECDC/EFSA/EMA 2017).

Valtio	Mikrobilääkkeiden kulutus yhteensä (1000 kg)	Kulutus suhteessa biomassaan, ihmiset (mg/kg)	Kulutus suhteessa biomassaan, eläimet (mg/kg)
Latvia	17	81,6	36,7
Liettua	31	102,4	35,5
Puola	829	110,7	140,8
Ruotsi	82	119,8	11,5
Saksa*	1593	56,9	149,3
Suomi	59	139,2	22,3
Tanska	157	143,5	44,2
Viro	16	71,7	77,1

\*Saksa ei raportoinut sairaalakäyttöä. Kokonaiskulutus on arvioitu alakanttiin.

Mikrobilääkkeiden kulutusta arvioidessa on huomioitava niin kokonaiskulutus kuin kulutus suhteessa populaation biomassaan tai väkilukuun. Esimerkiksi biomassa suhteutettu kulutus voi olla maltillista, mutta jos hoidettava ihmis- tai eläinpopulaatio on suuri, kokonaiskulutuskin on runsasta. Euroopan unionin ympäristössä olevia lääkkeitä koskevassa strategiassa tuodaankin esiin, että vaikka mikrobilääkkeiden käyttö yhtä eläintä kohti vähenisi, kotieläinten lukumäärän merkittävä kasvu saattaa silti johtaa kokonaiskulutuksen kasvuun. Toisaalta tehokkaiden ja turvallisten antibioottien ja muiden lääkkeiden saatavuus asianmukaiseen käyttöön on myös ihmis- ja eläinoikeuskysymys. (Euroopan komissio 2019)

Itämeren rantavaltioista Venäjän osalta on heikosti saatavilla luotettavaa tietoa antibioottien kulutuksesta. Joidenkin arvioiden mukaan eläinproteiinin kasvava kysyntä Venäjällä voi johtaa tuotantoeläinten määrän kasvuun ja eläinten hoitoon tarkoitettujen mikrobilääkkeiden kulutuksen tuplaantumiseen vuoteen 2030 mennessä (van Boeckel *et al.* 2015). Pietarilaisista jätevesinäytteistä on havaittu mikrobilääkkeitä samassa suuruusluokassa kuin muissakin Itämeren rantavaltioissa (Unesco & HELCOM 2017).

### 3.2 Antibioottiresistenssin mekanismit

Antibioottiresistenssi on bakteerin luontainen selviytymismekanismi paitsi muiden mikrobien, myös sen itsensä tuottamia antibiootteja vastaan. Resistenssiä säätelevät bakteerin geenit, ja resistenssi voi kehittyä spontaanien mutaatioiden tai liikkuvien geneettisten elementtien (engl. mobile genetic elements, MGEs) horisontaalisen siirron kautta. (Madigan *et al.* 2019, s. 254–255) Liikkuvia geneettisiä elementtejä ovat esimerkiksi transposonit ja bakteerien plasmidit. Horisontaalinen geeninsiirto tarkoittaa bakteereille yleisiä mekanismeja, joissa geneettistä materiaalia vaihdetaan eri organismien ja lajien välillä - esimerkiksi *E. coli*n genomista viidesosa on peräisin muilta viimeisen 100 miljoonan vuoden aikana eläneiltä bakteerilajeilta. Liikkuvan geneettisen elementin liittyminen DNA:n koodaavaan sekvenssiin tai säätelyalueeseen voi myös itsessään aiheuttaa mutaatioita. (Alberts *et al.* 2019, s. 307–309, 315, 338) Horisontaalinen geeninsiirto voi tapahtua esimerkiksi konjugaatiossa solu-solu-kontaktissa tai transformaation myötä, jolloin bakteerisolu ottaa vastaan vapaata, jonkin toisen solun erittämää DNA:ta ympäristöstään (Alanis 2005).

Resistenssimekanismit voidaan jakaa neljään kategoriaan. Antibiootin vaikutuskohteen modifikaatio on tyypillisesti seurausta spontaanista mutaatiosta, jolloin valintapaine kohdistuu mutatoituneisiin bakteereihin (Madigan *et al.* 2019, s. 254–255). Kun bakteeri pysyy muuttamaan esimerkiksi antibiootin kohdereseptorin rakennetta, antibiootti ei pysty sitoutumaan eikä vaikuttamaan bakteerin toimintaan (Alanis 2005). Liikkuvat geneettiset elementit taas usein koodaavat antibioottien rakenteeseen inaktiivisesti vaikuttavia entsyymejä, kuten beetalaktamaasia, jonka sitoutuminen beetalaktaamirakenteeseen antibioottiin estää antibioottia toimimasta (Madigan *et al.* 2019, s. 254–255).

Bakteeri voi myös poistaa antibiootin solusta niin kutsutun efflux-pumpun avulla tai hyödyntää vaihtoehtoisia metabolisia reittejä silloin, kun antibiootin vaikutuskohde ei ole välttämätön bakteerin selviytymisen tai kasvun kannalta. Efflux-pumppujen tiedetään pystyvän siirtämään esimerkiksi tetrasykliineihin, makrolideihin ja fluorokinoloneihin kuuluvia antibiootteja ulos solusta (Alanis 2005). Yksi metisilliiniresistenttien *Staphylococcus aureus* (MRSA) -bakteerien resistenssimekanismista taas perustuu plasmideista ja integroituneesta virus-DNA:sta erillisen, kromosomaalisen saarekkeen toimintaan. Saareke koodaa metisilliinin vaikutuskohteenä olevalle proteiinille vaihtoehtoista *MecA*-proteiinia, jota metisilliini tai muut beetalaktaamirakenteiset antibiootit eivät tunnista. (Madigan *et al.* 2019, s. 254–255, 292)

Bakteerien kyky kasvaa biofilminä voi kiihdyttää antibioottiresistenssiä entisestään, ja tyypillisesti biofilmiä muodostavien bakteerien, kuten *Pseudomonas aeruginosan* aiheuttamia infektioita onkin vaikeaa hoitaa. Biofilmin eksopolysakkaridimatriksi ja bakteerien efflux-pumput voivat vahvistaa antibioottiresistenssiä myös yhdessä: polysakkaridimatriksi vähentää antibioottien läpäisevyyttä, ja jotkin efflux-pumput toimivat aktiivisemmin silloin, kun bakteeri kasvaa biofilminä. (Madigan *et al.* 2019, s. 251, 255) Bakteriokannan altistuessa antibiooteille esimerkiksi vesiympäristöön päätyneiden antibioottijäämien takia bakteerit voivat hyödyntää ryhmäviestintää (engl. quorum sensing) muodostaakseen biofilmin, jossa resistenssigeenit siirtyvät horisontaalisesti resistenteistä bakteereista toisiin bakteereihin (Adegoke *et al.* 2018). Pienetkin, alle inhiboivan konsentraation jäävät antibioottipitoisuudet voivat vaikuttaa bakteerien ryhmäviestintään, biofilmin muodostukseen, geeninsiirtoon ja muihin bakteerin antibioottiherkkyteen vaikuttaviin mekanismeihin (Andersson & Hughes 2014).

### 3.3 Antibioottiresistenssi terveysuhkana

Antibioottien tuotannon ja kehitystyön edetessä niiden saatavuus on kasvanut merkittävästi, ja antibioottien laajamittainen, toisinaan virheellinenkin käyttö on johtanut antibioottiresistenttien bakteerikantojen kehittymiseen ja merkittävään terveysuhkaan (Alanis 2005). Antibioottiresistenssi on kasvava ongelma erityisesti kehittyvässä maissa, missä erilaiset lääketieteelliset, sosiaaliset ja taloudelliset tekijät, kuten infektioitautien runsas määrä, heikommat terveydenhuolto-, sanitaatio- ja hygieniäkäytännöt ja sosiaalinen köyhyys luovat otolliset olosuhteet resistenssin leviämiseksi (Carvalho & Santos 2016). Kehittyvässä maissa antibiootteja voi olla myös helpommin saatavilla verrattuna teollisuusmaihin, joissa antibiootit usein ovat reseptilääkkeitä (Alanis 2005), mikä yhdistettynä matalaan tietoisuuteen antibioottiresistenssistä lisää antibioottien virheellistä käyttöä (WHO 2015).

Keuhkokuumetta, virtsatientulehduksia ja muita yleisimpiä infektioita aiheuttavien bakteerien on raportoitu olevan merkittävässä määrin resistenttejä infektioiden hoidossa tyypillisesti käytetyille antibiooteille lähes kaikkialla maailmassa (WHO 2014). Globaalisti yleisimmät antibioottiresistentit bakteerit, resistenssin kohteena olevat antibiootit ja niihin liittyvät infektiot on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3. *Yhteiskunnassa ja sairaaloissa yleisimmät antibioottiresistentit bakteerit, niiden hoidossa käytetyt antibiootit ja yleisimmät näihin bakteereihin liittyvät infektiot (WHO 2014).*

Resistentti bakteeri	Antibiootit	Yleisimmät bakteerien aiheuttamat infektiot
<i>Escherichia coli</i>	Kefalosporiinit, fluorokinolonit	Virtsatientulehdus, verenmyrkytys
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Kefalosporiinit, karbapeneemit	Keuhkokuume, verenmyrkytys, virtsatientulehdus
<i>Staphylococcus aureus</i>	Metisilliini	Haavan infektio, verenmyrkytys
<i>Streptococcus pneumonia</i>	Penisilliini	Keuhkokuume, aivokalvontulehdus, korvatulehdus
<i>Salmonella</i> -suku (pl. typhi, engl. nontyphoidal)	Fluorokinolonit	Ruoka-aiheinen ripuli, verenmyrkytys
<i>Shigella</i> -suku	Fluorokinolonit	Ripuli ("bakteeripunatauti")
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Kefalosporiinit	Tippuri

Kolmannen sukupolven kefalosporiinille resistenttejä *E. coli*- ja *K. pneumoniae* -kantoja raportoitiin WHO:n selvityksessä kaikkein kattavimmin. Resistenssin levinneisyyden takia näiden bakteerien aiheuttamiin infektioihin on vain vähän hoitovaihtoehtoja, ja ne ovat tyypillisesti rajoitetummin saatavilla, kalliimpia sekä saattavat kiihdyttää resistenssiä entisestään. Toisaalta WHO:n datassa on alueellisia puutteita, jotka johtuvat mm. puutteellisista seurantakäytännöistä. Kattavan maailmanlaajuisen seurannan puute on haaste antibioottiresistenssin hallinnalle ja monitoroinnille. (WHO 2014)

Antibioottiresistenssi ei ole ollut odottamaton ilmiö, sillä jo penisilliinin vuonna 1929 löytänyt Alexander Fleming varoitti Nobel-palkintoluennollaan bakteerien kyvystä kehittyä resistenteiksi altistuessaan maltillisille määrille penisilliiniä (Fleming 1945). Vuosikymmeniä jatkunut valintapaine on johtanut paitsi antibioottiresistenssin leviämiseen, myös moniresistenttien patogeenien kehittymiseen. Moniresistentit bakteerit kehittävät tyypillisesti mutaatioiden kautta korkean resistenssin juuri niille antibiooteille, joita niiden aiheuttamiin infektioihin yleensä suositellaan. Moniresistenteistä bakteereista osa ei vastaa edes laajakirjosiin antibiootteihin, mikä vähentää hoitovaihtoehtoja ja johtaa kasvaamaan sairastavuuteen ja kuolleisuuteen. Moniresistenttien bakteerikantojen, kuten vakavia infektioita niin kehittyvissä kuin teollisuusmaissa aiheuttavan *M. tuberculosis* -kantojen vaikutukset näkyvät myös taloudessa, sillä niiden aiheuttamien infektioiden hoito edellyttää usein pidempiä ja kalliimpia sairaalajaksoja. (Davies & Davies 2010)

Suurin osa EU-maista osallistuu vakiintuneisiin, kansallisiin ja kansainvälisiin antibioottiresistenssin seurantaohjelmiin, ja seurantaa kehitetään myös Euraasian alueella, Venäjä mukaan lukien (WHO 2014). Seurantatyöstä huolimatta antibioottiresistenssin arvioidaan olevan yksi suurimpia kansanterveyden uhkia myös EU/EEA-alueella, jossa on havaittu korkeita resistenssitasoja tietyille yleisille bakteerilajeille (ECDC 2019). Antibioottiresistenttien bakteerien arvioidaan aiheuttavan 33 000 kuolemaa vuosittain Euroopassa. Eniten kuolemia aiheutuu kolmannen sukupolven kefalosporiineille resistenttien

*E. coli* -kantojen ja MRSA-bakteerien takia. Merkittäviä kuolleisuusmääriä aiheuttavat myös karbapeneemille resistentit *P. aeruginosa* -kannat sekä kolmannen sukupolven kefalosporiineille resistentit *K. pneumoniae* -kannat. Antibioottiresistenttien bakteerien aiheuttamia infektioita havaitaan eniten vastasyntyneillä ja yli 65-vuotiailla. (Cassini *et al.* 2019)

Euroopassa on havaittu viime vuosina sekä positiivisia että negatiivisia kehityskulkuja antibioottiresistenssin suhteen. Esimerkiksi ihmisistä eristettyjen, ampicilliini- ja tetrasykliiniresistenttien *Salmonella* -bakteerien määrä on vähentynyt useissa maissa vuosina 2013–2018. Toisaalta varsinkin ihmisistä eristetyissä *Salmonella*- ja *Campylobacter* -sukujen bakteereissa resistenssi siprofloksasiinille on yleistynyt vuosina 2016–2018. Itämeren rantavaltioista resistenssin yleistymistä on havaittu Suomessa, Saksassa, Liettuassa ja Virossa. Siprofloksasiini kuuluu fluorokinoloneihin, jotka ovat tärkeimpiä *Salmonellan* aiheuttamien infektioiden hoidossa käytettyjä antibiootteja. Euroopassa ihmisistä eristetyistä *Salmonella* -bakteereista myös lähes kolmasosan on havaittu olevan moniresistentejä (2018). (ECDC 2020b)

Pohjois-Euroopassa resistenssitaso on matalampi kuin Etelä- ja Itä-Euroopassa (ECDC 2019). Väkilukuun suhteutettuna Itämeren maissa antibioottiresistenttien bakteeri-infektioiden aiheuttamia haittapainotettuja elinvuosia (engl. disability-adjusted life year, DALY) on verraten vähän, ja kuolleisuusarvioissa EU/EEA-maiden mediaanin ylittää Itämeren rantavaltioista vain Puola, jossa antibioottiresistenttien bakteerien arvioidaan aiheuttavan noin 2200 kuolemaa vuodessa (Cassini *et al.* 2019).



## 4. ANTIBIOOTTIEN ESIINTYMINEN JA RISKIT VESIYMPÄRISTÖISSÄ

Antibiootteja on havaittu erilaisissa vesiympäristöissä laajalti maailmassa. Pitoisuuksissa on suurta vaihtelua mantereiden ja maiden välillä: esimerkiksi Aasian kehittyvien maiden pintavesissä antibiootteja on havaittu jopa satoja tai tuhansia mikrogrammoja litrassa, Euroopassa suuruusluokan ollessa tyypillisesti vain murto-osan tästä. Globaalissa tarkastelussa esimerkiksi erytromysiinin, amoksisilliinin, tetrasykliinin, oksytetrasykliinin, ofloksasiinin, siprofloksasiinin, sulfametoksatsolin ja trimetopriimin havaittujen mediaanipitoisuuksien mediaanipitoisuus on noin 10 ng/L, ja maksimipitoisuuksien mediaanipitoisuus noin 10–100 ng/L. (Kovalakova *et al.* 2020) Antibioottien muodostama riski ympäristölle ja resistenssin kehittymiselle on yhdistekohtainen, ja riskianalyysiin liittyy monia erilaisia epävarmuustekijöitä (Bengtsson-Palme & Larsson 2016). Kirjallisuudessa on kuitenkin esitetty arvioita haitattomista pitoisuuksista, joihin vertaamalla antibioottien ympäristöpitoisuuksien aiheuttamaa riskiä on mahdollista arvioida.

Tässä luvussa tutustutaan antibioottien aiheuttaman ympäristöriskin arviointiin erityisesti resistenssin kehittymisen näkökulmasta, perehdytään Itämeren alueella vesiympäristöistä havaittuihin antibioottimääriin ja niiden muodostamaan riskiin sekä tarkastellaan kirjallisuudessa esitettyjä arvioita siitä, miten ihmiset ja eläimet voivat altistua vesiympäristöissä esiintyville antibiooteille sekä antibioottiresistenteille bakteereille ja geeneille. Lopuksi käsitellään vesiympäristöihin kohdistuvan antibioottikuorman hallintakeinoja.

### 4.1 Antibioottien aiheuttaman riskin arviointi

Ympäristön antibioottijäämien ja resistenttien bakteerien aiheuttaman riskin arviointiin on useita eri metodeja ja malleja, kuten ympäristöstä havaittujen antibioottikonsentraatioiden ja resistenttien bakteerien määrien analysointi (O'Flaherty & Cummins 2017). Toisaalta ympäristön rooli antibioottiresistenssin leviämisessä on tunnistettu vasta hiljattain (Ashbolt *et al.* 2013), ja monet antibioottien ja muiden lääkeaineiden ympäristöpäästöjen riskinarviointityökalut on ensisijaisesti kehitetty lääkeaineiden ympäristöriskien, kuten ekotoksisuuden arviointiin (O'Flaherty & Cummins 2017). Vesiympäristöistä löytyvien antibioottiresistenttien bakteerien ja resistenssigeenien aiheuttamaan terveysriskiin liittyykin vielä tietopuutteita, mikä edellyttää lisätutkimusta eri metodeista sekä kehitystyötä riskimallinnusten eteen (O'Flaherty & Cummins 2017).

Lääkeaineiden ekotoksisuusarvioinnissa käytettyä riskiosamäärän käsitettä (EMA 2006) voi kuitenkin hyödyntää myös antibioottiresistenssin muodostumisen riskiä arvioidessa. Siinä riskiä arvioidaan vertaamalla ympäristöstä mitattua tai arvioitua antibioottipitoisuutta haitattomaan pitoisuuteen. Riskiosamäärä RQ (engl. risk quotient) tarkoittaa riskiä resistenssin evoluutiolle tietyn antibiootin suhteen, ja se lasketaan kaavalla

$$RQ = \frac{MEC}{PNEC_{(RS)}}, \quad (1)$$

jossa MEC tarkoittaa antibiootin mitattua pitoisuutta näytteessä (engl. measured environmental concentration) ja  $PNEC_{(RS)}$  kirjallisuusarvoa haitattomalle pitoisuudelle (engl. predicted no-effect concentration for resistance selection). Kun  $RQ \geq 1$ , resistenssin evoluutiolle on korkea riski, sillä antibioottikonsentraatio ylittää haitattoman pitoisuuden.  $0,1 \leq RQ < 1$  tarkoittaa kohtalaista riskiä ja alle 0,1 jäävä RQ alhaista riskiä. (Kairigo *et al.* 2020; Rodriguez-Mozaz *et al.* 2020).

Tilanteissa, joissa antibioottipitoisuus on mitattu jätevedenpuhdistamon effluentista tai antibioottikuormaa arvioidaan esimerkiksi käyttömäärien perusteella, MEC-arvon sijaan käytetään PEC-arvoa (engl. predicted environmental concentration). PEC-arvon määrittämisessä puhdistamon effluenteista mitattujen pitoisuuksien kohdalla hyödynnetään purkuvesistön ja effluentin suhteen huomioivaa laimenemiskerrointa (Rodriguez-Mozaz *et al.* 2020). Lääkeaineiden myyntitilastoihin perustuvaan PEC-laskentaan liittyy enemmän epävarmuuksia, ja ympäristöstä mitatut pitoisuudet ovat tyypillisesti pienempiä kuin laskennalliset arvot (Vieno *et al.* 2020). Toisaalta myös mitattuihin pitoisuuksiin liittyy epävarmuutta, joka syntyy esimerkiksi erilaisista analyysimenetelmistä. Antibioottijäämät ovat kemiallis-fysikaalisilta ominaisuuksiltaan hyvin erilaisia, ja niiden tehokas monitorointi vesiympäristöissä vaatiikin vielä standardianalyysimenetelmien kehittämistä. Pintavesinäytteet ovat tyypillisesti kompleksisia sisältäessään esimerkiksi kiinteitä partikkeleita, lipidejä ja mikro-organismeja, mikä tekee niiden analysoinnista haastavaa ja aikaa vievää. (Szymańska *et al.* 2019) Standardianalyysimenetelmien puute tuo epävarmuutta myös eri tutkimusten raportoimien pitoisuuksien vertailuun (Rodriguez-Mozaz *et al.* 2020). Antibioottien ympäristökuorma voi myös olla todellisuudessa mitattuja pitoisuuksia suurempi, jos analyysi huomioi vain alkuperäisen, aktiivisen aineen molekyyli muodon, eikä keskeisimpiä biomuuntumistuotteita eli metaboliitteja (Sikanen *et al.* 2020).

Arvioita ekotoksisesti haitattomista pitoisuuksista lääkeaineille on esitetty kirjallisuudessa useita, ja Euroopan Unioni edellyttää ekotoksisuustesteihin perustuvaa riskinarviointia uusilta lääkeaineilta myyntilupahakemuksen yhteydessä (EMA 2006). Ekotoksisesti haitattomatkin pitoisuudet voivat kuitenkin edistää resistenssin kehittymistä

(Bengtsson-Palme & Larsson 2016). Myös alle inhiboivan konsentraation jäävät antibioottimäärät vesiympäristössä voivat aiheuttaa valintapaineen antibioottiresistenssille (Andersson & Hughes 2014; Khan *et al.* 2017). Inhiboivaa konsentraatiota alhaisemmat antibioottipitoisuudet voivat myös lisätä mutaatioiden, rekombinaation ja horisontaalisen geeninsiirron määrää bakteeriyhteisössä (Andersson & Hughes 2014).

Bengtsson-Palme ja Larsson (2016) ovat esittäneet 111 antibiootille ja joillekin antibiootikombinaatioille resistenssin valintapaineen näkökulmasta haitattomia  $PNEC_{(RS)}$ -arvoja, joita on mahdollista hyödyntää esimerkiksi ympäristöriskin arvioinnissa ja ympäristönormien määrittämisessä.  $PNEC_{(RS)}$ -arvot on johdettu kokeellisesti määritetyistä, kasvua inhiboivista minimipitoisuuksista (engl. minimal inhibitory concentrations, MICs), sillä kasvua inhiboivan tai tappavan antibiootikonsentraation tiedetään aiheuttavan valintapaineen koko bakteeriyhteisön tasolla.  $PNEC_{(RS)}$ -arvojen mukaan eri antibioottien selektiivisyyspotentiaaleissa on suuria eroja, sillä yhdistekohtaiset  $PNEC_{(RS)}$ -pitoisuudet vaihtelevat 8 ng/L ja 64 µg/L välillä, ja ne ovat tyypillisesti ekotoksisuutta kuvaavia  $PNEC$ -arvoja pienempiä. (Bengtsson-Palme & Larsson 2016) Yhdistekohtaisten erojen takia eri antibioottien pitoisuuksia ei voi suoraan verrata keskenään riskiä arvioidakseen – suurempi pitoisuus ei välttämättä tarkoita suurempaa riskiä.

Lähtödata ja laskentamenetelmät vaikuttavat olennaisesti  $PNEC$ -arvoihin. Esimerkiksi Bengtsson-Palmen ja Larssonin (2016)  $PNEC_{(RS)}$ -arvojen perustana olevat MIC-arvot on saatu laboratorio-oloissa, joissa bakteereilla on runsaasti ravintoa saatavilla. Vesiympäristössä selektio tapahtuu todennäköisesti hitaammin, ja bakteerien hitaamman kasvun takia valintapaineen aiheuttava konsentraatioväli voi olla pienempi (Bengtsson-Palme & Larsson 2016). Ympäristössä bakteereihin voi kohdistua myös antibioottialtistusta voimakkaampia valintapaineita (Le Page *et al.* 2017). Toisaalta esimerkiksi tetrasykliinit, sulfonamidit ja fluorokinolonit voivat olla ympäristössä hyvin pysyviä, jolloin niiden aiheuttama valintapaine bakteeriyhteisöihin voi olla krooninen. Myös adsorptio esimerkiksi lietteen tai sedimentin kiinteisiin partikkeleihin voi johtaa antibioottijäämien kumuloitumiseen ympäristössä. (Kümmerer 2009). Tutkittua tietoa kroonisen valintapaineen, antibioottien yhdistelmien tai adsorption vaikutuksista resistenssin kehittymiselle on rajoitetusti (Bengtsson-Palme & Larsson 2016).

Bengtsson-Palmen ja Larssonin (2016)  $PNEC_{(RS)}$ -arvoja on käytetty laajalti kirjallisuudessa myös aivan viime vuosina (Söregård *et al.* 2019; Kairigo *et al.* 2020; Rodriguez-Mozaz *et al.* 2020). Niiden on arvioitu olevan tehokas ja esimerkiksi resistenssimekanismeja koskevan nykytiedon valossa toimiva metodi riskinarviointiin, kun arvojen taustalla olevat oletukset, kuten kasvun inhiboinnin yhteys valintapaineeseen, sekä esimerkiksi kokeellisen testaamisen puute huomioidaan (Le Page *et al.* 2017).

## 4.2 Antibiootit Itämeressä ja sen rantavaltioiden vesistöissä

Euroopassa vesiympäristöistä havaittujen antibioottien konsentraatiot ovat tyypillisesti suuruusluokkaa ng/L - µg/L. Koska antibioottipäästöt ovat yhteydessä antibioottien käyttöön (Kairigo *et al.* 2020), vesistöihin päätyvissä antibiooteissa voi olla paikallista vaihtelua sen mukaan, mitä antibiootteja alueella käytetään. Ihmis- ja eläinlääketieteessä paljon käytettyjä kinoloneja, sulfonamideja ja trimetopriimiä analysoidaan ja havaitaan Euroopassa eniten. Pitoisuuksissa voi olla huomattavaakin vaihtelua vuoden aikana, sillä niin sää- ja virtausolosuhteet kuin tiettyjen tartuntatautienkin kausivaihtelu vaikuttaa vesiympäristöissä havaittaviin antibioottimääriin (Carvalho & Santos 2016; Rodriguez-Mozaz *et al.* 2020; Äystö *et al.* 2020b). Jokivesissä virtaama vaikuttaa siihen, miten antibiootit sekoittuvat ja laimenevat vedessä, ja siksi suurimmat pitoisuudet havaitaan tyypillisesti kuivaan aikaan, virtaaman ollessa matala (Rodriguez-Mozaz *et al.* 2020; Äystö *et al.* 2020b).

Vuosina 2000–2016 Itämeren rantavaltioiden jokivesistä on havaittu mm. kinoloneista ofloksasiiniä, enrofloksasiinia, norfloksasiinia ja siprofloksasiinia ja sulfonamideista sulfametoksatsolia ja sulfadiamiiniä. Muista antibioottiryhmistä analysoituja ja havaittua antibiootteja ovat trimetopriimin ohella esimerkiksi makrolidit klaritromysiini, erytromysiini, roksitromysiini ja atsitromysiini, linkosamideihin kuuluva klindamysiini sekä beeta-laktaamiantibiootit flukloksasilliini ja piperasilliini. Merivesistä taas on havaittu esimerkiksi klaritromysiiniä, sulfametoksatsolia ja sulfadimetoksiiniä. (Carvalho & Santos 2016)

Antibioottien ympäristövaikutuksia ja -pitoisuuksia Itämeren alueella on tutkittu myös viime vuosina. Ek Henning *et al.* (2020) tutkimuksessa Itämeren alueen vesiympäristöistä korkeimmat pitoisuudet mitattiin klaritromysiinille, trimetopriimille ja linkomysiinille puolalaisista jokivesinäytteistä, tetrasykliinin ja doksisykliinin yhteispitoisuudelle rannikkovesinäytteestä Ruotsissa sekä eritromysiinille rannikkovesinäytteestä Suomessa. Kaikkiaan 15 analysoidun ihmis- ja eläinlääketieteessä käytetyn antibiootin joukosta klaritromysiinin ja ofloksasiinin pitoisuudet ylittivät tutkimuksessa käytetyt, ekotoksisesti haittottomaksi arvioidut pitoisuudet, joskaan riskiä antibioottiresistenssin kehittymiselle ei tutkittu. Vertaaminen Bengtsson-Palmen ja Larssonin (2016)  $PNEC_{(RS)}$ -arvoihin kuitenkin osoittaa esimerkiksi joidenkin klaritromysiinille mitattujen pitoisuuksien muodostavan jopa korkean riskin resistenssin kehittymiselle. Toisaalta esimerkiksi Söregård *et al.* (2019) ruotsalaisista jokivesistä mitaamat pitoisuudet klaritromysiinille, klindamysiinille, erytromysiinille ja trimetopriimille olivat vain sadas- tai tuhannesosia niiden  $PNEC_{(RS)}$ -arvoista. Antibioottien ympäristöpitoisuuksissa onkin alueellisia eroja myös Itämeren alueen sisällä. Myös näytteenoton ajankohta vaikuttaa havaittuun pitoisuuteen. Alueellisia eroja voivat selittää esimerkiksi antibioottien käyttömäärä maassa sekä kausivaihtelu,

niin säästä ja virtauksesta syntyvien laimenemisolosuhteiden kuin tautien kausivaihtelun suhteen.

Ympäristöön päätyvät antibioottimäärät vaikuttavat olevan yhteydessä paitsi käyttömääriin, myös jätevedenpuhdistuksen olemassaoloon ja tehoon. Kairigo *et al.* (2020) vertailivat Keniassa, Sambiassa ja Suomessa tutkituista vesistönäytteistä seitsemää antibioottia ja arvioivat niiden aiheuttamaa riskiä antibioottiresistenssin muodostumiselle. Keniasta ja Sambiasta otettujen näytteiden antibioottipitoisuudet olivat moninkertaisia Suomesta saatuihin pitoisuuksiin verrattuna, ja riski antibioottiresistenssin muodostumiselle Suomessa arvioitiin enimmäkseen matalaksi, mutta Keniassa ja Sambiassa suureksi puutteellisen jätevedenkäsittelyn, suuren väestötiheyden ja tautikuorman takia. Itämeren alueella riskin voidaan olettaa olevan matalampi paitsi kattavan jätevedenkäsittelyn ja infektioitautien vähäisemmän määrän, myös antibioottien rajoitetumman käytön takia.

Antibioottien, resistenttien bakteerien ja resistenssigeenien esiintymistä jätevedenpuhdistamoilla on selvitetty useissa tutkimuksissa (Carvalho & Santos 2016). Rodriguez-Mozaz *et al.* (2020) tutkimuksessa suomalaisisten yhdyskuntajätevedenpuhdistamojen effluenteista mitatut antibioottipitoisuudet olivat keskimäärin 3,2–308 ng/L. Näistä pienin pitoisuus mitattiin pipemiidihapolle ja suurin kefaleksiinille. Tutkimuksessa ympäristöön kohdistuvaa antibioottikuormaa ja sen aiheuttamaa painetta resistenssin kehittymiseen arvioitiin purkuvesistössä tapahtuva veden laimeneminen laskennallisesti huomioiden (ks. luku 4.1), jolloin kaikki riskiosamäärät saivat arvon 0,00.

Itämerestä ja Itämeren rantavaltioiden vesistöistä 2010- ja 2020-luvuilla havaittuja antibiootteja ryhmittelyineen on esitetty taulukossa 4. Taulukon vertailussa ovat ne tutkimukset, joiden osalta tässä työssä esitetään myöhemmin myös riskiosamäärät. Eurooppalaisissa tutkimuksissa yleisesti paljon analysoidut ja havaitut trimetopriimi, sulfonamidit ja kinolonit (Carvalho & Santos 2016) korostuvat myös taulukon 4 tutkimuksissa. Myös linkosamideja ja EU:n vesipuidedirektiivin tarkkailulistalle vuodesta 2015 kuuluneita makrolideja on taulukon 4 koonnin mukaan tutkittu ja havaittu useassa eri tutkimuksessa ja Itämeren alueella.

Euroopassa merkittäviä kuolleisuusmääriä aiheuttavien bakteeri-infektioiden hoidossa käytettyjä kefalosporiineja, metisilliiniä ja karbapeneemiä on analysoitu taulukon 4 tutkimuksissa melko vähän tai ei ollenkaan. Toisaalta kaikissa tutkimuksissa analysoitiin myös sellaisia antibiootteja, joita ei havaittu tai joita havaittiin alle käytössä olleen analyysimenetelmän määrittämisen rajan. Esimerkiksi Kairigon *et al.* (2020) tutkimuksessa suo-

malaisista vesistöistä ei havaittu amoksisilliiniä, tetrasykliiniä tai doksisykliiniä, ja Ek Henning *et al.* (2020) mukaan kaikissa mukana olleessa kuudessa maassa (Latvia, Puola, Ruotsi, Saksa, Suomi, Viro) siprofloksasiinin pitoisuudet olivat alle määrittämissä rajan.

Taulukko 4. *Itämerestä ja Itämeren rantavaltioiden vesistöistä havaittuja antibiootteja.*

Antibioottiryhmä	Antibiootti	Ek Henning et al. (2020)	Kairigo et al. (2020)	Löfgren & Gottby (2012)	Rodriguez-Mozaz et al. (2020)	Söregård et al. (2019)	Unesco & HEL-COM (2017)
Sulfonamidit	Sulfametoksatsoli		x	x			x
	Sulfadiatsiini						x
	Sulfadiamiidiini						x
	Sulfapyridiini				x		
Trimetopriimit	Trimetopriimi		x	x	x	x	x
Kefalosporiinit	Kefaleksiini				x		
Linkosamidit	Klindamysiini			x	x	x	x
	Linkomysiini	x					
Makrolidit	Atsitromysiini				x		x
	Erytromysiini	x				x	x
	Klaritromysiini	x		x	x	x	x
	Roksitromysiini						x
(Fluoro)kinolonit	Norfloksasiini		x				x
	Ofloksasiini	x			x		x
	Pipemiidihappo				x		
	Siprofloksasiini	x	x		x		x
Nitroimidatsolit	Metronidatsoli				x		
Tetrasykliinit	Tetrasykliini				x		x
	Tetrasykliini/doksisykliini	x					
Eläinlääkin- nässä käytetyt	Tiamuliini	x					
	Tylosiini	x					

Suurin osa vesistöistä analysoiduista, taulukon 4 mukaisten antibioottien pitoisuuksista ei ylitä  $PNEC_{(RS)}$ -arvoja, mutta poikkeuksen muodostavat siprofloksasiini ja klaritromysiini (Ek Henning *et al.* 2020; Kairigo *et al.* 2020). Vähintään kohtalaisen riskin muodostavia antibioottipitoisuuksia on havaittu sisämaan vesistöissä Suomessa, Ruotsissa, Latviassa ja Saksassa. Taulukkoon 5 on koottu Itämeren rantavaltioiden vesistöistä ja Itämerestä analysoiduista näytteistä havaitut, kohtalaisen tai korkean riskin muodostavat antibiootit, havaittuja pitoisuuksia ja niistä johdettuja riskiosamääriä sekä sellaisten näytteiden lukumäärä, joiden osalta riskimäärä on korkea. Kaikki tässä työssä tarkastelluissa tutkimuksissa havaitut antibioottipitoisuudet on koottu liitteeseen 2. Riskiosamäärät resistenssin kehittymiselle on laskettu kaavan 1 ja liitteen 1  $PNEC_{(RS)}$ -arvojen (Bengtsson-Palme & Larsson 2016) mukaan.

Taulukko 5. *Itämerestä ja Itämeren rantavaltioiden vesistöistä analysoidut, kohtalaisen ( $0,1 \leq RQ < 1$ ) tai korkean ( $RQ > 1$ ) riskin resistenssin evoluutiolle muodostavat antibiootit, niiden pitoisuudet sekä keskiarvo- ja maksimipitoisuuksista johdetut riskiosamäärät. Korkean riskin muodostavat riskiosamäärät on lihavoitu. Havaittu/analysoitu ilmoittaa kultakin näytteenotto paikalta otettujen näytteiden kokonaismäärän sekä sen, kuinka monessa näytteessä antibioottia havaittiin yli määrittämissä rajan, ja  $n(RQ > 1)$  ilmoittaa niiden näytteiden lukumäärän, joista mitattu antibioottipitoisuus tarkoittaa korkeaa riskiä.*

Antibiootti	Näytteenotto paikka	Havaittu/ analysoitu (kpl)	Mitattu pitoisuus MEC <sub>ka</sub> , ng/L	Pitoisuuksien vaihteluväli, ng/L	RQ <sub>ka</sub>	RQ <sub>max</sub>	n(RQ>1)
Siprofloksasiini	Jyväsjärvi ja Päijänne, Suomi <sup>2</sup>	-/12*	100	-	<b>1,56</b>	-	-
Erytromysiini	Jokivedet Itämeren alueella <sup>3</sup>	8/231	>50	-	>0,05	-	-
Klaritromysiini	Rokitnica- ja Vistula-joet, Puola <sup>1</sup>	6/6	113,88	0,38–590	0,46	<b>2,36</b>	1
	Vantaanjoen vesistö, Suomi <sup>1</sup>	18/18	26,91	0,95–100	0,11	0,40	0
	Warnow- ja Tollense-joet, Saksa <sup>1</sup>	6/10	20,29	0,52–46	0,08	0,18	0
	Lielupe-joen valuma-alue, Latvia <sup>1</sup>	11/14	14,93	0,004–100	0,06	0,40	0
Norfloksasiini	Jyväsjärvi ja Päijänne, Suomi <sup>2</sup>	/12	100	-	0,2	-	-
Ofloksasiini	Rokitnica- ja Vistula-joet, Puola <sup>1</sup>	2/6	48,5	36–61	0,10	0,12	0
	Lielupe-joen valuma-alue, Latvia <sup>1</sup>	2/14	46,5	19–74	0,09	0,15	0
	Motala Ström -valuma-alue, Ruotsi <sup>1</sup>	6/14	114,17	15–340	0,20	0,70	0
Roksitromysiini	Jokivedet Itämeren alueella <sup>3</sup>	4/16	147	-	0,15	-	-
Trimetopriimi	Jyväsjärvi ja Päijänne, Suomi <sup>2</sup>	/12	100	-	0,2	-	-
	Vantaanjoen vesistö, Suomi <sup>1</sup>	18/18	15,41	0,9–83	0,03	0,17	0
	Rokitnica- ja Vistula-joet, Puola <sup>1</sup>	3/6	26,42	0,26–54	0,05	0,11	0
	Lielupe-joen valuma-alue, Latvia <sup>1</sup>	5/14	18,2	1,1–58	0,04	0,12	0
	Jokivedet Itämeren alueella <sup>3</sup>	12/208	>50	-	>0,10	-	-

<sup>1</sup>Ek Henning et al. (2020) <sup>2</sup>Kairigo et al. (2020) <sup>3</sup>Unesco & HELCOM (2017). Unescon ja HELCOMin tutkimuksessa ei eritelty näytteenotto paikkoja useista eri maista otetuille jokivesinäytteille. \*Vain näytteiden kokonaismäärä tiedossa

Jyväsjärvestä ja Päijänteestä analysoidun siprofloksasiinin osalta tiedossa ei ole yksittäisiä mittaustuloksia, joten riskiosamäärää voi arvioida vain mittaustulosten keskiarvon perusteella. Keskiarvopitoisuus ja -riskiosamäärä antavat yksittäisiä mittaustuloksia yleisemmän kuvan vesistöön kohdistuvasta kuormituksesta. Keskiarvojen taustalla voi kuitenkin olla yksittäisiä, kriittisemmän kuorman tilanteita, minkä takia myös maksimi-arvojen tarkastelu on tärkeää (Rodriguez-Mozaz *et al.* 2020). Esimerkiksi taulukon 5 koonnin perusteella klaritromysiinin keskimääräiset riskiosamäärät viestivät kohtalaisesta riskistä, mutta maksimipitoisuuksista ja -riskiosamääräistä havaitaan Rokitnica- ja Vistulajoissa esiintyneen antibiootteja toisinaan myös korkean riskin muodostavissa pitoisuuksissa. Vastaavasti trimetopriimille mitatut pitoisuudet merkitsevät tyypillisesti alhaista riskiä, mutta esimerkiksi Vantaanjoen vesistöstä trimetopriimiä on havaittu myös kohtalaisen riskin muodostavissa pitoisuuksissa.

Merivedestä analysoidut pitoisuudet ovat tyypillisesti matalampia ja riskiosamäärät siten hyvin alhaisia tai olemattomia. Ek Henning *et al.* (2020) mukaan suurimmat Itämerestä analysoidut antibioottipitoisuudet mitattiin tetrasykliinin ja doksisykliinin summapitoisuudelle (23 ng/L, RQ 0,02/0,01) sekä ofloksasiinille (15 ng/L, RQ 0,03) Ruotsin rannikolta. Helsingin edustalta, Viikinmäen jätevedenpuhdistamon purkuvesiputken lähistöltä mitattiin erytromysiinille maksimipitoisuus 13,9 ng/L (RQ 0,01). Näytteenottoa paikka ja laimenemisolosuhteet todennäköisesti vaikuttavatkin siihen, millaisia pitoisuuksia vesiympäristöissä havaitaan. Esimerkiksi jokiympäristössä pitoisuudet ovat todennäköisesti suurimmillaan jätevedenpuhdistamoiden läheisyydessä, ja pienenevät jokisuualueelle tultaessa (Äystö *et al.* 2020b).

Siinä missä mikrobilääkkeitä arvioidaan käytettävän Itämeren maista eniten Saksassa, Puolassa ja Tanskassa (ks. taulukko 2), tässä työssä tarkastelluista tutkimuksista suurimmat antibioottipitoisuudet mitattiin makrolideihin kuuluvalla klaritromysiinille Puolassa (590 ng/L) ja fluorokinoloneihin kuuluvalla ofloksasiinille Ruotsissa (340 ng/L) (Ek Henning *et al.* 2020). Verraten suuria, 100 ng/L pitoisuuksia mitattiin myös klaritromysiinille Suomessa ja Latviassa (Ek Henning *et al.* 2020) sekä fluorokinoloneihin kuuluville siprofloksasiinille ja norfloksasiinille sekä diaminopyrimidiiniksi luokiteltavalle trimetopriimille Suomessa (Kairigo *et al.* 2020). Tanskassa tai Venäjällä otettuja näytteitä ei tutkimuksissa juurikaan ollut mukana: tämän työn koonnin ainoassa tanskalaisia vesistönäytteitä sisältävässä tutkimuksessa antibiootteja havaittiin vain harvoissa tanskalaisnäytteissä, eikä näistä vesistönäytteistä analysoituja pitoisuuksia eritelty valtiokohtaisesti (Unesco & HELCOM 2017). Sekä ihmis- että eläinlääketieteessä paljon käytettyjä penisillinejä ei havaittu vesiympäristöstä tässä työssä tarkastelluissa tutkimuksissa, vaikka amoksisilliinin, ampisilliinin ja bentsyylipenisilliinin pitoisuuksia analysoituin vähintään yhdessä



niistä. Esimerkiksi Ek Henning *et al.* (2020) mukaan CWPharma-hankkeeseen oli tietoisesti valittu vähemmän käytettyjä lääkkeitä. Kuitenkin ihmislääketieteessä käytetyimpiin kuuluvia makrolideja ja fluorokinoloneja sekä eläinlääketieteessä käytetyimpiin kuuluvia tetrasykliineja ja sulfonamideja sekä analysoitiin että havaittiin useissa maissa. Antibioottien käytön ja ympäristöpitoisuuksien yhteyden luotettava tarkastelu vaatisi kuitenkin kattavampaa aineistoa paitsi antibioottien esiintymisestä ja pitoisuuksista, myös yksittäisten antibioottien käytöstä lääkeaineiden tilastoinnissa käytössä olevan ATC-kategorian mukaisten kulutusarvioiden sijaan.

### 4.3 Vesiympäristöissä esiintyvien antibioottien vaikutukset

Ympäristö on tunnistettu tärkeäksi tekijäksi antibioottiresistenttien geenien ja bakteerien kehittämisessä, mutta lisätutkimusta kaivataan resistenttien geenien ilmentymiseen ja leviämiseen johtavista tekijöistä (Bengtsson-Palme *et al.* 2018). Jos vesiympäristöön päätyneet antibiootit aiheuttavat valintapaineen antibioottiresistenssille, antibioottiresistenttien bakteerien ja geenien määrä ympäristössä voi kasvaa. Vesiympäristö voi toimia alustana resistenttiä geeniä kantavan plasmidin tai transposonin horisontaaliselle geenisiirrolle, mikä voi mahdollistaa niiden siirtymisen patogeeneihin tai ihmisen mikrobiomiin (Adegoke *et al.* 2018). Valintapainetta esiintyy myös jätevedenpuhdistamoilla, ja antibioottien ja niiden metaboliittien ohella jätevedenpuhdistamoilta vesistöihin päätyy myös antibioottiresistenttejä bakteereja ja geenejä (Szymanska *et al.* 2019).

Ihmiset ja eläimet voivat altistua pintavesien antibiooteille sekä antibioottiresistenteille bakteereille ja geeneille monin eri tavoin. Antibioottijäämien päätyminen ihmisten juomaveteen voi indusoida suolistomikrobien resistenssiä, ja eläimet voivat juoda pintavettä sellaisenaan tai syödä vedellä kasteltua rehua ja siten edistää antibioottiresistenttien bakteerikantojen leviämistä. (Adegoke *et al.* 2018) Varsinkin tuotantoeläinten kohdalla tällöin myös mahdollinen ihmiskontakti lisää riskiä resistenssin leviämiseen ihmisiin (Carvalho & Santos 2017; Adegoke *et al.* 2018; Bengtsson-Palme *et al.* 2018). Alhaisia antibioottipitoisuuksia – tyypillisesti korkeintaan joitain nanogrammoja litrassa – on havaittu talousvedessä (Segura *et al.* 2009; Carvalho & Santos 2016). Käsitellystä talousvedestä on havaittu antibioottiresistenttejä bakteerikantoja useilla eri mantereilla, joskin usein hyvin alhaisissa määrin (O’Flaherty & Cummins 2017). Antibioottien ja niille resistenttien bakteerien päätyminen juomaveteen voi mahdollisesti levittää antibioottiresistenssiä, mutta toistaiseksi havaitut antibioottimäärät hanavedessä ovat alhaisia ja riskin merkittävyyden arvioiminen vaatii lisätutkimusta.

Antibiootteja sisältävän pintaveden käyttö viljelykasvien kasteluvetenä voi altistaa ihmiset ja eläimet resistenteille bakteereille ja antibiooteille, sillä kasvien kyvystä ottaa antibiootteja kontaminoituneella vedellä kastelusta maasta on jonkin verran näyttöä (Adegoke *et al.* 2018; O’Flaherty & Cummins 2017). Tällöin varsinkin antibioottien pysyvyys maaperässä voi lisätä riskiä. Esimerkiksi antibioottiresistenttejä *E. coli* -kantoja on eristetty Belgiassa salaattista, jota ihmiset tyypillisesti syövät ilman mahdollisia haitallisia bakteereita tappavaa kuumennusta. Kirjallisuuden perusteella kastelu on resistenssiä levittävää toimintaa, mutta resistenssin siirtyminen kasveista ihmisiin kaipaava lisä tutkimusta, jotta siihen liittyvää riskiä voidaan luotettavasti arvioida. (O’Flaherty & Cummins 2017)

Antibioottiresistenttejä bakteerikantoja on havaittu ympäri maailmaa myös virkistysveissä, kuten uimarannoilla, mikä voi aiheuttaa riskin ihmisten altistumiselle, jos ihmiset nielevät kontaminoitunutta vettä esimerkiksi uimessaan tai urheillessaan siinä. Antibioottien ja antibioottiresistenttien bakteerien ja geenien määrään virkistysvedessä ja siten ihmisten terveydelle mahdollisesti aiheutuvaan riskiin vaikuttavat esimerkiksi jätevedenpuhdistamoiden ja tuotantoeläintilojen läheisyys, maatalouden valumat, korkea asumistiheys, maan muodot ja sää. (O’Flaherty & Cummins 2017)

Antibioottien biologinen aktiivisuus ympäristössä riippuu niiden farmakologisista ominaisuuksista ja pH:n, orgaanisen hiilen määrän ja paikallisen mikrobiyhteisön ominaisuuksien kaltaisista ympäristötekijöistä. Jotkin mikrobit pystyvät sopivissa olosuhteissa hajotamaan ympäristössä pysyvinä esiintyviä antibiootteja, ja hajoamista voi tapahtua myös abioottisesti esimerkiksi hydrolyysin, hapetus-pelkistysreaktioiden tai fotolyysin kautta. Fluorokinolonien ja sulfonamidien kaltaiset synteettiset ja semisynteettiset antibiootit ovat kemiallisesti pysyvämpiä ja vaikeammin bakteerien hajotettavissa. (Serwecińska 2020) Myös veden lämpötila voi vaikuttaa aineiden hajoamisnopeuteen (Äystö *et al.* 2020b). Ympäristön ja ilmaston olosuhteet ovatkin todennäköisesti merkittävä tekijä antibioottiresistenssin leviämisessä: esimerkiksi jätevedessä korkeamman lämpötilan on havaittu korreloivan positiivisesti sulfametoksatsoliresistenssin esiintymisen kanssa tutkimuksessa, jossa jäteveden lämpötila oli keväällä keskimäärin 9–17,1 °C ja syksyllä 7–12 °C. Lämpötila voikin osaltaan selittää myös antibioottiresistenssin esiintymisen alueellisia eroja, kuten Pohjois-Euroopan matalampaa resistenssitasoa Etelä-Eurooppaan verrattuna. (Novo *et al.* 2013)

Antibioottien läsnäolo vesiympäristössä ei välttämättä johda antibioottiresistenssin kehittymiseen, sillä ympäristössä muut bakteeriyhteisöön kohdistuvat tekijät voivat muodostaa antibioottialtistusta merkittävämpiä valintapaineita. Toisaalta resistentin geenin kan-

tamisella voi olla bakteerin kelpoisuuteen neutraali vaikutus, jolloin lyhyenkin antibiootitaltistumisen johdosta valikoituneet resistenssigeenit voivat pysyä bakteeriyhteisössä pitkään. (Le Page *et al.* 2017) Uusilla resistenssigeeneille todennäköisemmin on myös negatiivisia kelpoisuusvaikutuksia (engl. fitness costs), jolloin niiden yleistymisen bakteeriyhteisössä edellyttää resistenssiä suosivaa valintapainetta, kuten toistuvaa tai jatkuvaa valintapaineen aiheuttavaa antibiootikonsentraatiota. Resistenssiä suosivan valintapaineen tilanteessa on todennäköisempää, että resistenssigeenit onnistuvat mobilisoitumaan liikkuviksi geneettisiksi elementeiksi, siirtymään ihmisten patogeeneihin ja leviämään ihmisten mikrobiomiin niin, että antibioottiresistenssi havaitaan myös kliinisessä kontekstissa. (Bengtsson-Palme *et al.* 2018)

#### 4.4 Vesiympäristöihin kohdistuvan antibioottikuorman hallinta

Ympäristöstä havaittava antibioottien määrä viittaa siihen, ettei systemaattista ratkaisua ongelmaan ole tällä hetkellä käytössä (Szymanska *et al.* 2019). Vesiympäristöjen antibioottikuorman hallinta vaatii poikkitieteellistä yhteistyötä niin ihmis- ja eläinlääketieteen kuin ekologiankin asiantuntijoiden kesken (Carvalho & Santos 2016), ja ympäristökuormaa voidaan hillitä niin lainsäädännöllä kuin esimerkiksi vedenkäsittelytekniikkaa kehittämällä.

Kirjallisuudessa on esitetty ratkaisuksi tiukempaa sääntelyä. Antibioottien kriittiset konsentraatiot ympäristössä tulisi määrittää (Szymanska *et al.* 2019), ja niitä tulisi säädellä sekä mahdollinen ekotoksisuus että valintapaine resistenssiin huomioiden (Bengtsson-Palme & Larsson 2016; Tell *et al.* 2019). Nykyistä laajempaa monitorointia on esitetty tarpeelliseksi sulfametoksatsolille ympäristöstä havaittujen pitoisuuksien ja trimetopriimille sekä ympäristöstä havaittujen pitoisuuksien että suuren käyttömäärän takia, sekä siprofloksasiinille, koska sen pysyvyydestä ja yhteydestä antibioottiresistenssin indusoimiseen on näyttöä (Läkemedelsverket 2015). Näistä siprofloksasiini on sittemmin lisätty EU:n tarkkailulistalle. Toisaalta antibioottien monitorointi vesiympäristöissä edellyttää myös analyysimenetelmien optimointia ja kehittämistä (Adegoke *et al.* 2018; Szymanska *et al.* 2019) esimerkiksi niiden sensitiivisyyden, kustannustehokkuuden ja ajan käytön sekä toksisten reagenssien hallinnan suhteen (Carvalho & Santos 2016).

Antibioottien päätymistä ympäristöön voidaan estää myös kehittämällä ja ottamalla käyttöön jäteveden käsittelymetodeja, jotka poistavat antibiootit vedestä tehokkaammin (O'Flaherty & Cummins 2017; Szymanska *et al.* 2019). Tällaisia voisivat olla esimerkiksi hapetus koronapurkausmenetelmällä ja membraanisuodataus esimerkiksi ultra- tai nanosuodataus- tai käänteisosmoosimembraaneilla (Mänttari *et al.* 2020). Toisaalta yksit-

täisten ratkaisujen sijaan antibioottien tehokas poistaminen jätevesistä voi vaatia useiden eri käsittelymetodien kombinaatioita (O'Flaherty & Cummins 2017). Antibiootteja kulkeutuu maaperään ja vesistöihin myös puhdistamolietteestä valmistettujen lietusotteiden mukana, joten tehokkaampien lietteenkäsittelymenetelmien ja ravinteiden talteenototekniikoiden kehittäminen ja käyttöönotto voisi osaltaan ehkäistä antibioottien aiheuttamaa ympäristökuormaa (Ahkola *et al.* 2020). Myös EU:n ympäristössä olevia lääkkeitä koskevan strategian mukaan lääkkeitä lietteestä ja lannasta vähentäviin, kustannustehokkaisiin menetelmiin liittyy tietopuutteita, jotka tulisi korjata (Euroopan komissio 2019).

WHO:n (2018) globaalin antibioottiresistenssiä koskevan toimintasuunnitelman prioriteetit ovat tietoisuuden ja tiedon lisäämisessä, infektioiden vähentämisessä sekä antibioottien ihmis- ja eläinkäytön optimoinnissa. Virheellisen ja liiallisen käytön vähentäminen on tärkeää myös bakteerien sopeutumiskyky huomioiden: vahvempien antibioottien kehittäminen ei ratkaise ongelmaa, sillä bakteerit kykenevät ajan myötä kehittämään resistenssin myös uusiin antibiootteihin (Alanis 2005). Tiedottamisen ja lääkkeiden maltillisen käytön edistäminen on myös yksi EU:n ympäristön lääkkeitä koskevan strategian kuudesta toimenpidealueesta. Antibioottien rajatumpi terapeuttinen käyttö paitsi tukisi antibioottiresistenssin hallintaa yleisesti, myös vähentäisi antibioottien päätymistä ympäristöön (Andersson & Hughes 2014). Ihmisiin kohdistuvan terapeuttisen käytön ohella varsinkin antibioottien runsaaseen käyttöön tuotantoeläinten hoidossa sekä siitä seuraavaan hajakuormitukseen tulisi kiinnittää huomiota (Adegoke *et al.* 2018; Szymanska *et al.* 2019), etenkin, jos eläinproteiinin kulutuksen suosio kasvaa.

EU:n ympäristön lääkkeitä koskevan strategian toimenpidealueisiin kuuluu myös ympäristön kannalta vähemmän haitallisten lääkkeiden kehittämisen tukeminen ja ekologisemman lääketuotannon edistäminen, ympäristöriskien arvioinnin kehittäminen, hävikin vähentäminen ja jätehuollon kehittäminen, ympäristönseurannan laajentaminen sekä muiden tietämyksen puutteiden korjaaminen. Strategian lähestymistapa kattaa lääkkeiden koko elinkaaren ja erilaisia siihen liittyviä sidosryhmiä, ja EU katsoo strategian osaltaan toteuttavan myös mikrobilääkeresistenssin vastaista toimintasuunnitelmaa. (Euroopan komissio 2019)

EU:n strategian mukaan tietopuutteita liittyy esimerkiksi lääkkeitä koskevien ympäristöriskien arviointiin, ympäristössä olevien mikrobilääkkeiden ja mikrobilääkeresistenssin yhteyteen sekä kroonisesta altistumisesta seuraaviin, ihmisiin kohdistuviin vaikutuksiin (Euroopan komissio 2019). Vaikka ympäristössä esiintyviä lääkkeitä on tutkittu viime vuosina kiihtyvään tahtiin (aus der Beek *et al.* 2016), myös kirjallisuudessa nousee esiin lukuisia tietopuutteita, jotka liittyvät esimerkiksi antibioottien haitattomiin pitoisuuksiin

(ks. luku 4.1), vesiympäristöissä esiintyvien antibioottien ja ihmisten altistumisen riskeihin (ks. luku 4.3), lääkeaineiden kokonaiskuormitukseen ja yhteisvaikutuksiin (Äystö *et al.* 2020b) sekä antibioottiresistenttien bakteerien ja geenien selviytymiseen vesiympäristössä ja esimerkiksi vettä kuluttaneissa ihmisissä ja eläimissä (Karkman *et al.* 2018).

## 5. JOHTOPÄÄTÖKSET

Itämerestä ja sen rantavaltioiden vesistöistä on havaittu kymmeniä eri antibiootteja vuosina 2012–2020. Vesiympäristöihin päätyy antibiootteja niiden runsaan käytön myötä, ja Itämeren alueella pääasiallisia päästölähteitä ovat yhdyskuntajätevedenpuhdistamojen effluentit sekä puhdistamoliete. Itämeren rantavaltioissa antibioottien terapeuttinen käyttö ihmisillä on Puolaa lukuun ottamatta vähäisempää kuin EU/EEA-alueella keskimäärin, ja ympäristöstä pääsääntöisesti havaittavat antibioottipitoisuudet ovat suuruusluokkaa ng/L- $\mu\text{g/L}$ . Matalatkin antibioottipitoisuudet bakteerien elinympäristössä voivat kuitenkin aiheuttaa valintapaineen antibioottiresistenssin kehittymiselle, ja vesiympäristössä antibioottiresistentit geenit voivat levitä eri organismien ja lajien välillä horisontaalisen geeninsiirron myötä.

Itämerestä ja sen rantavaltioiden vesistöistä havaittujen antibioottien resistenssin valintapainetta ilmaisevat riskiosamäärät ovat enimmäkseen alhaisia, mutta jotkin siprofloksasiinille Suomessa ja klaritromysiiniin Puolassa mitatut pitoisuudet muodostavat korkean riskin antibioottiresistenssin kehittymiselle. Lisäksi Suomessa, Ruotsissa, Latviassa ja Saksassa on havaittu klaritromysiiniä, erytromysiiniä, norfloksasiinia, ofloksasiinia, roksitromysiinia ja trimetopriimia pitoisuuksissa, jotka muodostavat kohtalaisen riskin resistenssin kehittymiselle. Ihmiset ja eläimet voivat altistua vesiympäristöissä esiintyville antibiooteille ja niiden indusoimille antibioottiresistenteille bakteereille ja geeneille esimerkiksi juoma-, virkistys- tai kasteluvesien kautta. Toisaalta altistumisriskin ja sen seurauksien luotettava arviointi kaipaa vielä lisää tutkimusta, ja epävarmuutta liittyy myös riskiosamäärien tarkasteluun esimerkiksi standardianalyysimenetelmien ja kattavan monitoroinnin puutteen takia.

Vesiympäristöihin kohdistuva antibioottikuorma ja sen aiheuttaman riskin arviointi edellyttää lisää tutkimustietoa ja toimenpiteitä, sillä antibiootteja esiintyy Itämeren rantavaltioiden vesistöissä pitoisuuksissa, jotka voivat aiheuttaa riskin antibioottiresistenssin kehittymiselle ja leviämiselle. Lainsäädännöllä ja poliittisella ohjauksella sekä vesihuolto-tekniikkaa kehittämällä voidaan vaikuttaa sekä käytöstä aiheutuvaan antibioottikuormaan että jätevedenpuhdistamoilta ympäristöön joutuviin antibioottipäästöihin. Lisätutkimuksella voitaisiin paikata esimerkiksi antibioottien esiintymiseen ja pitoisuuksiin vesiympäristöissä, haitattomiin pitoisuuksiin sekä vesiympäristöissä esiintyvien antibioottien ja antibioottiresistenssin yhteyteen liittyviä tietopuutteita.

# LÄHTEET

- Adegoke, A.A., Faleye, A.C. & Stenström, T.A. (2018). Residual antibiotics, antibiotic resistant superbugs and antibiotic resistance genes in surface water catchments: Public health impact. *Physics and Chemistry of the Earth, Parts A/B/C*. Vol. 105, s. 177-183.
- Ahkola, H., Äystö, L., Karlsson, S., Pihlaja, T. & Kauppi, S. (2020). Lääkeaineiden ympäristöriskin arvioinnin epävarmuuslähteitä. *Dosis, farmaseuttinen aikakauskirja*. Vol. 36(3/2020), s. 290–299.
- Alanis, A.J. (2005). Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era? *Archives of Medical Research*. Vol. 36(6), s. 697-705.
- Alberts, B., Hopkin, K., Johnson, A., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K. & Walter, P. (2019). *Essential cell biology*, 5th ed., W.W. Norton & Company.
- Andersson, D.I. & Hughes, D. (2014). Microbiological effects of sublethal levels of antibiotics. *Nature Reviews Microbiology*. Vol. 12(7), s. 465-478.
- Ashbolt, N.J., Amézquita, A., Backhaus, T., Borriello, P., Brandt, K.K., Collignon, P., Coors, A., Finley, R., Gaze, W.H., Heberer, T., Lawrence, J.R., Larsson, D.J., McEwen, S.A. & Ryan, J.J. (2013). Human health risk assessment (HHRA) for environmental development and transfer of antibiotic resistance. *Environmental Health Perspectives*. Vol. 121(9), s. 993.
- aus der Beek, T., Weber, F., Bergmann, A., Hickmann, S., Ebert, I., Hein, A. & Küster, A. (2016). Pharmaceuticals in the environment – global occurrences and perspectives. *Environmental Toxicology and Chemistry*. Vol. 35(4), s. 823-835.
- Bengtsson-Palme, J. & Larsson, D.G.J. (2016). Concentrations of antibiotics predicted to select for resistant bacteria: Proposed limits for environmental regulation. *Environment international*. Vol. 86, s. 140-149.
- Bengtsson-Palme, J., Kristiansson, E. & Larsson, D.G.J. (2018) Environmental factors influencing the development and spread of antibiotic resistance. *FEMS Microbiology Reviews*. Vol 42(1), s. 68.
- Carvalho, I.T. & Santos, L. (2016). Antibiotics in the aquatic environments: a review of the European scenario. *Environment international*. Vol. 94, s. 736-757.
- Cassini, A., Högberg, L.D., Plachouras, D., Quattrocchi, A., Hoxha, A., Simonsen, G.S., Colomb-Cotinat, M., Kretzschmar, M.E., Devleeschauwer, B., Cecchini, M., Ouakrim, D.A., Oliveira, T.C., Struelens, M.J., Suetens, C., Monnet, D.L., Strauss, R., Mertens, K., Struyf, T., Catry, B., Latour, K., Ivanov, I.N., Dobрева, E.G., Tambic Andrašević, A., Soprek, S., Budimir, A., Paphitou, N., Žemlicková, H., Schytte Olsen, S., Wolff Sönksen, U., Martin, P., Ivanova, M., Lyytikäinen, O., Jalava, J., Coignard, B., Eckmanns, T., Abu Sin, M., Haller, S., Daikos, G.L., Gikas, A., Tsiodras, S., Kontopidou, F., Tóth, Á, Hajdu, Á, Guólaugsson, Ó, Kristinsson, K.G., Murchan, S., Burns, K., Pezzotti, P., Gagliotti, C., Dumpis, U., Liuimiene, A., Perrin, M., Borg, M.A., de Greeff, S.C., Monen, J.C., Koek, M.B., Elstrøm, P., Zabicka, D., Deptula, A., Hryniewicz, W., Caniça, M., Nogueira, P.J., Fernandes, P.A., Manageiro, V., Popescu, G.A., Serban, R.I., Schréterová, E., Litvová, S., Štefkovicová, M., Kolman, J., Klavs, I., Korošec, A., Aracil, B., Asensio, A., Pérez-Vázquez, M., Billström, H., Larsson, S., Reilly, J.S., Johnson, A. & Hopkins, S. (2019). Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. Vol. 19(1), s. 56-66.
- Davies, J. & Davies, D. (2010). Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. Vol. 74(3), s. 417-433.

- Directive 2000/60/EC of the European Parliament and of the Council of 23 October 2000 establishing a framework for Community action in the field of water policy (2014). Saatavilla: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A02000L0060-20141120> (viitattu 15.2.2021).
- ECDC (2019). Surveillance of antimicrobial resistance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Saatavissa: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2018.pdf> (viitattu 2.3.2021).
- ECDC. (2020a). Antimicrobial consumption in the EU/EEA - annual epidemiological report 2019. ECDC. Saatavissa: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Antimicrobial-consumption-in-the-EU-Annual-Epidemiological-Report-2019.pdf> (viitattu 28.1.2021).
- ECDC. (2020b). The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2017/2018. Saatavissa: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/EU-summary-report-antimicrobial-resistance-zoonotic-bacteria-humans-animals-2018.pdf> (viitattu 19.4.2021).
- ECDC/EFSA/EMA. (2017). ECDC/EFSA/EMA second joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals – Joint Inter-agency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) report. ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), EFSA (European Food Safety Authority) & EMA (European Medicines Agency). EFSA Journal 2017;15(7). Saatavissa: [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/efs2\\_4872\\_final.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/efs2_4872_final.pdf) (viitattu 11.2.2021).
- Ek Henning, H., Putna-Nĩmane, I., Kalinowski, R., Perkola, N., Bogusz, A., Kublina, A., Haiba, E., Bårda, I., Karkovska, I., Schütz, J., Mehtonen, J., Siimes, K., Nyhlén, K., Dzintare, L., Åystö, L., Sinics, L., Laht, M., Lehtonen, M., Stapf, M., Stridh, P., Poikāne, R., Hoppe, S., Lehtinen, T., Kõrgma, V., Juntila, V. & Leisk, Ü. (2020). Pharmaceuticals in the Baltic Sea Region - emissions, consumption and environmental risks. Report no. 2020:28. Länsstyrelsen Östergötland, Linköping.
- Euroopan komissio. (2019). European Union strategic approach to pharmaceuticals in the environment. COM/2019/128 final. Saatavilla: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1552310298826&uri=COM:2019:128:FIN> (viitattu 26.1.2021).
- EMA (2006). Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. EMEA/CHMP/SWP/4447/00 corr 2. Saatavissa: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use-first-version\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use-first-version_en.pdf) (viitattu 24.2.2021).
- Fleming, A. (1945). Penicillin. Sir Alexander Fleming – Nobel Lecture. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2021. Saatavilla: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1945/fleming/lecture/> (viitattu 24.2.2021).
- IATE, Interactive Terminology for Europe: “systemic antibiotic”. (2010) Saatavilla: <https://iate.europa.eu/entry/result/3517064/all> (viitattu 17.3.2021).
- Kairigo, P., Muriuki, C., Ngumba, E., Raude, J., Gachanja, A. & Tuhkanen, T. (2020). Presence of antimicrobial pharmaceutical residues in various environmental compartments in selected Finnish, Kenyan and Zambian sites. Dosis, farmaseuttinen aikakauskirja. Vol. 36(3/2020), s. 260–273.
- Karkman, A., Do, T.T., Walsh, F. & Virta, M.P.J. (2018). Antibiotic-resistance genes in waste water. Trends in Microbiology (Regular ed.). Vol. 26(3), s. 220–228.
- Khan, S., Beattie, T.K. & Knapp, C.W. (2017). The use of minimum selectable concentrations (MSCs) for determining the selection of antimicrobial resistant bacteria. Ecotoxicology (London). Vol. 26(2), s. 283–292.
- Komission täytäntöönpanopäätös 2018/840, annettu 5 päivänä kesäkuuta 2018, Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2008/105/EY mukaisen unionin laajuista



- seurantaa varten laadittavan tarkkailtavien aineiden luettelon hyväksymisestä vesipolitiikan alalla ja komission täytäntöönpanopäätöksen (EU) 2015/495 kumoamisesta (tiedoksiannettu numerolla C(2018) 3362) (2018). Saatavilla: [https://eur-lex.europa.eu/eli/dec\\_impl/2018/840/oj](https://eur-lex.europa.eu/eli/dec_impl/2018/840/oj) (viitattu 9.2.2021).
- Kovalakova, P., Cizmas, L., McDonald, T.J., Marsalek, B., Feng, M. & Sharma, V.K. (2020). Occurrence and toxicity of antibiotics in the aquatic environment: A review. *Chemosphere*. Vol. 251, 126351.
- Kümmerer, K. (2009). Antibiotics in the aquatic environment – a review – part II. *Chemosphere* (Oxford). Vol. 75(4), s. 435-441.
- Larsson, D.G.J. (2014). Pollution from drug manufacturing: review and perspectives. *Philosophical transactions. Biological sciences*. Vol. 369(1656).
- Le Page, G., Gunnarsson, L., Snape, J. & Tyler, C.R. (2017). Integrating human and environmental health in antibiotic risk assessment: a critical analysis of protection goals, species sensitivity and antimicrobial resistance. *Environment international*. Vol. 109, s. 155-169.
- Louhisalmi, M., Alajärvi, L., Martikainen, J. and Timonen, J. (2020). Suomalaiset palauttavat lääkejätteen apteekkiin – kyselytutkimus käyttämättömien ja vanhentuneiden lääkkeiden hävityskäytännöistä aikuisväestölle. *Dosis, farmaseuttinen aikakauskirja*. Vol. 36(3/2020), s. 384–397.
- Läkemedelsverket (2015). Miljöindikatorer inom ramen för nationella läkemedelsstrategin (NLS). Rapport från CBL-kansliet.
- Madigan, M.T., Bender, K.S., Buckley, D.H., Sattley, W.M. & Stahl, D.A. (2019). *Brock biology of microorganisms*. Pearson Education Limited.
- Mänttari, M., Arola, K., Vornamo, T., Ajo, P. & Kallioinen, M. (2020). Lääkeaineiden poiston yhdyskuntajätevesistä mahdollistavat tekniikat. *Dosis, farmaseuttinen aikakauskirja*. Vol. 36(3/2020), s. 300–313.
- Mehtonen, J., Äystö, L., Vieno, N. & Nystén, T. (2020). Lääkeaineet lääketeollisuuden ympäristöluvuissa. *Vesitalous*. Vol. 60(1/2020), s. 20–22.
- Myrberg, K., Leppäranta, M. & Kuosa, H. (2006). *Itämeren fysiikka, tila ja tulevaisuus*. Yliopistopaino, Helsinki.
- Novo, A., André, S., Viana, P., Nunes, O.C. & Manaia, C.M. (2013) Antibiotic resistance, antimicrobial residues and bacterial community composition in urban wastewater. *Water research* (Oxford). Vol. 47(5), s. 1875–1887.
- Nystén, T. & Äystö, L. (2020). Ohjauskeinoilla ja tehokkailla jätevedenpuhdistusmenetelmillä voidaan vähentää lääkejäämien päästöjä ympäristöön. *Vesitalous*. Vol. 60(1/2020), s. 4.
- O'Flaherty, E. & Cummins, E. (2017). Antibiotic resistance in surface water ecosystems: presence in the aquatic environment, prevention strategies, and risk assessment. *Human and Ecological Risk Assessment*. Vol. 23(2), s. 299-322.
- Rodriguez-Mozaz, S., Vaz-Moreira, I., Varela Della Giustina, S., Llorca, M., Barceló, D., Schubert, S., Berendonk, T.U., Michael-Kordatou, I., Fatta-Kassinos, D., Martinez, J.L., Elpers, C., Henriques, I., Jaeger, T., Schwartz, T., Paulshus, E., O'Sullivan, K., Pärnänen, K.M.M., Virta, M., Do, T.T., Walsh, F. & Manaia, C.M. (2020). Antibiotic residues in final effluents of European wastewater treatment plants and their impact on the aquatic environment. *Environment international*. Vol. 140, 105733.
- Segura, P.A., François, M., Gagnon, C. & Sauvé, S. (2009). Review of the occurrence of anti-infectives in contaminated wastewaters and natural and drinking waters. *Environmental health perspectives*. Vol. 117(5), s. 675-684.
- Serwecińska, L. (2020). Antimicrobials and antibiotic-resistant bacteria: a risk to the environment and to public health. *Water* (Basel). Vol. 12(12), 3313.
- Söregård, M., Campos-Pereira, H., Ullberg, M., Lai, F.Y., Golovko, O. & Ahrens, L. (2019). Mass loads, source apportionment, and risk estimation of organic micropollutants from hospital and municipal wastewater in recipient catchments. *Chemosphere* (Oxford). Vol. 234, s. 931–941.

- Sikanen, T., Karlsson, S., Äystö, L., Vieno, N. and Yli-Kauhaluoma, J. (2020). Systemaattinen lähestymistapa lääkeaineiden metabolian huomioimiseksi ympäristömitauksissa. *Vesitalous*. Vol. 60(1/2020), s. 9–12.
- Szymańska, U., Wiergowski, M., Sołtyszewski, I., Kuzemko, J., Wiergowska, G. & Woźniak, M.K. (2019). Presence of antibiotics in the aquatic environment in Europe and their analytical monitoring: recent trends and perspectives. *Microchemical Journal*. Vol. 147, s. 729-740.
- Tell, J., Caldwell, D.J., Häner, A., Hellstern, J., Hoeger, B., Journal, R., Mastrocco, F., Ryan, J.J., Snape, J., Straub, J.O. & Vestel, J. (2019). Science-based targets for antibiotics in receiving waters from pharmaceutical manufacturing operations. *Integrated environmental assessment and management*. Vol. 15(3), s. 312-319.
- UNESCO & HELCOM. (2017). Pharmaceuticals in the aquatic environment of the Baltic Sea region – a status report. UNESCO Emerging Pollutants in Water Series - No 1, Paris. Saatavissa: <https://helcom.fi/media/publications/BSEP149.pdf> (viitattu 15.2.2021).
- van Boeckel, T.P., Brower, C., Gilbert, M., Grenfell, B.T., Levin, S.A., Robinson, T.P., Teillant, A. & Laxminarayan, R. (2015). Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Vol. 112(18), s. 5649-5654.
- Vieno, N. (2015). Haitta-aineet puhdistamo- ja hajalietteissä. Vantaanjoen ja Helsingin seudun vesiensuojeluyhdistys ry:n julkaisusarja. Vol. 73(73/2015).
- Vieno, N., Äystö, L., Mehtonen, J., Sikanen, T., Karlsson, S., Fjäder, P. & Nystén, T. (2020). Lääkejäämien vesistöriskien arviointi Suomessa. *Vesitalous*. Vol. 60(1/2020), s. 25–28.
- WHO (2014). Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Saatavissa: <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/surveillancereport/en/> (viitattu 23.2.2021).
- WHO. (2018). WHO report on surveillance of antibiotic consumption: 2016-2018 early implementation. Geneva. Saatavilla: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277359/9789241514880-eng.pdf?ua=1> (viitattu 11.2.2021).
- WHO: Antibiotic resistance. (2020). Saatavilla: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance> (viitattu 11.2.2021).
- YK. (2015). Transforming our world: the 2030 agenda for sustainable development. A/RES/70/1. Saatavilla: <https://sdgs.un.org/sites/default/files/publications/21252030%20Agenda%20for%20Sustainable%20Development%20web.pdf> (viitattu 26.1.2021).
- Äystö, L., Vieno, N., Fjäder, P., Mehtonen, J. & Nystén, T. (2020a). Lääkeaineiden kuorma jätevedenpuhdistamoille ja niiden primääripäästölähteet. *Vesitalous*. Vol. 60(1/2020), s. 5–8.
- Äystö, L., Juntila, V., Siimes, K. & Perkola, N. (2020b) Lääkeaineiden esiintyminen ja riskit Vantaanjoen vesistössä. *Dosis, farmaseuttinen aikakauskirja*. Vol. 36(3/2020), s. 242–259.

## LIITE 1: PNEC<sub>(RS)</sub>-PITOISUUDET

Alla olevaan taulukkoon on koottu arvioidut haitattomat pitoisuudet resistenssin valintapaineelle (engl. predicted no-effect concentrations for resistance selection) siten, kuten Bengtsson-Palme & Larsson (2016) ovat ne esittäneet. Taulukossa on ilmoitettu PNEC-pitoisuudet 111 mikrobilääkeelle ja 11 kahden mikrobilääkkeen yhdistelmälle.

Antibiotic	PNEC <sub>(RS)</sub> , µg/L
Amikacin	16
Amoxicillin	0,25
Amoxicillin–clavulanic acid (fixed)	8
Amphotericin B	0,016
Ampicillin	0,25
Ampicillin–sulbactam (fixed)	2
Ampicillin–sulbactam (ratio)	4
Anidulafungin	0,016
Avilamycin	8
Azithromycin	0,25
Aztreonam	0,5
Bacitracin	8
Benzylpenicillin	0,25
Capreomycin	2
Cefaclor	0,5
Cefadroxil	2
Cefalexin	4
Cefaloridine	4
Cefalothin	2
Cefazolin	1
Cefdinir	0,25
Cefepime	0,5
Cefepime–clavulanate	2
Cefixime	0,064
Cefoperazone	0,5
Cefotaxime	0,125
Cefotaxime–clavulanate	0,032
Cefoxitin	8
Cefpirome	0,064
Cefpodoxime	0,25
Cefpodoxime–clavulanic acid	1
Ceftaroline	0,064
Ceftazidime	0,5
Ceftazidime–clavulanate	0,016
Ceftibuten	0,25
Ceftiofur	0,064
Ceftobiprole	0,25
Ceftriaxone	0,032
Cefuroxime	0,5
Chloramphenicol	8
Ciprofloxacin	0,064
Clarithromycin	0,25
Clavulanic acid	64
Clinafloxacin	0,5
Clindamycin	1
Cloxacillin	0,125
Colistin	2
Daptomycin	1
Doripenem	0,125
Doxycycline	2
Enrofloxacin	0,064

Ertapenem	0,125
Erythromycin	1
Ethambutol	2
Faropenem	0,016
Fidaxomicin	0,016
Florfenicol	2
Fluconazole	0,25
Flumequine	0,25
Fosfomycin	2
Fusidic acid	0,5
Gatifloxacin	0,125
Gemifloxacin	0,064
Gentamicin	1
Imipenem	0,125
Isoniazid	0,125
Itraconazole	0,008
Kanamycin	2
Ketoconazole	*
Levofloxacin	0,25
Lincomycin	2
Linezolid	8
Loracarbef	2
Mecillinam	1
Meropenem	0,064
Metronidazole	0,125
Micafungin	*
Minocycline	1
Moxifloxacin	0,125
Mupirocin	0,25
Nalidixic acid	16
Narasin	0,5
Neomycin	2
Netilmicin	0,5
Nitrofurantoin	64
Norfloxacin	0,5
Ofloxacin	0,5
Oxacillin	1
Oxytetracycline	0,5
Pefloxacin	8
Phenoxymethylpenicillin	0,064
Piperacillin	0,5
Piperacillin–tazobactam	0,25
Quinupristin–dalfopristin	2
Retapamulin	0,064
Rifampicin	0,064
Roxithromycin	1
Secnidazole	1
Sparfloxacin	0,064
Spectinomycin	32
Spiramycin	0,5
Streptomycin	16
Sulbactam	16
Sulfamethoxazole	16
Teicoplanin	0,5
Telithromycin	0,064
Tetracycline	1
Thiamphenicol	1
Tiamulin	1
Ticarcillin	8
Ticarcillin–clavulanic acid	2

Tigecycline	1
Tilmicosin	1
Tobramycin	1
Trimethoprim	0,5
Trimethoprim–sulfamethoxazole	0,5
Trovafloxacin	0,032
Tylosin	4
Vancomycin	8
Viomycin	2
Virginiamycin	2
Voriconazole	*

# LIITE 2: ITÄMEREN ALUEEN VESIYMPÄRISTÖISTÄ HAVAITTUJA ANTIBIOOTTEJA

Tähän liitteeseen on koottu kuuden antibioottipitoisuuksia Itämerestä ja Itämeren rantavaltioiden vesistöistä viime vuosina analysoineen tutkimuksen tuloksia antibioottipitoisuuksien ja havaintomäärien osalta. Riskiosamäärät on laskettu kaavan 1 ja liitteen 1 PNEC<sub>(RS)</sub>-arvojen avulla pois lukien Rodriguez-Mozazin *et al.* (2020) artikkeli, jossa riskiosamäärien laskutapa on esitelty tulosten yhteydessä.

Tähän liitteeseen on koottu tuloksia niiden antibioottien osalta, joita tutkimuksissa havaittiin ylipäättään ja yli käytössä olleen analyysimenetelmän määritysrajan.

Huom. n.d. = ei havaittu (engl. not detected), n.a. = ei analysoitu (engl. not analyzed), <MDL = alle analyysimenetelmän määritysrajan (engl. method detection limit).

## Ek Henning *et al.* (2020)

CWPharma-hankkeen lääkeainekartoituksen koonti antibioottien osalta. Niiden maiden osalta, joissa näyteitä on analysoitu sekä sisävesistä että merestä, tiedot on esitetty erikseen.

Antibiootit, joita tutkimuksessa analysoitiin, mutta joiden osalta kaikki tulokset olivat joko alle määritysrajan, niitä ei havaittu tai analysoitu joistain näytteistä ollenkaan, ovat siprofloksasiini (kaikki maat), erytromysiini (Viro ja Ruotsi), linkomysiini (Viro ja Ruotsi), ofloksasiini (Viro, Latvia), sulfadiatsiini (kaikki maat), tetrasykliini ja doksisykliini (Latvia), tylosiini (Puola, Latvia, Ruotsi) ja trimetopriimi (Ruotsi).

Tutkimuksessa analysoitiin tetrasykliinin ja doksisykliinin pitoisuuksien summa. Riskiosamäärät on ilmoitettu näiden pitoisuuksien osalta sekä tetrasykliinin että doksisykliinin PNEC<sub>(RS)</sub>-arvoilla laskettuna.

### Pärnu-joki, Viro

Antibiootti	Havaittu /analysoitu (kpl)	MEC <sub>ka</sub> , ng/L	Pitoisuuksien vaihteluväli, ng/L	RQ <sub>ka</sub>	RQ <sub>max</sub>	n(RQ>1)
Klaritromysiini	2/5	4,25	3,5–5	0,02	0,02	0
Tetrasykliini /doksisykliini	1/5	4,9	-	0,00	0,00	0
Trimetopriimi	2/5	0,945	0,69–1,2	0,00	0,00	0
Tiamuliini	2/5	0,505	0,45–0,56	0,00	0,00	0
Tylosiini	2/5	20	20–20	0,01	0,01	0

### Itämeri, Pärnun rannikko, Viro

	Havaittu /analysoitu (kpl)	MEC, ng/L	RQ
Klaritromysiini	<MDL	-	-
Tetrasykliini /doksisykliini	<MDL	-	-
Trimetopriimi	1/1	0,39	0,00
Tiamuliini	1/1	0,22	0,00
Tylosiini	<MDL	-	-

### Vantaanjoen vesistö, Suomi

Antibiootti	Havaittu /analysoitu (kpl)	MEC <sub>ka</sub> , ng/L	Pitoisuuksien vaihteluväli, ng/L	RQ <sub>ka</sub>	RQ <sub>max</sub>	n(RQ>1)
Klaritromysiini	18/18	26,91	0,95–100	0,11	0,40	0
Erytromysiini	2/4	8,7	8,4–9,0	0,01	0,01	0
Linkomysiini	11/18	0,31	0,04–0,57	0,00	0,00	0
Ofloksasiini	2/18	13,5	13–14	0,03	0,03	0
Tetrasykliini /doksisykliini	7/18	16,56	4,9–20	0,01/ 0,02	0,01/ 0,02	0
Trimetopriimi	18/18	15,42	0,9–83	0,03	0,17	0
Tiamuliini	8/18	0,27	0,09–0,39	0,00	0,00	0
Tylosiini	2/18	2,85	2,2–3,5	0,00	0,00	0

### Itämeri, Helsingin edusta, Suomi

Antibiootti	Havaittu /analysoitu (kpl)	MEC <sub>ka</sub> , ng/L	Pitoisuuksien vaihteluväli, ng/L	RQ <sub>ka</sub>	RQ <sub>max</sub>	n(RQ>1)
Klaritromysiini	2/7	26,91	0,59–1,20	0,00	0,00	0
Erytromysiini	2/7	13,9	7,8–20	0,01	0,02	0
Linkomysiini	2/7	0,09	0,05–0,13	0,00	0,00	0
Tetrasykliini/ doksisykliini	4/7	6,575	4,9–11	0,01/ 0,00	0,01/ 0,01	0
Trimetopriimi	5/7	0,528	0,26–1,5	0,00	0,00	0
Tiamuliini	2/7	0,01	0,01–0,01	0,00	0,00	0

### Rokitnica- ja Vistula -joet, Puola

Antibiootti	Havaittu /analysoitu (kpl)	MEC <sub>ka</sub> , ng/L	Pitoisuuksien vaihteluväli, ng/L	RQ <sub>ka</sub>	RQ <sub>max</sub>	n(RQ>1)
Klaritromysiini	6/6	113,88	0,38–590	0,46	2,36	1
Erytromysiini	1/6	8,40	8,40	0,01	0,01	0
Linkomysiini	6/6	3,39	0,24–9,4	0,00	0,00	0
Ofloksasiini	2/6	48,50	36–61	0,10	0,12	0
Tetrasykliini /doksisykliini	1/6	3,40	-	0,00/ 0,00	0,00/ 0,00	0
Trimetopriimi	3/6	26,42	0,26–54	0,05	0,11	0
Tiamuliini	4/6	0,21	0,01–0,52	0,00	0,00	0

### Warnow- ja Tollense-joet, Saksa

Antibiootti	Havaittu /analysoitu (kpl)	MEC <sub>ka</sub> , ng/L	Pitoisuuksien vaihteluväli, ng/L	RQ <sub>ka</sub>	RQ <sub>max</sub>	n(RQ>1)
Klaritromysiini	6/10	20,29	0,52–46	0,08	0,18	0
Erytromysiini	2/4	10,40	9,8–11	0,01	0,01	0
Linkomysiini	5/10	0,23	0,05–0,52	0,00	0,00	0
Ofloksasiini	1/10	12,00	-	0,02	0,02	0
Tetrasykliini /doksisykliini	2/10	4,30	3,7–4,9	0,00/ 0,00	0,00/ 0,00	0
Trimetopriimi	4/10	3,10	0,39–5,7	0,01	0,01	0
Tiamuliini	6/10	0,58	0,01–3,1	0,00	0,00	0
Tylosiini	3/10	12,79	2,38–20	0,00	0,01	0



### Lielupe-joen valuma-alue, Latvia

Antibiootti	Havaittu /analysoitu (kpl)	MEC <sub>ka</sub> , ng/L	Pitoisuuksien vaihteluväli, ng/L	RQ <sub>ka</sub>	RQ <sub>max</sub>	n(RQ>1)
Klaritromysiini	11/14	14,93	0,004–100	0,06	0,40	0
Erytromysiini	2/2	0,12	0,10–0,13	0,00	0,00	0
Linkomysiini	7/14	1,85	0,26–5,3	0,00	0,00	0
Ofloksasiini	2/14	46,50	19–74	0,09	0,15	0
Trimetopriimi	5/14	18,20	1,1–58	0,04	0,12	0
Tiamuliini	9/14	0,42	0,02–0,73	0,00	0,00	0
Tylosiini	4/14	20,00	20,00–20,00	0,01	0,01	0

### Itämeri, Riikan rannikko, Latvia

Antibiootti	Havaittu /analysoitu (kpl)	MEC <sub>ka</sub> , ng/L	Pitoisuuksien vaihteluväli, ng/L	RQ <sub>ka</sub>	RQ <sub>max</sub>	n(RQ>1)
Klaritromysiini	4/4	0,07	0,05–0,08	0,00	0,00	0
Erytromysiini	4/4	1,62	0,06–6,2	0,00	0,01	0
Linkomysiini	3/4	0,69	0,27–1,5	0,00	0,00	0
Trimetopriimi	2/4	0,10	0,08–0,11	0,00	0,00	0
Tiamuliini	4/4	0,02	0,02–0,03	0,00	0,00	0

### Motala Ström -valuma-alue, Ruotsi

Antibiootti	Havaittu /analysoitu (kpl)	MEC <sub>ka</sub> , ng/L	Pitoisuuksien vaihteluväli, ng/L	RQ <sub>ka</sub>	RQ <sub>max</sub>	n(RQ>1)
Klaritromysiini	6/14	1,70	1,1–3,2	0,01	0,01	0
Linkomysiini	3/14	0,14	0,11–0,18	0,00	0,00	0
Ofloksasiini	6/14	114,17	15–340	0,23	0,68	0
Tetrasykliini/ doksisykliini	1/14	47,00	-	0,05/ 0,02	0,05/ 0,02	0
Trimetopriimi	5/14	0,92	0,38–1,4	0,00	0,00	0
Tiamuliini	9/14	0,40	0,21–0,69	0,00	0,00	0

**Itämeri, Bråviken, Ruotsi**

<b>Antibiootti</b>	<b>Havaittu /analysoitu (kpl)</b>	<b>MEC<sub>ka</sub>, ng/L</b>	<b>Pitoisuuksien vaihteluväli, ng/L</b>	<b>RQ<sub>ka</sub></b>	<b>RQ<sub>max</sub></b>	<b>n(RQ&gt;1)</b>
Klaritromysiini	1/2	1,37	-	0,01	0,01	0
Ofloksasiini	1/2	15	-	0,03	0,03	0
Tetrasykliini/ doksisykliini	1/2	23	-	0,02/ 0,01	0,02/ 0,01	0
Tiamuliini	1/2	0,41	-	0,00	0,00	0

## Kairigo et al. (2020)

Kaksitoista pintavesinäytteitä Jyväskylän seudulta Jyväsjärvestä (kuusi näytettä lokakuussa 2014) ja Päijänteestä (kuusi näytettä maaliskuussa 2016).

Antibiootti	MEC <sub>ka</sub> , µg/L	RQ <sub>ka</sub>
Sulfametoksatsoli	0,03	0,00
Siprofloksasiini	0,1	1,56
Norfloksasiini	0,1	0,2
Trimetopriimi	0,1	0,2
Doksisykliini	n.d.	-
Tetrasykliini	n.d.	-
Amoksisilliini	n.d.	-

## Rodriguez-Mozaz et al. (2020)

Kahden Uudellamaalla Suomessa sijaitsevien jätevedenpuhdistamojen effluenteista otetut kaksitoista näytettä, joille on tutkimuksessa arvioitu PEC-arvo käyttäen maakohtaista laimenemistekijää (engl. dilution factor, DF)  $DF = 1702,28$  ja kaavaa  $PEC = MEC/DF$ , minkä jälkeen riskiosamäärät on laskettu kuten luvussa 4.1 on kuvattu. Näytteenotokampanjat suoritettiin keväällä ja syksyllä 2015 ja 2016.

Antibiootti	MEC1 <sub>ka</sub> , ng/L	PEC1, ng/L	MEC2 <sub>ka</sub> , ng/L	PEC2, ng/L	RQ1 <sub>ka</sub>	RQ2 <sub>ka</sub>
Kefaleksiini	203,3	0,1194	308	0,1809	0,00	0,00
Trimetopriimi	182	0,1069	186,7	0,1097	0,00	0,00
Siprofloksasiini	38,4	0,0226	43,2	0,0254	0,00	0,00
Enrofloksasiini	<MDL	-	<MDL	-	-	-
Ofloksasiini	20	0,0117	22,8	0,0134	0,00	0,00
Orbifloksasiini	<MDL	-	<MDL	-	-	-
Klindamysiini	88,8	0,0522	94,2	0,0553	0,00	0,00
Atsitromysiini	129,3	0,0760	130,7	0,0768	0,00	0,00
Klaritromysiini	4,5	0,0026	4,8	0,0028	0,00	0,00
Metronidatsoli	20,1	0,0118	41,9	0,0246	0,00	0,00
Ampisilliini	<MDL	-	<MDL	-	-	-
Nalidiksiinihappo	<MDL	-	<MDL	-	-	-
Oksoliinihappo	<MDL	-	<MDL	-	-	-
Pipemiidihappo	4,8	0,0028	3,2	0,0019	-*	-*
Sulfametoksatsoli	<MDL	-	<MDL	-	-	-
Sulfapyridiini	89,2	0,0524	98,8	0,0580	-*	-*
Tetrasykliini	70,6	0,0415	16,8	0,0099	0,00	0,00

\*Ei PNEC<sub>(RS)</sub>-arvoa saatavilla (ks. liite 1).

## Sörengård *et al.* 2019

Neljä pintavesinäytettä Uppsalan alueella Ruotsissa, Fyris-joen valuma-alueelta vuonna 2018. Taulukossa on esitettyä antibiootteja, joita havaittiin tutkimuksessa yli määritysrajan ja joiden osalta analyysiin ei sisällynyt merkittäviä tarkkuutta heikentäviä tekijöitä.

Antibiootti	Havaittu/ analysoitu (kpl)	MEC <sub>ka</sub> , ng/L	RQ <sub>ka</sub>	RQ <sub>max</sub>	n(RQ>1)
Klaritromysiini	2/4	0,27	0,00	0,00	0
Klindamysiini	2/4	1,4	0,00	0,00	0
Erytromysiini	2/4	0,32	0,00	0,00	0
Trimetopriimi	3/4	1,41	0,00	0,00	0

## Unesco & HELCOM (2017)

Tapaus tutkimus lääkeaineista vesiympäristöissä Itämeren alueella. Tutkimusta varten kerättyä aineistoa lääkeaineiden pitoisuuksista merivesiympäristöissä vuosina 2003–2014 toimittivat Tanska, Viro, Suomi, Saksa, Puola, Venäjä ja Ruotsi ja jokivesissä muut edellä mainituista paitsi Puola ja Venäjä. Jokivesipitoisuudet on ilmoitettu kaikkien näytteiden keskiarvoina tai niiden joukosta havaittuna maksimiarvona, joten alla olevassa taulukossa ei ole tarkempaa maakohtaista erittelyä.

Taulukossa on esitettyä ne antibiootteja, joiden osalta tutkimusraportissa esitettiin ympäristöpitoisuuksia. Niiden lisäksi atsitromysiiniä, siprofloksasiiniä, klaritromysiiniä, klindamysiiniä, florfenikolia, norfloksasiiniä, ofloksasiiniä ja tetrasykliiniä raportoitiin havaitun jokivesissä, ja jokivesistä analysoituja, mutta havaitsematta jääneitä antibiootteja olivat amoksisilliini, ampicilliini, bentsyylipenisilliini, doksisykliini, mikonatsoli, oksytetrasykliini, sulfametyatsoli, demeklosykliini, klooritetrasykliini, enrofloksasiini, sulfatoksatsoli ja tiamuliini. Merivesinäytteistä analysoituja mutta havaitsematta jääneitä antibiootteja olivat 9,10-antrakiniini, amoksisilliini, atsitromysiini, kloramfenikoli, klooritetrasykliini, demeklosykliini, dikloksasilliini, doksisiilliini, foksiimi, nafsilliini, naloksoni, ofloksasiini, oksasilliini, oksytetrasykliini, roksitromysiini ja tetrasykliini.

Tutkimusraportissa esitettyjen, merivesistä havaittujen antibioottien osalta taulukossa on saksalaisen viranomaisen ilmoittamat sulfametoksatsolin pitoisuudet; muut havaitut pitoisuudet on esitetty alkuperäislähteen (Löfgren & Gottby 2012) tulosten koossa.

### Jokivesiä Itämeren alueella (useita maita)

Antibiootti	Havaittu/ analysoitu (kpl)	MEC <sub>ka</sub> , ng/L	MEC <sub>max</sub> , ng/L	RQ <sub>ka</sub>	RQ <sub>max</sub>	n(RQ>1)
Erytromysiini	8/231	>50	-	>0,05	-	-
Roksitromysiini	4/16	147	-	>0,15	-	-
Sulfadiatsiini	17/947	-	19000	-	-*	-
Sulfadiamiidiini	7/947	>50	-	-*	-	-
Sulfametoksatsoli	345/1696	>50	-	>0,00	-	-
Trimetopriimi	12/208	>50	-	>0,10	-	-

## Itämeri, Saksan rannikko

Antibiootti	Havaittu/ analysoitu (kpl)	MEC <sub>ka</sub> , ng/L	MEC <sub>max</sub> , ng/L	RQ <sub>ka</sub>	RQ <sub>max</sub>	n(RQ>1)
Sulfametoksatsoli	12/137	16	33	0,00	0,00	0

\*Sulfadiatsiinille ja sulfadiamidiinille ei ole PNEC<sub>(RS)</sub>-arvoa

## Löfgren & Gottby (2012)

Passiivinen näytteenotto (kolme viikkoa) syksyllä 2009 Ycklaren- ja Marmen-järvistä ja Itämerestä Gävlen edustalta Ruotsista. Tutkimuksessa analysoitiin myös ofloksasiinin, siprofloksasiinin, roksitromysiinin ja mikonatsolin pitoisuuksia, jotka jäivät alle analyysimenetelmän määrittämissä rajoissa.

Antibiootti	Ycklaren ja Marmen			Itämeri, Gävlen edusta		
	MEC <sub>max</sub> , ng/L	RQ <sub>max</sub>	n(RQ>0)	MEC <sub>max</sub> , ng/L	RQ <sub>max</sub>	n(RQ>0)
Klaritromysiini	0,30	0,00	0	0,27	0,00	0
Klindamysiini	1,3	0,00	0	0,38	0,00	0
Trimetopriimi	2,1	0,00	0	0,23	0,00	0
Sulfametoksatsoli	2,7	0,00	0	<MDL	-	0
Atsitromysiini	0,20	0,00	0	<MDL	-	0